

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Picato 150 microgramos/gramo gel

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene 150 µg de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 70 µg de ingenol mebutato en 0,47 g de gel.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel transparente incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Picato está indicado para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Queratosis actínica en la cara y el cuero cabelludo en adultos*

Un tubo de Picato 150 µg/g gel (que contiene 70 µg de ingenol mebutato) debe aplicarse una vez al día en el área afectada durante 3 días consecutivos.

##### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para Picato en la población pediátrica.

##### *Población de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

El contenido de un tubo es el suficiente para un área de tratamiento de 25 cm<sup>2</sup> (p. ej. 5 cm x 5 cm). El contenido del tubo debe aplicarse en un área de tratamiento de 25 cm<sup>2</sup>. El tubo es para un solo uso y debe desecharse tras su uso (ver sección 6.6).

El gel del tubo debe vaciarse sobre la yema de un dedo y extenderse uniformemente sobre toda el área de tratamiento, dejándolo secar durante 15 minutos. El contenido de un tubo debe emplearse para un área de tratamiento de 25 cm<sup>2</sup>.

Para un solo uso.

Para el tratamiento del cuello: Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte superior del cuello, debe emplearse la posología para la cara y el cuero cabelludo. Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte inferior del cuello, debe emplearse la posología para el tronco y las extremidades.

Se debe advertir a los pacientes que es necesario que se laven las manos con agua y jabón, inmediatamente después de la aplicación de Picato. Si la zona tratada son las manos, únicamente debe lavarse la yema del dedo que se utilice para aplicar el gel.

Se debe evitar el lavado y el contacto con el área tratada durante un periodo de 6 horas tras la aplicación de Picato. Tras este periodo, el área tratada debe lavarse utilizando agua y un jabón suave.

Picato no debe aplicarse inmediatamente después de ducharse ni en las 2 horas previas a acostarse.

El área tratada no debe cubrirse con vendajes oclusivos después de la aplicación de Picato.

El efecto terapéutico óptimo puede evaluarse aproximadamente 8 semanas después del tratamiento. Si el área tratada muestra una respuesta incompleta en la visita de seguimiento, el tratamiento debe reevaluarse cuidadosamente y el manejo debe reconsiderarse.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento con más de un ciclo de tratamiento de 2 o 3 días consecutivos.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento de más de un área.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos, pero no son de esperar riesgos sistémicos puesto que ingenol mebutato no se absorbe a nivel sistémico.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Exposición ocular

El contacto con los ojos debe evitarse. En caso de contacto accidental, los ojos deben lavarse inmediatamente con abundante agua y el paciente debe recibir atención médica tan pronto como sea posible. Pueden aparecer alteraciones oculares tales como dolor en el ojo, edema palpebral y edema periorbitario, tras la exposición ocular accidental a Picato (ver sección 4.8).

#### Ingestión

Picato no debe ser ingerido. En caso de ingestión accidental, el paciente debe beber abundante agua y solicitar atención médica.

#### General

No se recomienda la administración de Picato hasta que la piel se haya recuperado de cualquier tratamiento previo con medicamentos o quirúrgico y no debe aplicarse en heridas abiertas o piel lesionada en la que la barrera cutánea está alterada.

Picato no debe emplearse cerca de los ojos, en el interior de las fosas nasales, en el interior de los oídos ni en los labios.

#### Respuestas cutáneas locales

Puede esperarse que se produzcan respuestas cutáneas locales como eritema, descamación/formación de escamas y costras tras la aplicación cutánea de Picato (ver sección 4.8). Las respuestas cutáneas localizadas son transitorias y habitualmente se producen durante el primer día de tratamiento alcanzando su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del mismo. Las respuestas cutáneas localizadas habitualmente se resuelven durante las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento, cuando se tratan áreas de la cara y cuero cabelludo, y durante las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, cuando se tratan áreas del tronco y extremidades. Es posible que el efecto del tratamiento no pueda evaluarse adecuadamente hasta la resolución de las respuestas cutáneas locales.

#### Exposición solar

Se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de la irradiación UV de la piel tras la aplicación única o repetida de ingenol mebutato gel, 100 µg/g. Ingenol mebutato gel no mostró ningún potencial para producir efectos fotoalérgicos o fotoirritantes. Sin embargo, debido a la naturaleza de la enfermedad, debe evitarse o minimizarse la exposición excesiva a la luz solar (incluyendo lámparas de sol artificial y cabinas de bronceado).

#### Manejo de la queratosis actínica

Las lesiones clínicamente atípicas de queratosis actínica o sospechosas de malignización deben biopsiarse para determinar el tratamiento apropiado.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones con medicamentos que se absorben sistémicamente se consideran mínimas puesto que Picato no se absorbe a nivel sistémico.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de ingenol mebutato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales mostraron escasa toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). El riesgo en humanos que reciben tratamiento cutáneo con ingenol mebutato se considera improbable puesto que Picato no se absorbe a nivel sistémico. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Picato durante el embarazo.

##### Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que Picato no se absorbe a nivel sistémico. Se debe advertir a la madre en período de lactancia que evite el contacto físico del niño/recién nacido con el área tratada durante un periodo de 6 horas tras la aplicación de Picato.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con ingenol mebutato.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Picato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son respuestas cutáneas locales incluyendo eritema, descamación/formación de escamas, costras, hinchazón, vesículas/pústulas y erosión/ulceración en el lugar de aplicación de ingenol mebutato gel, ver tabla 1 para terminología MedDRA. Tras la aplicación de ingenol mebutato, la mayoría de pacientes (>95%) experimentó una o diversas respuestas cutáneas locales. Se ha notificado infección en el lugar de aplicación cuando se trata la cara y el cuero cabelludo.

##### Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 refleja la exposición a Picato 150 µg/g o 500 µg/g de 499 pacientes con queratosis actínica, tratados en cuatro estudios fase 3 controlados frente a vehículo, en los que se incluyeron un total de 1.002 pacientes. Los pacientes recibieron tratamiento de campo (área de 25 cm<sup>2</sup>) con Picato a concentraciones de 150 µg/g o 500 µg/g o vehículo una vez al día durante 3 ó 2 días consecutivos, respectivamente.

La tabla que aparece a continuación recoge las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su localización anatómica.

Las frecuencias se han definido según la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

<b>Tabla 1 Reacciones adversas según Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA</b>		
	<b>Frecuencia</b>	
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Cara y cuero cabelludo</b>	<b>Tronco y extremidades</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Pústulas en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Infección en el lugar de aplicación	Frecuentes	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	Frecuentes	
<b>Trastornos oculares</b>		
Edema palpebral	Frecuentes	
Dolor ocular	Poco frecuentes	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Edema periorbitario	Frecuentes	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Erosión en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vesículas en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hinchazón en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Exfoliación en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Costra en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Eritema en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes
Irritación en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes
Secreción en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	
Parestesia en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Úlcera en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Calor en el lugar de aplicación		Poco frecuentes

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las incidencias de las respuestas cutáneas locales que se produjeron con una incidencia  $> 1\%$  en la 'cara/cuero cabelludo' y en el 'tronco/extremidades', respectivamente, son: eritema en el lugar de aplicación (94% y 92%), exfoliación en el lugar de aplicación (85% y 90%), costra en el lugar de aplicación (80% y 74%), hinchazón en el lugar de aplicación (79% y 64%), vesículas en el lugar de aplicación (13% y 20%), pústulas en el lugar de aplicación (43% y 23%) y erosión en el lugar de aplicación (31% y 25%).

Las respuestas cutáneas locales graves se produjeron con una incidencia del 29% en la cara y el cuero cabelludo y con una incidencia del 17% en el tronco y las extremidades. Las incidencias de las respuestas cutáneas locales graves que se produjeron con una incidencia  $> 1\%$  en la 'cara/cuero

cabelludo' y en el 'tronco/extremidades', respectivamente, son: eritema en el lugar de aplicación (24% y 15%), exfoliación en el lugar de aplicación (9% y 8%), costra en el lugar de aplicación (6% y 4%), hinchazón en el lugar de aplicación (5% y 3%) y pústulas en el lugar de aplicación (5% y 1%).

#### Seguimiento a largo plazo

A un total de 198 pacientes con aclaramiento completo en el día 57 (184 tratados con Picato y 14 tratados con vehículo) se les realizó un seguimiento adicional durante 12 meses. Los resultados no modificaron el perfil de seguridad de Picato (ver sección 5.1).

### **4.9 Sobredosis**

La sobredosis de Picato puede dar lugar a una mayor incidencia de respuestas cutáneas locales. El manejo de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico, otros quimioterápicos, código ATC: D06BX02.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción en queratosis actínica no se conoce completamente. Modelos *in vitro* e *in vivo* han mostrado un mecanismo de acción dual para los efectos de ingenol mebutato: 1) inducción de la muerte celular en la lesión local y 2) promoción de una respuesta inflamatoria caracterizada por infiltración de células inmunocompetentes.

#### Efectos farmacodinámicos

Los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos sobre los efectos biológicos de ingenol mebutato han mostrado que la administración tópica inducía necrosis epidérmica y una respuesta inflamatoria intensa tanto en la epidermis como en la dermis superior de la piel tratada, con predominio de células T infiltrantes, neutrófilos y macrófagos. La necrosis en la dermis se observó raramente.

Los perfiles de expresión genética de las biopsias de piel obtenida de las áreas tratadas sugieren una respuesta inflamatoria y respuesta a la lesión, lo que es consistente con las evaluaciones histológicas. El examen no invasivo de la piel tratada realizado mediante microscopia confocal de reflectancia ha mostrado que los cambios de la piel inducidos por ingenol mebutato son reversibles, con una normalización casi completa de todos los parámetros determinados en el día 57 tras el tratamiento, lo que también está avalado por los hallazgos clínicos y los estudios en animales.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Picato 150 µg/g, aplicado en la cara o el cuero cabelludo durante 3 días consecutivos, se estudió en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con vehículo, que incluyeron 547 pacientes adultos. Así mismo, se estudió la eficacia y seguridad de Picato 500 µg/g, aplicado en tronco y extremidades durante 2 días consecutivos, en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con vehículo, que incluyeron 458 pacientes adultos. Los pacientes continuaron en los estudios durante un periodo de seguimiento de 8 semanas durante el cual regresaron para ser evaluados clínicamente y monitorizados desde el punto de vista de seguridad. La eficacia, determinada como tasa de aclaramiento parcial y completo, así como la mediana del porcentaje de reducción, fue evaluada en el día 57 (ver tabla 2).

Los pacientes presentaban de 4 a 8 lesiones de queratosis actínica clínicamente típicas, visibles, diferenciadas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas, en un área de tratamiento contigua de 25 cm<sup>2</sup> en la cara o el cuero cabelludo o en el tronco o las extremidades. En los días programados de tratamiento, se aplicó el gel en estudio en toda el área de tratamiento.

La tasa de cumplimiento fue alta, completando estos estudios el 98% de los pacientes.

La edad de los pacientes incluidos en los estudios estaba comprendida entre los 34 y los 89 años (media de 64 y 66 años, respectivamente, para las dos concentraciones) y el 94% tenía piel tipo I, II o III según la escala de Fitzpatrick.

En el día 57, los pacientes tratados con Picato tuvieron tasas de aclaramiento parcial y completo superiores a las de los pacientes tratados con el vehículo del gel ( $p < 0,001$ ). La mediana del porcentaje de reducción de lesiones de queratosis actínica fue superior en el grupo tratado con ingenol mebutato comparado con el grupo que recibió vehículo (ver tabla 2).

	Cara y cuero cabelludo		Tronco y extremidades	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)
Tasa Aclaramiento Completo <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Tasa Aclaramiento Parcial <sup>b</sup> (≥ 75%)	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Mediana del % de reducción <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup> Tasa de aclaramiento completo definida como la proporción de pacientes sin (cero) lesiones de queratosis actínica visibles clínicamente en el área de tratamiento.  
<sup>b</sup> Tasa de aclaramiento parcial definida como el porcentaje de pacientes en los que el 75% o más del número de lesiones de queratosis actínica basales desaparecieron.  
<sup>c</sup> Mediana del porcentaje (%) de reducción de lesiones de queratosis actínica comparado con el nivel basal.  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$ ; comparado con vehículo mediante regresión logística con tratamiento, estudio y localización anatómica.

El nivel de eficacia varió entre las localizaciones anatómicas individuales. Dentro de cada localización, las tasas de aclaramiento parcial y completo fueron superiores en el grupo tratado con ingenol mebutato comparado con el grupo que recibió vehículo (ver tabla 3 y 4).

	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)
Cara	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuero cabelludo	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial (≥ 75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)
Brazo	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dorso de la mano	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)

Tórax	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Otros <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> Otros incluye hombro, espalda, pierna.				

La seguridad del tratamiento con Picato 150 µg/g durante 3 días o del tratamiento con Picato 500 µg/g durante 2 días se evaluó hasta el día 57, la mayoría de las reacciones adversas notificadas y las respuestas cutáneas locales fueron leves o moderadas en intensidad y todas se resolvieron sin secuelas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados notificados por los pacientes, a favor de los pacientes que recibieron Picato comparado con aquellos que recibieron el vehículo del gel. Se observaron puntuaciones medias de satisfacción global del paciente superiores, indicando un nivel superior de satisfacción global, en los grupos tratados con ingenol mebutato comparado con los grupos tratados con vehículo ( $p < 0,001$ ), determinado mediante el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para Medicamentos (TSQM).

#### *Eficacia a largo plazo*

Se llevaron a cabo tres estudios prospectivos observacionales de seguimiento a largo plazo durante 1 año, para evaluar la eficacia continuada a partir de la recurrencia de las lesiones de queratosis actínica en el campo de tratamiento y la seguridad, en pacientes que habían recibido tratamiento con Picato. Uno de los estudios incluyó pacientes tratados con Picato 150 µg/g en la cara o el cuero cabelludo durante 3 días y los otros dos estudios incluyeron pacientes tratados con Picato 500 µg/g en el tronco o las extremidades durante 2 días. Únicamente aquellos pacientes que alcanzaron un aclaramiento completo en el área de tratamiento al final de los estudios de fase 3 (día 57) fueron seleccionados para el seguimiento a largo plazo. El seguimiento de los pacientes se realizó cada 3 meses durante 12 meses (ver tabla 5).

<b>Tabla 5 Tasa de recurrencia de las lesiones de queratosis actínica</b>		
	<b>Picato 150 µg/g gel Cara y cuero cabelludo (n=108)</b>	<b>Picato 500 µg/g gel Tronco y extremidades (n=76<sup>c</sup>)</b>
Tasa de recurrencia a los 12 meses Estimación KM (IC 95%) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Tasa de recurrencia según la lesión <sup>b</sup> a los 12 meses Media (DE)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
<sup>a</sup> La tasa de recurrencia es la estimación de Kaplan-Meier (KM) en la fecha de visita de final de estudio expresada como porcentaje (IC 95%). La recurrencia se definió como cualquier lesión de queratosis actínica identificada en el área previamente tratada en pacientes que alcanzaron un aclaramiento completo en el día 57 en los estudios fase 3 previos.		
<sup>b</sup> La tasa de recurrencia según la lesión para cada paciente se definió como la relación entre el número de lesiones de queratosis actínica a los 12 meses y el número de lesiones basales en los estudios fase 3 previos.		
<sup>c</sup> De éstos, 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio fase 3 controlado con vehículo y 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio fase 3 no controlado.		

#### *Riesgo de progresión a carcinoma escamoso celular*

En los ensayos clínicos de queratosis actínica llevados a cabo con ingenol mebutato gel, la tasa de carcinoma escamoso celular (CEC) notificada en el área de tratamiento fue comparable en pacientes tratados con ingenol mebutato gel (0,3%, 3 de 1.165 pacientes) y en pacientes tratados con vehículo (0,3%, 2 de 632 pacientes), al final del estudio (día 57).



No se notificó CEC en el área de tratamiento en ningún paciente (0 de 184 pacientes previamente tratados con ingenol mebutato gel) en los tres estudios prospectivos observacionales de seguimiento a largo plazo durante 1 año.

#### *Experiencia con el tratamiento en un área más extensa*

En un ensayo clínico doble ciego controlado con vehículo para evaluar la exposición sistémica, se aplicó el contenido de 4 tubos de Picato 500 µg/g, en un área de tratamiento contigua de 100 cm<sup>2</sup>, diariamente durante 2 días consecutivos. Los resultados no mostraron absorción sistémica.

Picato 500 µg/g fue bien tolerado cuando se aplicó en un área de tratamiento contigua de 100 cm<sup>2</sup> en el tronco y extremidades.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Picato en los diferentes grupos de la población pediátrica en queratosis actínica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### Población de edad avanzada

De los 1.165 pacientes tratados con Picato en ensayos clínicos sobre queratosis actínica llevados a cabo con ingenol mebutato gel, 656 pacientes (56%) tenían 65 años o más, mientras que 241 pacientes (21%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en eficacia y seguridad entre los pacientes más jóvenes y los de mayor edad.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El perfil farmacocinético sistémico de ingenol mebutato y sus metabolitos no ha sido caracterizado en humanos debido a la ausencia de niveles sanguíneos cuantificables para todos ellos tras administración cutánea.

No se detectó absorción sistémica en o por encima del límite de detección inferior (0,1 ng/ml) cuando el contenido de 4 tubos de Picato 500 µg/g se aplicó en un área de 100 cm<sup>2</sup> en el dorso del antebrazo de pacientes con queratosis actínica, una vez al día durante 2 días consecutivos.

Los resultados de un estudio *in vitro* muestran que ingenol mebutato no inhibe ni induce las isoformas del citocromo P450 humano.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios no clínicos de seguridad mostraron que la administración cutánea de ingenol mebutato gel es bien tolerada, siendo reversible cualquier irritación cutánea y con un riesgo insignificante de toxicidad sistémica en las condiciones de uso recomendadas.

En ratas, ingenol mebutato no se asoció con efectos sobre el desarrollo fetal a dosis IV de hasta 5 µg/kg/día (30 µg/m<sup>2</sup>/día). En conejos no se produjeron anomalías graves. Se observaron anomalías fetales de poca importancia o variantes en fetos de hembras tratadas a dosis de 1 µg/kg/día (12 µg/m<sup>2</sup>/día).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Alcohol isopropílico

Hidroxietilcelulosa

Ácido cítrico monohidrato

Citrato de sodio

Alcohol bencílico  
Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
Los tubos deben desecharse tras la primera apertura.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tubos laminados unidos con una capa interna de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) y aluminio como capa protectora. Tapones de HDPE.

Picato 150 µg/g gel está disponible en cajas que contienen 3 tubos con 0,47 g de gel en cada uno.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca  
+45 4494 5888

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Picato 500 microgramos/gramo gel

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene 500 µg de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 235 µg de ingenol mebutato en 0,47 g de gel.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel transparente incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Picato está indicado para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Queratosis actínica en el tronco y las extremidades en adultos*

Un tubo de Picato 500 µg/g gel (que contiene 235 µg de ingenol mebutato) debe aplicarse una vez al día en el área afectada durante 2 días consecutivos.

##### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para Picato en la población pediátrica.

##### *Población de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

El contenido de un tubo es el suficiente para un área de tratamiento de 25 cm<sup>2</sup> (p. ej. 5 cm x 5 cm). El contenido del tubo debe aplicarse en un área de tratamiento de 25 cm<sup>2</sup>. El tubo es para un solo uso y debe desecharse tras su uso (ver sección 6.6).

El gel del tubo debe vaciarse sobre la yema de un dedo y extenderse uniformemente sobre toda el área de tratamiento, dejándolo secar durante 15 minutos. El contenido de un tubo debe emplearse para un área de tratamiento de 25 cm<sup>2</sup>.

Para un solo uso.

Para el tratamiento del cuello: Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte superior del cuello, debe emplearse la posología para la cara y el cuero cabelludo. Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte inferior del cuello, debe emplearse la posología para el tronco y las extremidades.

Se debe advertir a los pacientes que es necesario que se laven las manos con agua y jabón, inmediatamente después de la aplicación de Picato. Si la zona tratada son las manos, únicamente debe lavarse la yema del dedo que se utilice para aplicar el gel.

Se debe evitar el lavado y el contacto con el área tratada durante un periodo de 6 horas tras la aplicación de Picato. Tras este periodo, el área tratada debe lavarse utilizando agua y un jabón suave.

Picato no debe aplicarse inmediatamente después de ducharse ni en las 2 horas previas a acostarse.

El área tratada no debe cubrirse con vendajes oclusivos después de la aplicación de Picato.

El efecto terapéutico óptimo puede evaluarse aproximadamente 8 semanas después del tratamiento. Si el área tratada muestra una respuesta incompleta en la visita de seguimiento, el tratamiento debe reevaluarse cuidadosamente y el manejo debe reconsiderarse.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento con más de un ciclo de tratamiento de 2 o 3 días consecutivos.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento de más de un área.

No se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos, pero no son de esperar riesgos sistémicos puesto que ingenol mebutato no se absorbe a nivel sistémico.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Exposición ocular

El contacto con los ojos debe evitarse. En caso de contacto accidental, los ojos deben lavarse inmediatamente con abundante agua y el paciente debe recibir atención médica tan pronto como sea posible. Pueden aparecer alteraciones oculares tales como dolor en el ojo, edema palpebral y edema periorbitario, tras la exposición ocular accidental a Picato (ver sección 4.8).

#### Ingestión

Picato no debe ser ingerido. En caso de ingestión accidental, el paciente debe beber abundante agua y solicitar atención médica.

#### General

No se recomienda la administración de Picato hasta que la piel se haya recuperado de cualquier tratamiento previo con medicamentos o quirúrgico y no debe aplicarse en heridas abiertas o piel lesionada en la que la barrera cutánea está alterada.

Picato no debe emplearse cerca de los ojos, en el interior de las fosas nasales, en el interior de los oídos ni en los labios.

#### Respuestas cutáneas locales

Puede esperarse que se produzcan respuestas cutáneas locales como eritema, descamación/formación de escamas y costras tras la aplicación cutánea de Picato (ver sección 4.8). Las respuestas cutáneas localizadas son transitorias y habitualmente se producen durante el primer día de tratamiento alcanzando su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del mismo. Las respuestas cutáneas localizadas habitualmente se resuelven durante las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento, cuando se tratan áreas de la cara y cuero cabelludo, y durante las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, cuando se tratan áreas del tronco y extremidades. Es posible que el efecto del tratamiento no pueda evaluarse adecuadamente hasta la resolución de las respuestas cutáneas locales.

#### Exposición solar

Se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de la irradiación UV de la piel tras la aplicación única o repetida de ingenol mebutato gel, 100 µg/g. Ingenol mebutato gel no mostró ningún potencial para producir efectos fotoalérgicos o fotoirritantes. Sin embargo, debido a la naturaleza de la enfermedad, debe evitarse o minimizarse la exposición excesiva a la luz solar (incluyendo lámparas de sol artificial y cabinas de bronceado).

#### Manejo de la queratosis actínica

Las lesiones clínicamente atípicas de queratosis actínica o sospechosas de malignización deben biopsiarse para determinar el tratamiento apropiado.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones con medicamentos que se absorben sistémicamente se consideran mínimas puesto que Picato no se absorbe a nivel sistémico.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de ingenol mebutato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales mostraron escasa toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). El riesgo en humanos que reciben tratamiento cutáneo con ingenol mebutato se considera improbable puesto que Picato no se absorbe a nivel sistémico. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Picato durante el embarazo.

##### Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que Picato no se absorbe a nivel sistémico. Se debe advertir a la madre en período de lactancia que evite el contacto físico del niño/recién nacido con el área tratada durante un periodo de 6 horas tras la aplicación de Picato.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con ingenol mebutato.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Picato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son respuestas cutáneas locales incluyendo eritema, descamación/formación de escamas, costras, hinchazón, vesículas/pústulas y erosión/ulceración en el lugar de aplicación de ingenol mebutato gel, ver tabla 1 para terminología MedDRA. Tras la aplicación de ingenol mebutato, la mayoría de pacientes (>95%) experimentó una o diversas respuestas cutáneas locales. Se ha notificado infección en el lugar de aplicación cuando se trata la cara y el cuero cabelludo.

##### Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 refleja la exposición a Picato 150 µg/g o 500 µg/g de 499 pacientes con queratosis actínica, tratados en cuatro estudios fase 3 controlados frente a vehículo, en los que se incluyeron un total de 1.002 pacientes. Los pacientes recibieron tratamiento de campo (área de 25 cm<sup>2</sup>) con Picato a concentraciones de 150 µg/g o 500 µg/g o vehículo una vez al día durante 3 ó 2 días consecutivos, respectivamente.

La tabla que aparece a continuación recoge las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su localización anatómica.

Las frecuencias se han definido según la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

<b>Tabla 1 Reacciones adversas según Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA</b>		
	<b>Frecuencia</b>	
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Cara y cuero cabelludo</b>	<b>Tronco y extremidades</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Pústulas en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Infección en el lugar de aplicación	Frecuentes	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	Frecuentes	
<b>Trastornos oculares</b>		
Edema palpebral	Frecuentes	
Dolor ocular	Poco frecuentes	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Edema periorbitario	Frecuentes	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Erosión en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vesículas en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hinchazón en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Exfoliación en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Costra en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Eritema en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes
Irritación en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes
Secreción en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	
Parestesia en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Úlcera en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Calor en el lugar de aplicación		Poco frecuentes

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las incidencias de las respuestas cutáneas locales que se produjeron con una incidencia  $> 1\%$  en la 'cara/cuero cabelludo' y en el 'tronco/extremidades', respectivamente, son: eritema en el lugar de aplicación (94% y 92%), exfoliación en el lugar de aplicación (85% y 90%), costra en el lugar de aplicación (80% y 74%), hinchazón en el lugar de aplicación (79% y 64%), vesículas en el lugar de aplicación (13% y 20%), pústulas en el lugar de aplicación (43% y 23%) y erosión en el lugar de aplicación (31% y 25%).

Las respuestas cutáneas locales graves se produjeron con una incidencia del 29% en la cara y el cuero cabelludo y con una incidencia del 17% en el tronco y las extremidades. Las incidencias de las respuestas cutáneas locales graves que se produjeron con una incidencia  $> 1\%$  en la 'cara/cuero

cabelludo' y en el 'tronco/extremidades', respectivamente, son: eritema en el lugar de aplicación (24% y 15%), exfoliación en el lugar de aplicación (9% y 8%), costra en el lugar de aplicación (6% y 4%), hinchazón en el lugar de aplicación (5% y 3%) y pústulas en el lugar de aplicación (5% y 1%).

#### Seguimiento a largo plazo

A un total de 198 pacientes con aclaramiento completo en el día 57 (184 tratados con Picato y 14 tratados con vehículo) se les realizó un seguimiento adicional durante 12 meses. Los resultados no modificaron el perfil de seguridad de Picato (ver sección 5.1).

#### **4.9 Sobredosis**

La sobredosis de Picato puede dar lugar a una mayor incidencia de respuestas cutáneas locales. El manejo de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico, otros quimioterápicos, código ATC: D06BX02.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción en queratosis actínica no se conoce completamente. Modelos *in vitro* e *in vivo* han mostrado un mecanismo de acción dual para los efectos de ingenol mebutato: 1) inducción de la muerte celular en la lesión local y 2) promoción de una respuesta inflamatoria caracterizada por infiltración de células inmunocompetentes.

#### Efectos farmacodinámicos

Los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos sobre los efectos biológicos de ingenol mebutato han mostrado que la administración tópica inducía necrosis epidérmica y una respuesta inflamatoria intensa tanto en la epidermis como en la dermis superior de la piel tratada, con predominio de células T infiltrantes, neutrófilos y macrófagos. La necrosis en la dermis se observó raramente.

Los perfiles de expresión genética de las biopsias de piel obtenida de las áreas tratadas sugieren una respuesta inflamatoria y respuesta a la lesión, lo que es consistente con las evaluaciones histológicas. El examen no invasivo de la piel tratada realizado mediante microscopia confocal de reflectancia ha mostrado que los cambios de la piel inducidos por ingenol mebutato son reversibles, con una normalización casi completa de todos los parámetros determinados en el día 57 tras el tratamiento, lo que también está avalado por los hallazgos clínicos y los estudios en animales.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Picato 150 µg/g, aplicado en la cara o el cuero cabelludo durante 3 días consecutivos, se estudió en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con vehículo, que incluyeron 547 pacientes adultos. Así mismo, se estudió la eficacia y seguridad de Picato 500 µg/g, aplicado en tronco y extremidades durante 2 días consecutivos, en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con vehículo, que incluyeron 458 pacientes adultos. Los pacientes continuaron en los estudios durante un periodo de seguimiento de 8 semanas durante el cual regresaron para ser evaluados clínicamente y monitorizados desde el punto de vista de seguridad. La eficacia, determinada como tasa de aclaramiento parcial y completo, así como la mediana del porcentaje de reducción, fue evaluada en el día 57 (ver tabla 2).

Los pacientes presentaban de 4 a 8 lesiones de queratosis actínica clínicamente típicas, visibles, diferenciadas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas, en un área de tratamiento contigua de 25 cm<sup>2</sup> en la cara o el cuero cabelludo o en el tronco o las extremidades. En los días programados de tratamiento, se aplicó el gel en estudio en toda el área de tratamiento.

La tasa de cumplimiento fue alta, completando estos estudios el 98% de los pacientes.

La edad de los pacientes incluidos en los estudios estaba comprendida entre los 34 y los 89 años (media de 64 y 66 años, respectivamente, para las dos concentraciones) y el 94% tenía piel tipo I, II o III según la escala de Fitzpatrick.

En el día 57, los pacientes tratados con Picato tuvieron tasas de aclaramiento parcial y completo superiores a las de los pacientes tratados con el vehículo del gel ( $p < 0,001$ ). La mediana del porcentaje de reducción de lesiones de queratosis actínica fue superior en el grupo tratado con ingenol mebutato comparado con el grupo que recibió vehículo (ver tabla 2).

	Cara y cuero cabelludo		Tronco y extremidades	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)
Tasa Aclaramiento Completo <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Tasa Aclaramiento Parcial <sup>b</sup> (≥ 75%)	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Mediana del % de reducción <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup> Tasa de aclaramiento completo definida como la proporción de pacientes sin (cero) lesiones de queratosis actínica visibles clínicamente en el área de tratamiento.  
<sup>b</sup> Tasa de aclaramiento parcial definida como el porcentaje de pacientes en los que el 75% o más del número de lesiones de queratosis actínica basales desaparecieron.  
<sup>c</sup> Mediana del porcentaje (%) de reducción de lesiones de queratosis actínica comparado con el nivel basal.  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$ ; comparado con vehículo mediante regresión logística con tratamiento, estudio y localización anatómica.

El nivel de eficacia varió entre las localizaciones anatómicas individuales. Dentro de cada localización, las tasas de aclaramiento parcial y completo fueron superiores en el grupo tratado con ingenol mebutato comparado con el grupo que recibió vehículo (ver tabla 3 y 4).

	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)
Cara	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuero cabelludo	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial (≥ 75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)
Brazo	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dorso de la mano	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)



Tórax	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Otros <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> Otros incluye hombro, espalda, pierna.				

La seguridad del tratamiento con Picato 150 µg/g durante 3 días o del tratamiento con Picato 500 µg/g durante 2 días se evaluó hasta el día 57, la mayoría de las reacciones adversas notificadas y las respuestas cutáneas locales fueron leves o moderadas en intensidad y todas se resolvieron sin secuelas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados notificados por los pacientes, a favor de los pacientes que recibieron Picato comparado con aquellos que recibieron el vehículo del gel. Se observaron puntuaciones medias de satisfacción global del paciente superiores, indicando un nivel superior de satisfacción global, en los grupos tratados con ingenol mebutato comparado con los grupos tratados con vehículo ( $p < 0,001$ ), determinado mediante el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para Medicamentos (TSQM).

#### *Eficacia a largo plazo*

Se llevaron a cabo tres estudios prospectivos observacionales de seguimiento a largo plazo durante 1 año, para evaluar la eficacia continuada a partir de la recurrencia de las lesiones de queratosis actínica en el campo de tratamiento y la seguridad, en pacientes que habían recibido tratamiento con Picato. Uno de los estudios incluyó pacientes tratados con Picato 150 µg/g en la cara o el cuero cabelludo durante 3 días y los otros dos estudios incluyeron pacientes tratados con Picato 500 µg/g en el tronco o las extremidades durante 2 días. Únicamente aquellos pacientes que alcanzaron un aclaramiento completo en el área de tratamiento al final de los estudios de fase 3 (día 57) fueron seleccionados para el seguimiento a largo plazo. El seguimiento de los pacientes se realizó cada 3 meses durante 12 meses (ver tabla 5).

<b>Tabla 5 Tasa de recurrencia de las lesiones de queratosis actínica</b>		
	<b>Picato 150 µg/g gel Cara y cuero cabelludo (n=108)</b>	<b>Picato 500 µg/g gel Tronco y extremidades (n=76<sup>c</sup>)</b>
Tasa de recurrencia a los 12 meses Estimación KM (IC 95%) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Tasa de recurrencia según la lesión <sup>b</sup> a los 12 meses Media (DE)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
<sup>a</sup> La tasa de recurrencia es la estimación de Kaplan-Meier (KM) en la fecha de visita de final de estudio expresada como porcentaje (IC 95%). La recurrencia se definió como cualquier lesión de queratosis actínica identificada en el área previamente tratada en pacientes que alcanzaron un aclaramiento completo en el día 57 en los estudios fase 3 previos.		
<sup>b</sup> La tasa de recurrencia según la lesión para cada paciente se definió como la relación entre el número de lesiones de queratosis actínica a los 12 meses y el número de lesiones basales en los estudios fase 3 previos.		
<sup>c</sup> De éstos, 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio fase 3 controlado con vehículo y 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio fase 3 no controlado.		

#### *Riesgo de progresión a carcinoma escamoso celular*

En los ensayos clínicos de queratosis actínica llevados a cabo con ingenol mebutato gel, la tasa de carcinoma escamoso celular (CEC) notificada en el área de tratamiento fue comparable en pacientes tratados con ingenol mebutato gel (0,3%, 3 de 1.165 pacientes) y en pacientes tratados con vehículo (0,3%, 2 de 632 pacientes), al final del estudio (día 57).

No se notificó CEC en el área de tratamiento en ningún paciente (0 de 184 pacientes previamente tratados con ingenol mebutato gel) en los tres estudios prospectivos observacionales de seguimiento a largo plazo durante 1 año.

#### *Experiencia con el tratamiento en un área más extensa*

En un ensayo clínico doble ciego controlado con vehículo para evaluar la exposición sistémica, se aplicó el contenido de 4 tubos de Picato 500 µg/g, en un área de tratamiento contigua de 100 cm<sup>2</sup>, diariamente durante 2 días consecutivos. Los resultados no mostraron absorción sistémica.

Picato 500 µg/g fue bien tolerado cuando se aplicó en un área de tratamiento contigua de 100 cm<sup>2</sup> en el tronco y extremidades.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Picato en los diferentes grupos de la población pediátrica en queratosis actínica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### Población de edad avanzada

De los 1.165 pacientes tratados con Picato en ensayos clínicos sobre queratosis actínica llevados a cabo con ingenol mebutato gel, 656 pacientes (56%) tenían 65 años o más, mientras que 241 pacientes (21%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en eficacia y seguridad entre los pacientes más jóvenes y los de mayor edad.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El perfil farmacocinético sistémico de ingenol mebutato y sus metabolitos no ha sido caracterizado en humanos debido a la ausencia de niveles sanguíneos cuantificables para todos ellos tras administración cutánea.

No se detectó absorción sistémica en o por encima del límite de detección inferior (0,1 ng/ml) cuando el contenido de 4 tubos de Picato 500 µg/g se aplicó en un área de 100 cm<sup>2</sup> en el dorso del antebrazo de pacientes con queratosis actínica, una vez al día durante 2 días consecutivos.

Los resultados de un estudio *in vitro* muestran que ingenol mebutato no inhibe ni induce las isoformas del citocromo P450 humano.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios no clínicos de seguridad mostraron que la administración cutánea de ingenol mebutato gel es bien tolerada, siendo reversible cualquier irritación cutánea y con un riesgo insignificante de toxicidad sistémica en las condiciones de uso recomendadas.

En ratas, ingenol mebutato no se asoció con efectos sobre el desarrollo fetal a dosis IV de hasta 5 µg/kg/día (30 µg/m<sup>2</sup>/día). En conejos no se produjeron anomalías graves. Se observaron anomalías fetales de poca importancia o variantes en fetos de hembras tratadas a dosis de 1 µg/kg/día (12 µg/m<sup>2</sup>/día).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Alcohol isopropílico

Hidroxietilcelulosa

Ácido cítrico monohidrato

Citrato de sodio

Alcohol bencílico  
Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
Los tubos deben desecharse tras la primera apertura.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tubos laminados unidos con una capa interna de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) y aluminio como capa protectora. Tapones de HDPE.

Picato 500 µg/g gel está disponible en cajas que contienen 2 tubos con 0,47 g de gel en cada uno.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dinamarca  
+45 4494 5888

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

LEO Laboratories Ltd.

285 Cashel Road

Crumlin, Dublín 12

Irlanda

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
  - Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
  - A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- 
- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTONAJE DE 150 µg/g GEL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Picato 150 microgramos/g gel  
Ingenol mebutato

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de gel contiene 150 microgramos de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 70 microgramos de ingenol mebutato en 0,47 g de gel.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alcohol isopropílico  
Hidroxietilcelulosa  
Ácido cítrico monohidrato  
Citrato de sodio  
Alcohol bencílico  
Agua purificada

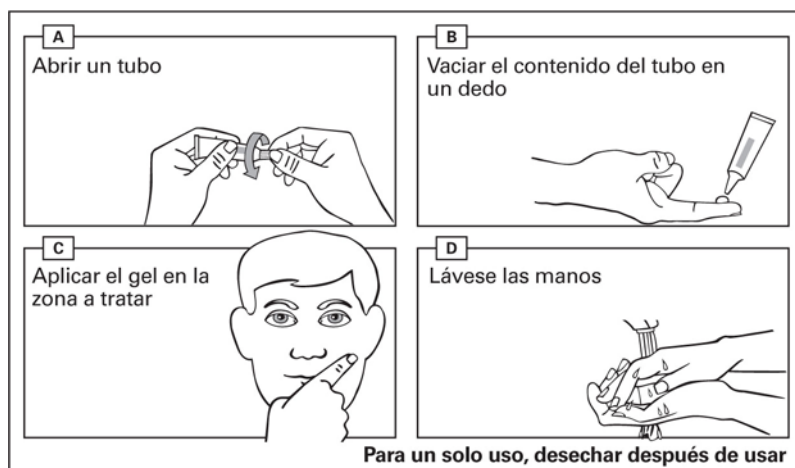
#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

gel  
3 tubos

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Uso cutáneo

*A imprimir en la parte interior de la tapa de la caja:*





**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Picato 150 mcg/g

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTONAJE DE 500 µg/g GEL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Picato 500 microgramos/g gel  
Ingenol mebutato

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de gel contiene 500 microgramos de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 235 microgramos de ingenol mebutato en 0,47 g de gel.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alcohol isopropílico  
Hidroxietilcelulosa  
Ácido cítrico monohidrato  
Citrato de sodio  
Alcohol bencílico  
Agua purificada

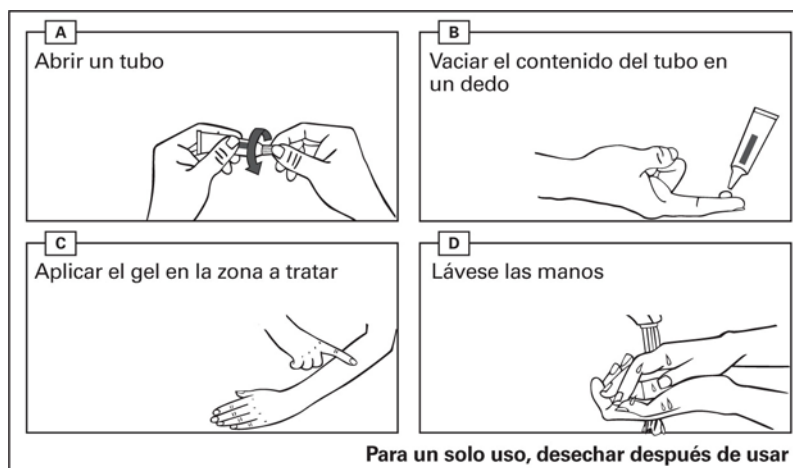
#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

gel  
2 tubos

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Uso cutáneo

*A imprimir en la parte interior de la tapa de la caja:*



**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Picato 500 mcg/g

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TUBO 150 µg/g GEL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Picato 150 µg/g gel  
Ingenol mebutato  
Uso cutáneo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,47 g

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TUBO 500 µg/g GEL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Picato 500 µg/g gel  
Ingenol mebutato  
Uso cutáneo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,47 g

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Picato 150 microgramos/gramo gel** Ingenol mebutato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Picato y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Picato
3. Cómo usar Picato
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Picato
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Picato y para qué se utiliza**

Picato contiene ingenol mebutato como principio activo.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento tópico (en la piel) de la queratosis actínica, también denominada queratosis solar, en adultos. La queratosis actínica consiste en zonas ásperas de la piel que aparecen en personas que se han expuesto mucho al sol durante su vida. Picato 150 microgramos/gramo gel se utiliza para el tratamiento de la queratosis actínica en cara y cuero cabelludo.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Picato**

##### **No use Picato**

- Si es alérgico a ingenol mebutato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

- Evite el contacto con los ojos. En caso de contacto accidental, retire el gel lavando con abundante agua y solicite atención médica tan pronto como sea posible.
- No ingiera este medicamento. Beba abundante agua si accidentalmente ingiere este medicamento y solicite atención médica.
- Asegúrese de que su piel está recuperada de cualquier otro tratamiento farmacológico o quirúrgico anterior, antes de usar este medicamento. No aplique Picato sobre heridas abiertas o piel lesionada.
- No aplique este medicamento internamente, en la zona cercana a los ojos, en el interior de las fosas nasales, en el interior de los oídos ni en los labios.
- Evite la luz solar lo máximo posible (incluyendo lámparas de sol artificial y cabinas de bronceado).
- Este medicamento es para tratar una zona de 25 cm<sup>2</sup> durante tres días. Ésto debe cumplirse estrictamente.
- No aplique más gel que el indicado por su médico.

- Es de esperar que se produzcan reacciones locales en la piel, tales como enrojecimiento e hinchazón, tras el tratamiento con este medicamento (ver sección 4). Consulte a su médico si estas reacciones locales en la piel se agravan.

### **Niños y adolescentes**

- La queratosis actínica no se produce en niños, y este medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Uso de Picato con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si previamente ha utilizado Picato u otros medicamentos similares, informe a su médico antes de iniciar el tratamiento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debe evitar el empleo de Picato si está embarazada.

Si está dando el pecho, evite el contacto físico del bebé con la zona tratada durante un periodo de 6 horas tras la aplicación de este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento no afecta a su capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

## **3. Cómo usar Picato**

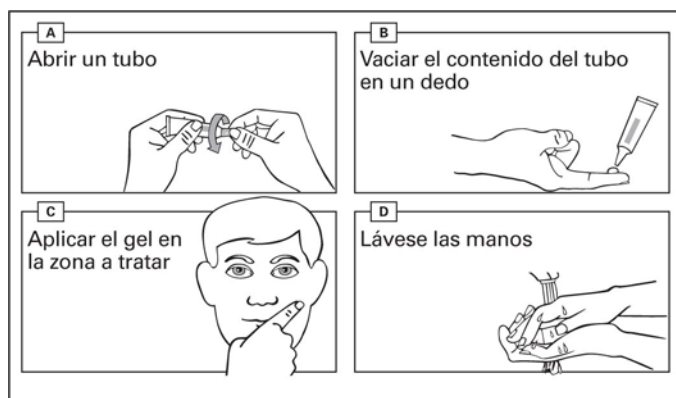
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- El tratamiento de la queratosis actínica en la cara y cuero cabelludo consiste en la aplicación de un tubo de Picato 150 microgramos/g gel (que contiene 70 microgramos de ingenol mebutato) una vez al día durante 3 días seguidos.

### Instrucciones de uso:

- Abra un tubo nuevo cada vez que use este medicamento. Retire el tapón del tubo en el momento de su uso.
- Vacíe el gel de un tubo en la punta de su dedo.
- Aplique el contenido de un tubo en una zona de 25 cm<sup>2</sup> (p. ej. 5 cm x 5 cm).
- Extienda el gel suavemente sobre la zona a tratar.
- Deje que la zona se seque durante 15 minutos. Evite tocar la zona tratada durante las 6 horas siguientes a la aplicación del medicamento.
- Lávese las manos con agua y jabón inmediatamente después de la aplicación del gel.
- No aplique este medicamento inmediatamente después de ducharse ni en las 2 horas previas a acostarse.
- No lave las zonas donde se ha aplicado el gel durante al menos las 6 horas siguientes a su aplicación.
- No se toque la zona tratada ni permita que nadie ni ninguna mascota la toque durante un periodo de 6 horas después de aplicar el gel.
- No cubra la zona tratada con vendajes oclusivos tras la aplicación de este medicamento.
- El efecto completo de Picato puede evaluarse aproximadamente 8 semanas después del tratamiento.





### **Si usa más Picato del que debe**

Consulte a su médico o farmacéutico si ha usado más Picato del que debe.

### **Si olvida usar Picato**

Consulte a su médico o farmacéutico si olvida usar Picato.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Picato puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Tras el uso de este medicamento, es probable que la zona de la piel donde se lo aplica se enrojezca, se descame y se formen costras. Estos efectos adversos muy a menudo se producen durante el primer día de la aplicación de este medicamento. Los efectos adversos pueden empeorar hasta una semana después de la finalización del empleo de este medicamento. Éstos habitualmente mejoran durante las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento.

Puede producirse infección de la piel en la zona tratada (se ha notificado como un efecto adverso frecuente, que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas, cuando se trata la cara y el cuero cabelludo). Si los síntomas antes descritos se intensifican después de la primera semana de la finalización del empleo de este medicamento, o si se produce supuración, puede ser que tenga una infección y debe consultar a su médico o farmacéutico.

### **Efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia cuando se trata la cara y el cuero cabelludo:**

#### **Efectos adversos muy frecuentes en la zona de tratamiento, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Parte de la capa externa de su piel puede desprenderse (erosión)
- Ampollas (vesículas, pústulas)
- Hinchazón
- Descamación (exfoliación)
- Costras
- Enrojecimiento debido a la dilatación de pequeños vasos sanguíneos (eritema)
- Dolor

### **Efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia cuando se trata el tronco y las extremidades:**

#### **Efectos adversos muy frecuentes en la zona de tratamiento, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Parte de la capa externa de su piel puede desprenderse (erosión)
- Ampollas (vesículas, pústulas)
- Hinchazón
- Descamación (exfoliación)
- Costras
- Enrojecimiento debido a la dilatación de pequeños vasos sanguíneos (eritema)

**Otros posibles efectos adversos cuando se trata la cara y el cuero cabelludo:**

**Efectos adversos frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Picor (prurito)
- Irritación

Otros efectos adversos:

- Inflamación alrededor del ojo (edema periorbitario)
- Inflamación (edema) del párpado
- Dolor de cabeza

**Efectos adversos poco frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Hormigueo o insensibilidad (parestesia)
- Úlceras
- Secreción de líquido

Otros efectos adversos:

- Dolor en el ojo

**Otros posibles efectos adversos cuando se trata el tronco y las extremidades:**

**Efectos adversos frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Picor (prurito)
- Irritación
- Dolor

**Efectos adversos poco frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Hormigueo o insensibilidad (parestesia)
- Úlceras
- Calor

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**5. Conservación de Picato**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el tubo después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para un solo uso. Los tubos no deben reutilizarse una vez abiertos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Picato**

- El principio activo es ingenol mebutato. Cada gramo de gel contiene 150 microgramos de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 70 microgramos de ingenol mebutato en 0,47 g de gel.
- Los demás componentes son alcohol isopropílico, hidroxietilcelulosa, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, alcohol bencílico y agua purificada.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Picato 150 microgramos/g gel es transparente e incoloro y cada caja contiene 3 tubos con 0,47 g de gel en cada uno.

## **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

### **Titular de la autorización de comercialización**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK- 2750 Ballerup  
Dinamarca

### **Responsable de la fabricación**

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road, Crumlin, Dublín 12  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

#### **Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

#### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

#### **Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

#### **Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

#### **Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**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

**Ireland**

LEO Pharma  
Tel: +353 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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**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 1844 347333

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Picato 500 microgramos/gramo gel** Ingenol mebutato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Picato y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Picato
3. Cómo usar Picato
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Picato
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Picato y para qué se utiliza**

Picato contiene ingenol mebutato como principio activo.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento tópico (en la piel) de la queratosis actínica, también denominada queratosis solar, en adultos. La queratosis actínica consiste en zonas ásperas de la piel que aparecen en personas que se han expuesto mucho al sol durante su vida. Picato 500 microgramos/gramo gel se utiliza para el tratamiento de la queratosis actínica en cuerpo, brazos, manos y piernas.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Picato**

##### **No use Picato**

- Si es alérgico a ingenol mebutato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

- Evite el contacto con los ojos. En caso de contacto accidental, retire el gel lavando con abundante agua y solicite atención médica tan pronto como sea posible.
- No ingiera este medicamento. Beba abundante agua si accidentalmente ingiere este medicamento y solicite atención médica.
- Asegúrese de que su piel está recuperada de cualquier otro tratamiento farmacológico o quirúrgico anterior, antes de usar este medicamento. No aplique Picato sobre heridas abiertas o piel lesionada.
- No aplique este medicamento internamente, en la zona cercana a los ojos, en el interior de las fosas nasales, en el interior de los oídos ni en los labios.
- Evite la luz solar lo máximo posible (incluyendo lámparas de sol artificial y cabinas de bronceado).
- Este medicamento es para tratar una zona de 25 cm<sup>2</sup> durante dos días. Ésto debe cumplirse estrictamente.
- No aplique más gel que el indicado por su médico.

- Es de esperar que se produzcan reacciones locales en la piel, tales como enrojecimiento e hinchazón, tras el tratamiento con este medicamento (ver sección 4). Consulte a su médico si estas reacciones locales en la piel se agravan.

### **Niños y adolescentes**

- La queratosis actínica no se produce en niños, y este medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Uso de Picato con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si previamente ha utilizado Picato u otros medicamentos similares, informe a su médico antes de iniciar el tratamiento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debe evitar el empleo de Picato si está embarazada.

Si está dando el pecho, evite el contacto físico del bebé con la zona tratada durante un periodo de 6 horas tras la aplicación de este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento no afecta a su capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

## **3. Cómo usar Picato**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- El tratamiento de la queratosis actínica en el cuerpo, brazos, manos y piernas consiste en la aplicación de un tubo de Picato 500 microgramos/g gel (que contiene 235 microgramos de ingenol mebutato) una vez al día durante 2 días seguidos.

### Instrucciones de uso:

- Abra un tubo nuevo cada vez que use este medicamento. Retire el tapón del tubo en el momento de su uso.
- Vacíe el gel de un tubo en la punta de su dedo.
- Aplique el contenido de un tubo en una zona de 25 cm<sup>2</sup> (p. ej. 5 cm x 5 cm).
- Extienda el gel suavemente sobre la zona a tratar.
- Deje que la zona se seque durante 15 minutos. Evite tocar la zona tratada durante las 6 horas siguientes a la aplicación del medicamento.
- Lávese las manos con agua y jabón inmediatamente después de la aplicación del gel. Si se está tratando las manos, debe lavarse únicamente la punta del dedo con la que se ha aplicado el gel.
- No aplique este medicamento inmediatamente después de ducharse ni en las 2 horas previas a acostarse.
- No lave las zonas donde se ha aplicado el gel durante al menos las 6 horas siguientes a su aplicación.
- No se toque la zona tratada ni permita que nadie ni ninguna mascota la toque durante un periodo de 6 horas después de aplicar el gel.
- No cubra la zona tratada con vendajes oclusivos tras la aplicación de este medicamento.
- El efecto completo de Picato puede evaluarse aproximadamente 8 semanas después del tratamiento.



#### **Si usa más Picato del que debe**

Consulte a su médico o farmacéutico si ha usado más Picato del que debe.

#### **Si olvida usar Picato**

Consulte a su médico o farmacéutico si olvida usar Picato.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Picato puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Tras el uso de este medicamento, es probable que la zona de la piel donde se lo aplica se enrojezca, se descame y se formen costras. Estos efectos adversos muy a menudo se producen durante el primer día de la aplicación de este medicamento. Los efectos adversos pueden empeorar hasta una semana después de la finalización del empleo de este medicamento. Éstos habitualmente mejoran durante las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento.

Puede producirse infección de la piel en la zona tratada (se ha notificado como un efecto adverso frecuente, que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas, cuando se trata la cara y el cuero cabelludo). Si los síntomas antes descritos se intensifican después de la primera semana de la finalización del empleo de este medicamento, o si se produce supuración, puede ser que tenga una infección y debe consultar a su médico o farmacéutico.

#### **Efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia cuando se trata la cara y el cuero cabelludo:**

##### **Efectos adversos muy frecuentes en la zona de tratamiento, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Parte de la capa externa de su piel puede desprenderse (erosión)
- Ampollas (vesículas, pústulas)
- Hinchazón
- Descamación (exfoliación)
- Costras
- Enrojecimiento debido a la dilatación de pequeños vasos sanguíneos (eritema)
- Dolor

#### **Efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia cuando se trata el tronco y las extremidades:**

##### **Efectos adversos muy frecuentes en la zona de tratamiento, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Parte de la capa externa de su piel puede desprenderse (erosión)
- Ampollas (vesículas, pústulas)
- Hinchazón
- Descamación (exfoliación)
- Costras
- Enrojecimiento debido a la dilatación de pequeños vasos sanguíneos (eritema)

**Otros posibles efectos adversos cuando se trata la cara y el cuero cabelludo:**

**Efectos adversos frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Picor (prurito)
- Irritación

Otros efectos adversos:

- Inflamación alrededor del ojo (edema periorbitario)
- Inflamación (edema) del párpado
- Dolor de cabeza

**Efectos adversos poco frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Hormigueo o insensibilidad (parestesia)
- Úlceras
- Secreción de líquido

Otros efectos adversos:

- Dolor en el ojo

**Otros posibles efectos adversos cuando se trata el tronco y las extremidades:**

**Efectos adversos frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Picor (prurito)
- Irritación
- Dolor

**Efectos adversos poco frecuentes, que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

En la zona de tratamiento:

- Hormigueo o insensibilidad (parestesia)
- Úlceras
- Calor

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**5. Conservación de Picato**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el tubo después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para un solo uso. Los tubos no deben reutilizarse una vez abiertos.



Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Picato

- El principio activo es ingenol mebutato. Cada gramo de gel contiene 500 microgramos de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 235 microgramos de ingenol mebutato en 0,47 g de gel.
- Los demás componentes son alcohol isopropílico, hidroxietilcelulosa, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, alcohol bencílico y agua purificada.

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Picato 500 microgramos/g gel es transparente e incoloro y cada caja contiene 2 tubos con 0,47 g de gel en cada uno.

## Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

### Titular de la autorización de comercialización

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK- 2750 Ballerup  
Dinamarca

### Responsable de la fabricación

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road, Crumlin, Dublín 12  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

#### **Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

#### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

#### **Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

#### **Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

#### **Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**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

**Ireland**

LEO Pharma  
Tel: +353 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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**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 1844 347333

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----