



## PICATO<sup>®</sup>

mebutato de ingenol

### APRESENTAÇÕES

Gel 150 mcg/g em embalagem contendo 3 bisnagas de dose unitária com 0,47 g.

Gel 500 mcg/g em embalagem contendo 2 bisnagas de dose unitária com 0,47 g.

### USO TÓPICO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada 1 g do gel 150 mcg/g contém 150 mcg de mebutato de ingenol. Cada bisnaga de 0,47 g contém 70 mcg de mebutato de ingenol.

Cada 1 g do gel 500 mcg/g contém 500 mcg de mebutato de ingenol. Cada bisnaga de 0,47 g contém 235 mcg de mebutato de ingenol.

Excipientes: álcool isopropílico, hietelose, ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio di-hidratado, álcool benzílico e água purificada.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Picato<sup>®</sup> é indicado para o tratamento tópico de queratose actínica em adultos.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Queratose actínica na face e couro cabeludo

A eficácia e a segurança de Picato<sup>®</sup> 150 mcg/g, quando aplicado na face ou no couro cabeludo por 3 dias consecutivos, foram avaliadas em dois

estudos clínicos duplo-cegos, controlados por veículo, que incluíram 547 pacientes adultos. Os pacientes continuaram no estudo por um período de acompanhamento de 8 semanas, durante o qual retornaram para avaliações clínicas e monitoramento de segurança. A eficácia, mensurada como a taxa de clearance completo e parcial, bem como a redução percentual mediana das lesões, foram avaliadas no Dia 57 (Tabela 1).

Os pacientes tinham de 4 a 8 lesões de queratose actínica clinicamente típicas, visíveis e distintas, não hipertróficas e não hiperqueratóticas, na face ou no couro cabeludo, dentro de uma área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup>. Em cada dia previsto para administração da dose, o gel em estudo foi aplicado em toda a área de tratamento. A taxa de *compliance* foi alta, com 98% dos pacientes concluindo estes estudos. Os pacientes do estudo tinham entre 34 a 89 anos de idade (média de 64 anos) e 94% apresentavam pele tipo I, II ou III pela classificação de Fitzpatrick.<sup>1, 2</sup>

No dia 57, os pacientes tratados com Picato<sup>®</sup> apresentaram taxas de clearance completo e parcial maiores do que pacientes tratados com o veículo gel ( $p < 0,001$ ). A redução percentual mediana das lesões de queratose actínica foi maior no grupo tratado com mebutato de ingenol em comparação com o grupo do veículo (Tabela 1).<sup>1, 2</sup>

**Tabela 1 - Taxa de indivíduos com clearance completo e parcial e redução percentual (%) na face e no couro cabeludo**

	Picato <sup>®</sup> 150 mcg/g (n=277)	veículo (n=270)
Taxa de clearance completo <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%
Taxa de clearance parcial <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ )	63,9% <sup>d</sup>	7,4%
Redução % mediana <sup>c</sup>	83%	0%



- a** Taxa de clearance completo foi definida como a proporção de pacientes com nenhuma (zero) lesão de queratose actínica clinicamente visível na área de tratamento.
- b** Taxa de clearance parcial foi definida como a porcentagem de pacientes nos quais 75% ou mais das lesões de queratose actínica basais foram removidas.
- c** Redução percentual mediana das lesões de queratose actínica em relação ao basal.
- d**  $p < 0,001$ ; comparado ao veículo por meio de regressão logística com o tratamento, estudo e local anatômico.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados relatados pelos pacientes, em favor dos pacientes recebendo Picato<sup>®</sup> em comparação com aqueles recebendo veículo gel. Foi observado maior média nos índices de satisfação global de paciente, indicando um maior nível de satisfação geral, nos grupos recebendo mebutato de ingenol em comparação aos grupos recebendo veículo ( $p < 0,001$ ), conforme medido pelo Questionário de Satisfação com o Tratamento para a Medicação (TSQM). 1, 2, 3, 4

### Queratose actínica no tronco e extremidades

A eficácia e a segurança de Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g, quando aplicado no tronco ou nas extremidades por 2 dias consecutivos, foram avaliadas em dois estudos clínicos duplo-cegos, controlados por veículo, que incluíram 458 pacientes adultos. Os pacientes continuaram no estudo por um período de acompanhamento de 8 semanas, durante o qual retornaram para avaliações clínicas e monitoramento de segurança. A eficácia, mensurada como a taxa de clearance completo e parcial, bem como a redução percentual mediana das lesões, foram avaliadas no Dia 57 (Tabela 2).

Os pacientes tinham de 4 a 8 lesões de queratose actínica clinicamente típicas, visíveis e distintas, não hipertróficas e não hiperqueratóticas, no tronco ou nas extremidades, dentro de uma área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup>. Em cada dia previsto para administração da dose, o gel em estudo foi aplicado em toda a área de tratamento. A taxa de compliance foi alta, com 98% dos pacientes concluindo estes estudos. Os pacientes do estudo tinham entre 34 a 89 anos de idade (média de 66 anos) e 94% apresentavam pele tipo I, II ou III pela classificação de Fitzpatrick. 3, 4

No dia 57, os pacientes tratados com Picato<sup>®</sup> apresentaram taxas de clearance completo e parcial maiores do que pacientes tratados com o veículo gel ( $p < 0,001$ ). A redução percentual mediana das lesões de queratose actínica foi maior no grupo tratado com mebutato de ingenol em comparação com o grupo do veículo (Tabela 2).

**Tabela 2 - Taxas de indivíduos com clearance completo e parcial e redução percentual (%) no tronco e nas extremidades**

	<b>Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g (n=226)</b>	<b>veículo (n=232)</b>
Taxa de clearance completo <sup>a</sup>	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Taxa de clearance parcial <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ )	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Redução % mediana <sup>c</sup>	75%	0%

- a** Taxa de clearance completo foi definida como a proporção de pacientes com nenhuma (zero) lesão de queratose actínica clinicamente visível na área de tratamento.
- b** Taxa de clearance parcial foi definida como a porcentagem de pacientes nos quais 75% ou mais das lesões de queratose actínica basais foram removidas.
- c** Redução percentual mediana das lesões de queratose actínica em relação ao basal.
- d**  $p < 0,001$ ; comparado ao veículo por meio de regressão logística com o tratamento, estudo e local anatômico.



Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados relatados pelos pacientes, em favor dos pacientes recebendo Picato<sup>®</sup>, em comparação com aqueles recebendo veículo gel. Foi observado maior média nos índices de satisfação global de paciente, indicando um maior nível de satisfação geral, nos grupos recebendo mebutato de ingenol em comparação aos grupos recebendo veículo ( $p < 0,001$ ), conforme medido pelo Questionário de Satisfação com o Tratamento para a Medicação (TSQM). 1, 2, 3, 4

### Eficácia no longo prazo

Três estudos de acompanhamento de longo prazo (1 ano), prospectivos e observacionais, foram conduzidos para avaliar a eficácia sustentada, através da recidiva das lesões de queratose actínica no campo tratado e, a segurança em pacientes que receberam tratamento com Picato<sup>®</sup>. Um estudo incluiu pacientes tratados com Picato<sup>®</sup> 150 mcg/g na face e couro cabeludo por 3 dias e dois estudos incluíram pacientes tratados com Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g no tronco e extremidades por 2 dias. Apenas aqueles pacientes que atingiram o clearance completo na área tratada ao término dos estudos de fase 3 anteriores (Dia 57) foram elegíveis para o acompanhamento de longo prazo. Os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses por até 12 meses (Tabelas 3 e 4). 5, 6, 7

**Tabela 3 - Taxa de recidiva de lesões de queratose actínica na face e no couro cabeludo**

	<b>Picato<sup>®</sup> 150 mcg/g (n=108)</b>
Taxa de recidiva - 12 meses Estimativa KM (IC 95%) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)
Taxa de recidiva com base na lesão <sup>b</sup> - Média (DP) 12 meses	12,8% (19,1)
<sup>a</sup> Taxa de recidiva é a estimativa de Kaplan-Meier (KM) na data da visita alvo do estudo, expressa como uma porcentagem (IC 95%). Recidiva foi definida como qualquer lesão de queratose actínica identificada na área anteriormente tratada, para os pacientes que atingiram o clearance completo no Dia 57 no estudo de fase 3 anterior. <sup>b</sup> Taxa de recidiva com base na lesão de cada paciente é o número de lesões de queratose actínica com 12 meses dividida pelo número de lesões de queratose actínica inicial no estudo de fase 3 anterior.	

**Tabela 4 - Taxa de recidiva de lesões de queratose actínica no tronco e nas extremidades**

	<b>Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g (n=76<sup>c</sup>)</b>
Taxa de recidiva - 12 meses	56,0% (45,1-67,6)
Estimativa KM (IC 95%) <sup>a</sup>	
Taxa de recidiva com base na lesão <sup>b</sup> - Média (DP) 12 meses	13,2% (23,0)



<sup>a</sup> Taxa de recidiva é a estimativa de Kaplan-Meier (KM) na data da visita alvo do estudo, expressa como uma porcentagem (95% IC). Recidiva foi definida como qualquer lesão de queratose actínica identificada na área anteriormente tratada, para os pacientes que atingiram o *clearance* completo no Dia 57 no estudo de fase 3 anterior.

<sup>b</sup> Taxa de recidiva com base na lesão de cada paciente é o número de lesões de queratose actínica com 12 meses dividida pelo número de lesões de queratose actínica inicial no estudo de fase 3 anterior.

<sup>c</sup> Destes, 38 indivíduos foram previamente tratados em um estudo de fase 3 controlado por veículo e 38 indivíduos foram previamente tratados em um estudo de fase 3 não controlado.

### **Risco de progressão para carcinoma espinocelular**

Ao final do estudo (dia 57), a taxa relatada de carcinoma espinocelular (CEC) na área tratada foi comparável em pacientes tratados com mebutato de ingenol gel (0,3%, 3 de 1165 pacientes) e em pacientes tratados com veículo (0,3%, 2 de 632 pacientes), nos estudos clínicos de queratose actínica conduzidos com mebutato de ingenol. <sup>1, 2, 3, 4</sup>

Não foi relatado CEC na área tratada em nenhum paciente (0 de 184 pacientes previamente tratados com mebutato de ingenol gel), em 3 estudos de acompanhamento de longo prazo (1 ano), prospectivos e observacionais. <sup>5, 6, 7</sup>

### **Experiência de tratamento de áreas maiores**

Em um estudo duplo-cego, controlado por veículo, para avaliar exposição sistêmica, a quantidade de 4 tubos de mebutato de ingenol gel 500 mcg/g foi aplicada a uma área de tratamento contígua de 100 cm<sup>2</sup>, 1 vez ao dia por 2 dias consecutivos. Os resultados não demonstraram absorção sistêmica. Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g foi bem tolerado quando aplicado a uma área contígua de tratamento de 100 cm<sup>2</sup> no tronco e extremidades. <sup>8, 9, 10</sup>

### **População idosa**

Dos 1165 indivíduos tratados com Picato<sup>®</sup> nos estudos clínicos de queratose actínica conduzidos com mebutato de ingenol gel, 656 pacientes (56%) tinham 65 anos ou mais, e 241 pacientes (21%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças na segurança ou na eficácia entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens.

1. 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). Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2010 Sep 8. Report No. PEP005-016.
2. 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). Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2008 Mar 10. Report No. PEP005-025.
3. 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-I). Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2010 Sep 16. Report No. PEP005-014.
4. 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-Ib). Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2010 Sep 8. Report No. PEP005-028.
5. A 12-month, long-term follow-up study of patients with actinic keratosis on the head (face or scalp) who have completed Day 57 in studies PEP005-016 or PEP005-025 (REGION IIa and IIb). Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2011 Mar 28. Report No. PEP005-030.
6. A 12-month, long-term follow-up study of patients with actinic keratosis on non-head areas (trunk and extremities) who have completed Day 57 in study PEP005-020. Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2011 Mar 28. Report No. PEP005-031.
7. A 12 month, long-term follow-up study of patients with actinic keratosis on non-head locations (trunk and extremities) who have completed Day 57 in study PEP005-028. Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2011 Mar 28. Report No. PEP005-032.
8. A Phase I, pharmacokinetic study to evaluate the extent of systemic absorption of PEP005, when applied as 0.05% PEP005 Topical Gel to a 100 cm<sup>2</sup> (5 cm x 20 cm) contiguous actinic keratosis (AK) treatment area on the extensor



(dorsal aspect) forearm.

Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2009 Jan 22. Report No. PEP005-013.

9. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the pharmacokinetics of PEP005 (ingenol mebutate) Gel, 0.05%, when applied in a maximal use setting to the dorsal aspect of the forearm in patients with actinic keratosis. Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2010 28 Jan. Report No. PEP005-017.

10. An Open-label, Dose-escalation, Cohort Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Safety of PEP005 Topical Gel When Applied on Day 1 and Day 2 to Actinic Keratoses on the Shoulders, Chest, Back, or Arms Followed by a Post-treatment Followup Period Lasting at Least Four Weeks. Clinical Study Report. Bowen Hills, Australia: Peplin Operations Pty Ltd.; 2006 Aug 31. Report No. PEP005-004.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação na queratose actínica não está totalmente compreendido. Modelos *in vivo* e *in vitro* mostraram um mecanismo de ação duplo para os efeitos do mebutato de ingenol: 1) indução de morte celular por lesão local e 2) promoção de resposta inflamatória caracterizada pela infiltração de neutrófilos e outras células imunocompetentes.

#### Farmacodinâmica

O mebutato de ingenol induz múltiplos mecanismos nas células tumorais, exercendo um efeito citotóxico direto e modulando as isoformas da proteína quinase C (PKC). Em altas concentrações *in vitro* e *in vivo* (100 mcg/mL), o mebutato de ingenol induz edema mitocondrial e perda da integridade da membrana celular, levando à morte celular; em concentrações mais baixas (10 a 100 ng/ml), o mebutato de ingenol estimula a ativação dependente de PKC das células endoteliais humanas para amparar a adesão de neutrófilos à parede dos vasos. A exposição de queratinócitos humanos isolados a concentrações mais baixas (10 a 100 ng/ml) de mebutato de ingenol *in vitro* demonstrou indução da liberação de citocinas IL-8 e TNF-alfa e a ativação de neutrófilos mediada por PKC específica. Tanto *in vitro* como em camundongos, o mebutato de ingenol induziu a liberação de homólogo murino da IL-8, MIP-2, TNF-alfa e IL-1 beta, todos mediadores do recrutamento e ativação de neutrófilos.

Em modelos tumorais de carcinoma espinocelular e melanoma tumoral maligno em camundongos, o mebutato de ingenol tópico removeu os tumores e preveniu a recidiva tumoral por meio de um mecanismo de ação duplo: 1) indução de morte celular por lesão local e 2) promoção de resposta inflamatória caracterizada pela infiltração de neutrófilos e outras células imunocompetentes.

O tratamento tópico de modelo de carcinoma espinocelular com mebutato de ingenol resultou em uma reação inflamatória transitória e localizada no local de aplicação, que teve seu pico após alguns dias e se resolveu dentro de 2 semanas, seguida da resolução da cicatriz após 2 ou 3 meses. Após 3 semanas de tratamento com mebutato de ingenol, a pele de camundongos tratados era similar à pele não tratada com relação à elasticidade. Com injeção intratumoral de mebutato de ingenol em modelos tumorais em camundongos singênicos, o mebutato de ingenol estimulou uma resposta tumoral específica das células T CD8+, levando a uma atividade antitumoral contra tumores secundários distantes. O potencial de atividade em outros alvos foi investigado em ensaios *in vitro* em vários receptores e enzimas. Não foi observada atividade em outros alvos.

O início do efeito farmacológico do mebutato de ingenol em humanos pode ser observado como uma resposta inflamatória local dentro de 1 dia do início do tratamento e, tipicamente, atinge intensidade máxima em até 1 semana após a conclusão do tratamento. A resolução da reação inflamatória e a cicatrização da lesão são observadas durante as semanas seguintes, em geral retornando ao valor basal dentro de duas semanas para a face e o couro cabeludo e, dentro de 4 semanas para o tronco e extremidades. Um efeito terapêutico ótimo pode ser avaliado aproximadamente 8 semanas após o tratamento.

#### Farmacocinética

O perfil farmacocinético sistêmico do mebutato de ingenol e de seus metabólitos não foi caracterizado em humanos devido à ausência de níveis quantificáveis no sangue após a administração tópica. Não foi detectada absorção sistêmica no limite inferior de detecção ou acima dele (0,1 ng/ml) quando a quantidade de 4 tubos de dose unitária de Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g foi aplicada a uma área de 100 cm<sup>2</sup>, na parte dorsal do antebraço de pacientes com queratose actínica, uma vez ao dia por dois dias consecutivos. Os resultados de estudos *in vitro* demonstram que o mebutato de ingenol não inibe ou induz as isoformas do citocromo P450 humano.

#### Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade de dose repetida e de genotoxicidade.



Os estudos pré-clínicos de segurança demonstraram que a administração tópica de mebutato de ingenol gel é bem tolerada, com potencial de irritação da pele e risco desprezível de toxicidade sistêmica, nas condições de uso recomendadas.

Em ratos, o mebutato de ingenol não foi associado a efeitos no desenvolvimento fetal com doses IV até 5 mcg/kg/dia (30 mcg/m<sup>2</sup>/dia). Em coelhos não ocorreram alterações importantes. Alterações fetais menores ou variantes foram observadas nos fetos de fêmeas tratadas; entretanto, os achados não sugerem uma associação clara com a administração de mebutato de ingenol IV. O nível sem observação de efeito adverso (NOAEL) fetal foi de 1 mcg/kg/dia (12 mcg/m<sup>2</sup>/dia).

#### **Fertilidade**

Não foram realizados estudos de fertilidade com mebutato de ingenol.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Picato<sup>®</sup> não deve ser usado em caso de alergia conhecida ao princípio ativo ou a qualquer outro componente da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Evite o contato com os olhos ou a transferência inadvertida para os olhos durante o tratamento e por 6 horas após a aplicação de Picato<sup>®</sup>. Se ocorrer exposição acidental, os olhos devem ser enxaguados imediatamente com água em abundância e o paciente deve buscar tratamento médico assim que possível.

Picato<sup>®</sup> não deve ser ingerido. Se ocorrer ingestão acidental, o paciente deve beber água em abundância.

Respostas cutâneas locais como eritema, descamação e formação de crostas podem ocorrer após a aplicação tópica do Picato<sup>®</sup> (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Demonstrou-se que estas respostas cutâneas locais estão associadas à eficácia clínica. As respostas cutâneas locais são temporárias e ocorrem tipicamente dentro de um dia após o início do tratamento e atingem o pico da intensidade em até uma semana após a conclusão do tratamento. As respostas cutâneas locais resolvem-se tipicamente dentro de 2 semanas após o início do tratamento para a face e o couro cabeludo e dentro de 4 semanas após o início do tratamento para o tronco e as extremidades. O efeito do tratamento pode não ser adequadamente avaliado até a resolução destas respostas cutâneas locais. Não se recomenda a administração de Picato<sup>®</sup> até que a pele esteja cicatrizada de qualquer tratamento medicamentoso ou cirúrgico anterior.

A utilização de Picato<sup>®</sup> não é recomendada em feridas abertas.

Foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos da radiação UV sobre a pele após aplicações únicas e múltiplas de mebutato de ingenol a 0,01% (ou 100mcg/g). O mebutato de ingenol não demonstrou qualquer potencial para efeitos de foto-irritação ou foto-alergia. Entretanto, devido à natureza da doença, a exposição excessiva à luz solar (incluindo lâmpadas e câmaras de bronzamento) deverá ser evitada ou minimizada.

#### **Efeito sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

Picato<sup>®</sup> não tem efeito sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

**Categoria de risco B.** Não há dados sobre a utilização de mebutato de ingenol em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos com relação à toxicidade reprodutiva. Os riscos para seres humanos recebendo tratamento tópico com Picato<sup>®</sup> são considerados improváveis, uma vez que o mebutato de ingenol gel não é absorvido sistemicamente. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Picato<sup>®</sup> durante a gravidez (ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de segurança pré-clínica).

Uma vez que o mebutato de ingenol gel não é absorvido sistemicamente, não são esperados efeitos em lactentes/ recém-nascidos. A mãe lactante deve ser instruída a evitar o contato físico do lactente/ recém-nascido com a área tratada por um período de seis horas após a aplicação de Picato<sup>®</sup>.



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação. Interações com medicamentos absorvidos sistemicamente são consideradas improváveis, uma vez que Picato<sup>®</sup> não é absorvido sistemicamente. Não são conhecidas interações deste medicamento com exames laboratoriais e não laboratoriais, nem com alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Picato<sup>®</sup> deve ser armazenado sob refrigeração, de 2°C a 8°C. Não congelar. Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Picato<sup>®</sup> é um gel límpido e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Queratose actínica na face e couro cabeludo em adultos:

Picato<sup>®</sup> 150 mcg/g gel deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia por 3 dias consecutivos.

### Queratose actínica no tronco e extremidades em adultos:

Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g gel deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia por 2 dias consecutivos.

Picato<sup>®</sup> deve ser aplicado à área de tratamento definida pelo médico.

Cada tubo contém gel suficiente para cobrir uma área de aproximadamente 25 cm<sup>2</sup> (por exemplo, 5 cm x 5 cm).

O conteúdo da bisnaga de dose unitária deve ser colocado na ponta do dedo e espalhado homogeneamente em toda a área de tratamento, deixando-o secar por 15 minutos. Um tubo de dose unitária deve ser utilizado para uma área de tratamento.

Os pacientes devem ser instruídos a lavar as mãos imediatamente após a aplicação de Picato<sup>®</sup>. Se o tratamento for nas mãos, somente a ponta do dedo usada para aplicar o gel deve ser lavada. Deve-se evitar tocar ou lavar a área tratada por um período de 6 horas após a aplicação.

### Uso pediátrico

Não há utilização relevante de Picato<sup>®</sup> na população pediátrica.

### Uso em idosos

Não é necessário ajuste de dose.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas, conforme avaliação dos investigadores são respostas locais cutâneas, incluindo eritema, descamação, formação de crostas, edema, formação de vesículas e pústulas e erosão/ulceração no local de aplicação do mebutato de ingenol gel (ver Tabela 5). Após a aplicação de mebutato de ingenol a maioria dos pacientes (> 95%) apresentou uma ou mais respostas locais. Infecções no local da aplicação foram reportadas para tratamento na face e couro cabeludo.

Há relatos de conjuntivite e queimadura na córnea relacionada a exposição acidental nos olhos.

### Resumo tabulado das reações adversas

A Tabela 5 reflete a exposição de 499 pacientes com queratose actínica ao Picato<sup>®</sup> (150 mcg/g ou 500 mcg/g), em quatro estudos de fase 3, controlados por veículo, que incluíram um total de 1002 pacientes.

Os pacientes receberam tratamento em uma área contígua de 25 cm<sup>2</sup> com Picato<sup>®</sup> nas concentrações 150 mcg/g ou 500 mcg/g ou veículo, uma vez ao dia por 3 ou 2 dias consecutivos, respectivamente.



A tabela 5 apresenta as reações adversas de acordo com a classificação MedDRA para órgãos/sistemas e localização anatômica.

As frequências foram definidas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 10\%$ ), comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), incomum ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), rara ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), muito rara ( $< 0,01\%$ ). Dentro de cada grupo de frequência os eventos adversos são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 5 - Reações adversas por classificação Sistema/Órgão**

Sistema/Órgão	Face/couro cabeludo	Tronco/extremidades
	Frequência	
<b>Infecções</b>		
Pústulas no local da aplicação	Muito comum	Muito comum
Infecção no local da aplicação	Comum	
<b>Alterações no Sistema nervoso</b>		
Dor de cabeça	Comum	
<b>Alterações oculares*</b>		
Edema de pálpebra	Comum	
Edema periorbital	Comum	
Dor nos olhos	Incomum	
<b>Alterações gerais no local de aplicação</b>		
Erosão no local da aplicação Vesículas no local da aplicação Edema no local da aplicação Descamação no local da aplicação Croscas no local da aplicação Eritema no local da aplicação	Muito comum	Muito comum
Dor** no local da aplicação	Muito comum	Comum
Prurido no local da aplicação Irritação no local da aplicação	Comum	Comum
Descarga no local da aplicação	Incomum	
Parestesia no local da aplicação Úlcera no local da aplicação	Incomum	Incomum
Calor no local da aplicação		Incomum

\*O edema no local da aplicação, na face ou couro cabeludo, pode migrar para a área dos olhos.

\*\*Inclui sensação de queimadura no local da aplicação.

A segurança do tratamento com Picato<sup>®</sup> 150 mcg/g gel por 3 dias consecutivos e de Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g gel por 2 dias consecutivos foi avaliada até o dia 57 e o mebutato de ingenol foi considerado bem tolerado. Todas as reações adversas ao medicamento e as postostas cutâneas locais se resolveram sem sequelas.

#### **Acompanhamento de segurança no longo prazo**

Um total de 198 pacientes (184 tratados com Picato<sup>®</sup> e 14 tratados com veículo) foi admitido nos estudos de acompanhamento de eficácia de longo prazo. Os resultados destes estudos não alteraram o perfil de segurança de Picato<sup>®</sup> (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**





#### 10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com Picato<sup>®</sup> nos estudos clínicos. Em um estudo clínico, 4 tubos de dose unitária de Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g foram aplicados uma vez ao dia por 2 dias consecutivos a uma área de 100 cm<sup>2</sup> de pele para o tratamento de queratose actínica. O resultado não demonstrou qualquer alteração no perfil de segurança em comparação com o perfil de segurança do Picato<sup>®</sup> 500 mcg/g quando 1 tubo é aplicado a uma área de 25 cm<sup>2</sup> por 2 dias consecutivos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### DIZERES LEGAIS

MS 1.8569.0005

**Farm. Resp.:** Patricia Racy Dias CRF-SP 31.855

#### Fabricado por:

LEO Laboratories Limited,  
Dublin, Irlanda

#### Registrado por:

LEO Pharma Ltda.  
Av. Eng. Luis C. Berrini, 1645, Cj. 71  
CEP 04571-011 São Paulo-SP  
CNPJ 11.424.477/0001-10

#### Importado e comercializado por:

LEO Pharma Ltda.  
Av. Portugal, 1100 - Rua 5 A 14  
CEP 06696-060 - Itapevi - SP  
CNPJ 11.424.477/0002-00

**Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799**

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/03/2017**

® = marca registrada de LEO Pharma A/S



VPS03