

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*Medicamento já não autorizado*

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Picato 150 microgramas/grama gel

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de gel contém 150 µg de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 70 µg de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel.

Gel límpido e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Picato é indicado para o tratamento cutâneo de queratose actínica não-hiperqueratósica e não-hipertrófica, em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### *Queratose actínica no rosto e couro cabeludo em adultos*

Um tubo de Picato 150 µg/g gel (contendo 70 µg de mebutato de ingenol) deverá ser aplicado uma vez por dia na área afetada durante 3 dias consecutivos.

O efeito terapêutico ótimo pode ser avaliado aproximadamente 8 semanas após o tratamento.

Pode repetir-se o ciclo de tratamento com Picato se no exame de seguimento, após 8 semanas, se observar uma resposta incompleta ou se as lesões que desapareceram neste exame recorrerem em exames subsequentes.

##### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Picato na população pediátrica.

##### *População geriátrica*

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.1).

##### *Doentes imunocomprometidos*

Não estão disponíveis dados clínicos para tratamento de doentes imunocomprometidos, no entanto não são esperados riscos sistémicos, uma vez que o mebutato de ingenol não é absorvido sistemicamente.

### Modo de administração

O conteúdo de um tubo cobre uma área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup> (ex. 5 cm x 5 cm). O tubo é de utilização única apenas e deverá ser eliminado após utilização (ver secção 6.6).

O gel do tubo deverá ser colocado na ponta do dedo e espalhado uniformemente em toda a área de tratamento, deixando-o secar durante 15 minutos. O conteúdo de um tubo deverá ser utilizado para uma área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>.

Apenas para utilização única.

#### *Para o tratamento do pescoço:*

Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte superior do pescoço, deverá ser utilizado Picato 150 mcg/g gel de acordo com a posologia para o rosto e couro cabeludo. Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte inferior do pescoço, deverá ser utilizado Picato 500 mcg/g gel de acordo com a posologia para o tronco e extremidades.

Se forem tratadas em simultâneo uma área no rosto ou couro cabeludo e outra área no tronco e extremidades, os doentes deverão ser alertados de forma a utilizarem as dosagens apropriadas. Deve ter-se cuidado para que a dosagem de Picato 500 mcg/g gel não seja aplicada no rosto ou couro cabeludo, uma vez que pode causar uma incidência superior de respostas cutâneas locais.

Os doentes deverão ser instruídos no sentido de lavar as suas mãos com sabão e água, imediatamente após a aplicação de Picato e entre aplicações tópicas em duas áreas diferentes que requeiram dosagens diferentes. No tratamento das mãos, apenas deverá ser lavada a ponta do dedo utilizada para aplicação do gel. Dever-se-á evitar lavar e tocar na área tratada durante um período de 6 horas após a aplicação de Picato. Após este período, a área de tratamento poderá ser lavada com sabão neutro e água.

O Picato não deverá ser aplicado imediatamente após o duche ou no período de 2 horas antes de deitar.

A área tratada não deverá ser coberta com pensos oclusivos após a aplicação de Picato.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Exposição ocular

O contacto com os olhos poderá causar conjuntivite química e queimadura da córnea. Os doentes deverão lavar muito bem as mãos após a aplicação do gel e após qualquer contacto com a área tratada, de forma a evitar a transferência inadvertida de gel para os olhos. Se ocorrer exposição acidental, os olhos deverão ser imediatamente lavados com grandes quantidades de água, devendo o doente procurar assistência médica o mais rapidamente possível. Deverão ser esperadas perturbações oculares, tais como dor ocular, edema da pálpebra e edema periorbital após exposição ocular acidental ao Picato (ver secção 4.8).

#### Ingestão

Picato não deve ser ingerido. Se ocorrer ingestão acidental, o doente deverá beber uma grande quantidade de água e procurar ajuda médica.

#### Geral

A administração de Picato não está recomendada até que a pele esteja recuperada de tratamentos anteriores com qualquer medicamento ou tratamento cirúrgico e não deverá ser aplicado em feridas abertas ou pele lesada em que a barreira cutânea esteja comprometida.

O Picato não deverá ser utilizado perto dos olhos, no interior das narinas, no interior das orelhas, nem nos lábios.

#### Respostas cutâneas locais

Após a aplicação cutânea de Picato, deverão ser esperadas respostas cutâneas locais, tais como eritema, descamação e formação de crostas (ver secção 4.8). As respostas cutâneas localizadas são transitórias e ocorrem tipicamente no espaço de 1 dia após o início do tratamento, apresentando um pico de intensidade até 1 semana após a conclusão do tratamento. As respostas cutâneas localizadas resolvem tipicamente no espaço de 2 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o rosto e couro cabeludo, e em 4 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o tronco e extremidades. O efeito do tratamento poderá não ser adequadamente avaliado até à resolução das respostas cutâneas locais.

#### Exposição solar

Têm sido realizados estudos para avaliar os efeitos da radiação UV na pele após aplicações únicas e múltiplas de mebutato de ingenol gel, 100 µg/g. O mebutato de ingenol gel não demonstrou qualquer potencial de fotoirritação ou fotoalergia. No entanto, devido à natureza da doença, a exposição excessiva à luz solar (incluindo lâmpadas solares e câmaras de bronzamento) deverá ser evitada ou minimizada.

#### Queratoacantoma, carcinoma basocelular, doença de Bowen, carcinoma espinocelular

Foram reportados casos de queratoacantoma, carcinoma basocelular, doença de Bowen, carcinoma espinocelular, recebidos de um ensaio clínico pós-autorização (ver secção 5.1) e notificações pós-comercialização, ocorridos na área de tratamento e com início que variou entre semanas e meses após a utilização de mebutato de ingenol. O mebutato de ingenol deve ser usado com precaução em doentes com antecedentes de cancro da pele. Os profissionais de saúde devem aconselhar os doentes a vigiar quaisquer lesões que se desenvolvam na área de tratamento e procurar aconselhamento médico imediatamente se estas ocorrerem.

#### Monitorização da queratose actínica

Lesões clinicamente atípicas de queratose actínica ou suspeitas de malignidade deverão ser biopsiadas para determinação de tratamento apropriado.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. As interações com medicamentos absorvidos sistemicamente são consideradas improváveis, uma vez que o Picato não é absorvido sistemicamente.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de mebutato de ingenol em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram ligeira toxicidade embrio-fetal (ver secção 5.3). Os riscos para os humanos em tratamento cutâneo com mebutato de ingenol são considerados improváveis, uma vez que o Picato não é absorvido sistemicamente. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Picato durante a gravidez.

#### Amamentação

Não são esperados efeitos em recém-nascidos/lactentes uma vez que o Picato não é absorvido sistemicamente. A mãe em aleitamento deverá ser instruída para o facto de dever ser evitado o contacto físico entre o seu recém-nascido/lactente e a área tratada nas 6 horas seguintes à aplicação de Picato.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com o mebutato de ingenol.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Picato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas são respostas cutâneas locais incluindo eritema, descamação, formação de crostas, edema, vesiculação/pustulação e erosão/ulceração no local de aplicação do mebutato de ingenol gel, ver tabela 1 para termos MedDRA. Após a aplicação de mebutato de ingenol, a maioria dos doentes (>95%) apresentou uma ou mais resposta(s) cutâneas locais. No tratamento do rosto e couro cabeludo foi relatada infecção no local de aplicação.

##### Lista tabelada das reações adversas

A tabela 1 reflete a exposição a Picato 150 µg/g ou 500 µg/g em 499 doentes com queratose actínica, tratados em quatro estudos de fase 3 controlados com veículo que inscreveram um total de 1.002 doentes e notificações pós-comercialização. Os doentes receberam tratamento de campo (área de 25 cm<sup>2</sup>) com Picato em concentrações de 150 µg/g ou 500 µg/g ou veículo, uma vez por dia durante 3 ou 2 dias consecutivos, respetivamente.

A tabela em baixo apresenta as reações adversas de acordo com a classificação de sistemas de órgãos e localização anatómica MedDRA.

A frequência das reações foi definida de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

| <b>Tabela 1 Reações adversas de acordo com a Classificação de Sistemas de Órgãos MedDRA</b> |                               |                              |
|---|-------------------------------|------------------------------|
|   | <b>Frequência</b>             |                              |
| <b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>   | <b>Rosto e couro cabeludo</b> | <b>Tronco e extremidades</b> |
| <b>Infeções e infestações</b>   |                               |                              |
| Pústulas no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Infeção no local de aplicação   | Frequente                     |                              |
| <b>Doenças do sistema imunitário</b>  |                               |                              |
| Hipersensibilidade (incluindo angioedema)   | Pouco frequente               | Pouco frequente              |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>   |                               |                              |
| Cefaleia  | Frequente                     |                              |
| <b>Afeções oculares*</b>  |                               |                              |
| Edema da pálpebra   | Frequente                     |                              |
| Edema periorbital   | Frequente                     |                              |
| Conjuntivite química, queimadura da córnea**  | Pouco frequente               | Pouco frequente              |
| Dor ocular  | Pouco frequente               |                              |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>                           |                               |                              |
| Erosão no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Vesículas no local de aplicação   | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Edema no local de aplicação   | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Esfoliação no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Formação de crosta no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Eritema no local de aplicação   | Muito frequente               | Muito frequente              |

|   |                 |                 |
|---|-----------------|-----------------|
| Dor no local de aplicação***                    | Muito frequente | Frequente       |
| Prurido no local de aplicação                   | Frequente       | Frequente       |
| Irritação no local de aplicação                 | Frequente       | Frequente       |
| Secreção no local de aplicação                  | Pouco frequente |                 |
| Parestesia no local de aplicação                | Pouco frequente | Pouco frequente |
| Úlcera no local de aplicação                    | Pouco frequente | Pouco frequente |
| Alterações de pigmentação no local de aplicação | Pouco frequente | Pouco frequente |
| Calor no local de aplicação                     |                 | Pouco frequente |
| Cicatriz no local de aplicação                  | Rara            | Rara            |

\*: O edema no local de aplicação no rosto ou couro cabeludo pode transitar para a área ocular

\*\* : Exposição ocular acidental: Foram recebidas notificações pós-comercialização de conjuntivite química e queimadura da córnea relacionadas com exposição ocular acidental (ver secções 4.2 e 4.4 para prevenção de exposição ocular)

\*\*\*: Incluindo queimadura no local de aplicação.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

As incidências das respostas cutâneas locais que ocorreram com uma incidência >1% no “rosto/couro cabeludo” e “tronco/extremidades” foram, respetivamente: eritema no local de aplicação (94% e 92%), esfoliação no local de aplicação (85% e 90%), formação de crosta no local de aplicação (80% e 74%), edema no local de aplicação (79% e 64%), vesículas no local de aplicação (13% e 20%), pústulas no local de aplicação (43% e 23%) e erosão no local de aplicação (31% e 25%).

As respostas cutâneas locais graves ocorreram com uma incidência de 29% no rosto e couro cabeludo e com uma incidência de 17% no tronco e extremidades. As incidências das respostas cutâneas locais graves que ocorreram com uma incidência >1% no “rosto/couro cabeludo” e “tronco/extremidades” foram, respetivamente: eritema no local de aplicação (24% e 15%), esfoliação no local de aplicação (9% e 8%), formação de crosta no local de aplicação (6% e 4%), edema no local de aplicação (5% e 3%) e pústulas no local de aplicação (5% e 1%).

#### Seguimento a longo prazo

Foi seguido, por um período adicional de 12 meses, um total de 198 doentes com remissão completa no dia 57 (184 tratados com Picato e 14 tratados com veículo). Noutro estudo, os 329 doentes que foram inicialmente tratados com crioterapia no rosto/couro cabeludo foram randomizados, após três semanas, para Picato 150 mcg/g (n=158) ou veículo (n=150) durante 3 dias, na mesma área. Foram seguidos durante 12 meses 149 doentes no grupo do Picato e 140 no grupo do veículo. Num estudo posterior, 450 doentes foram inicialmente tratados com Picato 150 mcg/g, dos quais 134 foram randomizados para um segundo ciclo de tratamento com Picato 150 mcg/g, sendo seguidos até 12 meses após o primeiro tratamento. Estes resultados não alteraram o perfil de segurança do Picato (ver secção 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)

## **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem do Picato poderá resultar numa incidência aumentada de respostas cutâneas locais. A monitorização da sobredosagem deverá consistir no tratamento dos sintomas clínicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico, outros quimioterapêuticos, código ATC: D06BX02.

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do mebutato de ingenol para utilização na queratose actínica necessita ainda de ser totalmente caracterizado. Modelos *in vivo* e *in vitro* demonstraram um mecanismo de ação duplo para os efeitos do mebutato de ingenol: 1) indução de morte celular na lesão local e 2) promoção de uma resposta inflamatória caracterizada pela produção local de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e por infiltração de células imunocompetentes.

### Efeitos farmacodinâmicos

Os resultados de dois estudos clínicos sobre os efeitos biológicos do mebutato de ingenol demonstraram que a administração tópica induziu necrose epidérmica e uma resposta inflamatória profunda na epiderme e derme superior da pele tratada, dominada pela infiltração de células T, neutrófilos e macrófagos. Raramente foi observada necrose na derme.

Os perfis de expressão de genes de biópsias de pele de áreas tratadas sugerem respostas inflamatórias e respostas ao ferimento, o que é consistente com as avaliações histológicas.

Exames não invasivos de pele tratada por microscopia confocal de reflectância demonstraram que as alterações da pele induzidas pelo mebutato de ingenol eram reversíveis, com quase completa normalização de todos os parâmetros medidos ao dia 57 após tratamento, o que é também suportado por dados clínicos e estudos em animais.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do Picato 150 µg/g, administrado no rosto e couro cabeludo durante 3 dias consecutivos, foram estudadas em dois estudos clínicos duplamente cegos, controlados com veículo e que incluíram 547 doentes adultos.

Da mesma forma, a eficácia e segurança do Picato 500 µg/g, administrado no tronco e extremidades durante 2 dias consecutivos, foram estudadas em dois estudos clínicos duplamente cegos, controlados com veículo e que incluíram 458 doentes adultos. Os doentes permaneceram nos estudos por um período de seguimento de 8 semanas durante o qual se realizou uma observação clínica e monitorização de segurança. A eficácia, medida como taxa de remoção completa e parcial, bem como a redução percentual mediana, foram avaliadas ao dia 57 (ver tabela 2).

Os doentes apresentavam 4 a 8 lesões típicas, visíveis, não-hiperqueratócitas e não-hipertróficas de queratose actínica, numa área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup> no rosto ou couro cabeludo ou no tronco ou extremidades. Em cada dia de dosagem programada, o gel em estudo foi aplicado em toda a área de tratamento.

A taxa de adesão foi elevada, com 98% dos doentes a completar estes estudos.

Os doentes do estudo tinham entre 34 e 89 anos de idade (média de 64 e 66 anos, respetivamente, para as duas dosagens) e 94% apresentava um tipo de pele I, II ou II, de acordo com a classificação de Fitzpatrick.

Ao dia 57, os doentes tratados com Picato apresentaram uma taxa de remoção completa e parcial superior à dos doentes tratados com veículo de gel ( $p < 0.001$ ). A redução percentual mediana em lesões de queratose actínica foi superior no grupo tratado com mebutato de ingenol, quando comparada com o grupo do veículo (ver tabela 2).

|                 | Rosto e couro cabeludo  |                 | Tronco e extremidades   |                 |
|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
|                 | Picato 150 µg/g (n=277) | Veículo (n=270) | Picato 500 µg/g (n=226) | Veículo (n=232) |
| Taxa de remoção | 42.2% <sup>d</sup>      | 3.7%            | 34.1% <sup>d</sup>      | 4.7%            |

|  |                    |      |                    |      |
|--|--------------------|------|--------------------|------|
| completa <sup>a</sup>                                |                    |      |                    |      |
| Taxa de remoção parcial <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ ) | 63.9% <sup>d</sup> | 7.4% | 49.1% <sup>d</sup> | 6.9% |
| Redução percentual mediana <sup>c</sup>              | 83%                | 0%   | 75%                | 0%   |

<sup>a</sup>A taxa de remoção completa foi definida como a proporção de doentes sem lesões clinicamente visíveis de queratose actínica na área de tratamento.  
<sup>b</sup>A taxa de remoção parcial foi definida como a percentagem de doentes nos quais desapareceram 75% do número de lesões *iniciais* de queratose actínica, ou mais.  
<sup>c</sup>Redução percentual mediana (%) das lesões de queratose actínica em comparação com as lesões *iniciais*.  
<sup>d</sup> $p < 0.001$ ; comparado com o veículo através de regressão logística com tratamento, estudo e localização anatómica.

O nível de eficácia variou consoante a localização anatómica individual. Em cada localização, as taxas de remoção completa e parcial foram superiores no grupo tratado com mebutato de ingenol, quando comparado com o grupo do veículo (ver tabela 3 e 4).

**Tabela 3 Número e percentagem (IC 95%) de sujeitos com remoção completa e parcial ao dia 57, pela localização anatómica rosto e couro cabeludo**

|                | Remoção completa                   |                    | Remoção parcial (>75%)             |                      |
|----------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|
|                | Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277) | Veículo (n=270)    | Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277) | Veículo (n=270)      |
| Rosto          | 104/220<br>47% (41-54%)            | 9/220<br>4% (2-8%) | 157/220<br>71% (65-77%)            | 18/220<br>8% (5-13%) |
| Couro cabeludo | 13/57<br>23% (13-36%)              | 1/50<br>2% (0-11%) | 20/57<br>35% (23-49%)              | 2/50<br>4% (1-14%)   |

**Tabela 4 Número e percentagem (IC 95%) de sujeitos com remoção completa e parcial ao dia 57, pela localização anatómica tronco e extremidades**

|                     | Remoção completa                   |                     | Remoção parcial (>75%)             |                      |
|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|----------------------|
|                     | Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226) | Veículo (n=232)     | Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226) | Veículo (n=232)      |
| Braço               | 49/142<br>35% (27-43%)             | 7/149<br>5% (2-9%)  | 75/142<br>53% (44-61%)             | 11/149<br>7% (4-13%) |
| Costas da mão       | 10/54<br>19% (9-31%)               | 0/56<br>0% (0-6%)   | 16/54<br>30% (18-44%)              | 1/56<br>2% (0-10%)   |
| Peito               | 11/14<br>79% (49-95%)              | 2/11<br>18% (2-52%) | 12/14<br>86% (57-98%)              | 2/11<br>18% (2-52%)  |
| Outros <sup>a</sup> | 7/16<br>44% (20-70%)               | 2/16<br>13% (2-38%) | 8/16<br>50% (25-75%)               | 2/16<br>13% (2-38%)  |

<sup>a</sup>Outros inclui ombro, costas, perna.

A segurança do tratamento com Picato 150  $\mu\text{g/g}$  gel durante 3 dias ou com Picato 500  $\mu\text{g/g}$  durante 2 dias foi avaliada até ao dia 57, sendo que a maioria das reações adversas e respostas cutâneas locais foram ligeiras a moderadas em intensidade e resolveram sem sequelas.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados relatados de doentes tratados com Picato, quando comparados com os doentes em tratamento com veículo de gel. Foram observados níveis médios de satisfação global dos doentes superiores, indicando um nível superior de satisfação global, nos grupos do mebutato de ingenol, em comparação com os grupos do veículo ( $p < 0.001$ ), tal como medido pelo Questionário de Satisfação do Tratamento para Medicação (TSQM).

*Eficácia a longo prazo*

Foram conduzidos três estudos de seguimento de 1 ano, prospetivos e observacionais de longo prazo, de forma a avaliar a sustentabilidade da eficácia através da recorrência de lesões de queratose actínica no campo do tratamento, bem como a segurança em doentes tratados com Picato. Um estudo incluiu doentes tratados com Picato 150 µg/g no rosto e couro cabeludo durante 3 dias e dois estudos incluíram doentes tratados com Picato 500 µg/g no tronco e extremidades durante 2 dias. Apenas os doentes que apresentaram remoção completa na área tratada no final dos estudos de fase 3 (dia 57) foram elegíveis para o seguimento a longo prazo. Os doentes foram seguidos de 3 em 3 meses, durante 12 meses (ver tabela 5).

| <b>Tabela 5 Taxa de recorrência de lesões de queratose actínica</b>  |   |   |
|--|---|---|
|  | <b>Picato<br/>150 µg/g gel<br/>Rosto e couro cabeludo<br/>(n=108)</b> | <b>Picato<br/>500 µg/g gel<br/>Tronco e extremidades<br/>(n=76<sup>c</sup>)</b> |
| Taxa de recorrência 12 meses<br>Estimativa KM (IC 95%) <sup>a</sup>  | 53.9% (44.6-63.7)   | 56.0% (45.1-67.6)   |
| Taxa de recorrência com base<br>na lesão <sup>b</sup> 12 meses<br>Média (DP)   | 12.8% (19.1)  | 13.2% (23.0)  |
| <sup>a</sup> A taxa de recorrência é a estimativa de Kaplan-Meier (KM) na data de visita do estudo-alvo, expressa em percentagem (IC 95%). A recorrência foi definida como qualquer lesão de queratose actínica identificada na área previamente tratada, para os doentes que obtiveram remoção completa ao dia 57 nos estudos de fase 3 anteriores.<br><sup>b</sup> A taxa de recorrência com base na lesão para cada doente é definida como a razão entre o número de lesões de queratose actínica aos 12 meses e o número <i>inicial</i> de lesões nos estudos de fase 3 anteriores.<br><sup>c</sup> Destes, 38 indivíduos foram anteriormente tratados num estudo de fase 3 controlado com veículo e 38 indivíduos foram anteriormente tratados num estudo de fase 3 não controlado. |   |   |

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

No final do estudo (dia 57), a taxa de carcinoma espinocelular (CEC) relatada na área de tratamento foi comparável nos doentes tratados com mebutato de ingenol gel (0.3%, 3 em 1.165 doentes) e nos doentes tratados com veículo (0.3%, 2 em 632 doentes) nos estudos clínicos de queratose actínica, conduzidos com mebutato de ingenol.

Não foi relatada em nenhum doente a presença de CEC na área de tratamento (0 em 184 doentes anteriormente tratados com mebutato de ingenol gel) nos três estudos de seguimento de 1 ano, prospetivos e observacionais de longo prazo.

#### *Experiência com mais de um ciclo de tratamento*

Num estudo duplamente cego, controlado com veículo, foram administrados até dois ciclos de tratamento com Picato 150 mcg/g a 450 doentes com 4-8 queratoses actínicas, numa área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>, no rosto e couro cabeludo. Os doentes, nos quais após 8 semanas o primeiro ciclo de tratamento não originou, na área tratada, remoção completa de todas as queratoses actínicas, foram randomizados para um novo ciclo de tratamento com Picato ou veículo. Os doentes, nos quais o primeiro ciclo de tratamento originou remoção completa, foram observados na semana 26 e 44 e randomizados para um segundo ciclo de tratamento caso apresentassem alguma recorrência no campo. Em todos os doentes, a eficácia foi avaliada 8 semanas após a randomização. O primeiro ciclo de tratamento resultou numa taxa de remoção completa de 62% (277/450). Os resultados do segundo tratamento, randomizado e cego, encontram-se na tabela 6.

| <b>Tabela 6 Remoção completa<sup>a</sup> do campo, 8 semanas após randomização e no mês 12</b> |  |                           |                                     |                           |
|--|--|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|  | <b>Campo recalcitrante<sup>c</sup></b> |                           | <b>Campo recorrente<sup>d</sup></b> |                           |
|  | <b>Picato<br/>150 µg/g gel</b>         | <b>Veículo<br/>(n=49)</b> | <b>Picato<br/>150 µg/g gel</b>      | <b>Veículo<br/>(n=20)</b> |
|  |  |                           |                                     |                           |

|                             | (n=92)                              |         | (n=42)                              |         |
|-----------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| 8 semanas após randomização | 47% (43)<br>(p=0.001 <sup>b</sup> ) | 18% (9) | 60% (25)<br>(p=0.013 <sup>b</sup> ) | 25% (5) |
| Mês 12                      | 18% (17)<br>(p=0.016 <sup>b</sup> ) | 4% (2)  | 31% (13)<br>(p=0.10 <sup>b</sup> )  | 15% (3) |

<sup>a</sup>A taxa de remoção completa é definida como a proporção de doentes sem lesões clinicamente visíveis de queratose actínica na área de tratamento.  
<sup>b</sup>Teste Cochran-Mantel-Haenszel de Picato 150 mcg/g gel comparado com veículo, ajustado a localização anatômica (rosto/couro cabeludo) e país.  
<sup>c</sup>Doentes nos quais o primeiro ciclo de tratamento não originou remoção completa de todas as queratoses actínicas na área de tratamento.  
<sup>d</sup>Doentes nos quais o primeiro ciclo de tratamento originou remoção completa e que tiveram recorrência na área de tratamento na semana 26 ou 44.

#### *Queratose Actínica no Rosto e Couro Cabeludo, utilização sequencial após crioterapia*

Num estudo de dois braços, 329 doentes adultos com queratose actínica no rosto e couro cabeludo foram randomizados, 3 semanas após crioterapia, para tratamento com Picato gel 150 mcg/g ou veículo de todas as lesões visíveis na área de tratamento. O estudo envolveu doentes com 4 a 8 lesões de queratose actínica típicas, visíveis, discretas, não-hipertróficas e não-hiperqueratósicas, numa área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup>.

Onze semanas após a situação inicial, correspondente a 8 semanas após o Picato gel ou veículo, a taxa de remoção completa foi de 61% nos doentes randomizados para Picato gel e 49% nos doentes randomizados para veículo. Aos 12 meses, as taxas de remoção completa nestes grupos foram 31% e 19%, respectivamente. A redução percentual na contagem de queratoses actínicas no grupo do Picato foi de 83% às 11 semanas e 57% aos 12 meses, enquanto que no grupo do veículo foi de 78% às 11 semanas e 42% aos 12 meses. O número médio de queratoses actínicas no grupo do Picato foi de 5.7 na situação inicial, 0.8 na semana 11 e 0.9 no mês 12, em comparação com 5.8, 1.0 e 1.2 no grupo do veículo, no mesmo horizonte temporal.

Os resultados de segurança do estudo foram comparáveis ao perfil de segurança do Picato gel 150 mcg/g, enquanto monoterapia.

#### *Experiência com tratamentos de áreas mais extensas*

Num estudo duplamente cego, controlado com veículo, com o objetivo de avaliar a exposição sistémica, o Picato 500 µg/g, proveniente de 4 tubos, foi aplicado numa área contígua de tratamento com 100 cm<sup>2</sup>, uma vez por dia durante 2 dias consecutivos.

Os resultados demonstraram não haver absorção sistémica.

O Picato 500 µg/g foi bem tolerado quando aplicado numa área contígua de tratamento com 100 cm<sup>2</sup> no tronco e extremidades.

Num estudo duplamente cego, controlado com veículo, com doentes com queratose actínica no tronco e extremidades, foi aplicado um produto de investigação contendo mebutato de ingenol gel 600 mcg/g, uma vez por dia durante 2, 3 ou 4 dias, numa área de pele de 250 cm<sup>2</sup>. O ensaio incluiu um grupo alargado de doentes gravemente danificados pelo sol. 12/163 indivíduos tratados com um produto de investigação de mebutato de ingenol relataram 16 eventos de tumor de pele na área de tratamento (1 CEC, 1 doença de Bowen e 14 queratoacantomas após revisão centralizada da patologia) em comparação com 0/61 no grupo de veículo.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Picato em todos os sub-grupos da população pediátrica em queratose actínica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### População geriátrica

Dos 1.165 doentes tratados com Picato nos estudos clínicos de queratose actínica conduzidos com mebutato de ingenol gel, 656 doentes (56%) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto que 241

doentes (21%) tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças globais em termos de segurança ou eficácia entre os doentes mais novos e mais velhos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético sistémico do mebutato de ingenol e seus metabolitos não foi caracterizado em humanos devido à ausência de níveis quantificáveis no sangue, após administração cutânea.

### Absorção

Não foi detetada absorção sistémica no limite mínimo de deteção (0.1 ng/ml), nem acima do limite, quando o Picato 500 µg/g de 4 tubos foi aplicado numa área de 100 cm<sup>2</sup> no antebraço dorsal em doentes com queratose actínica, uma vez por dia durante 2 dias consecutivos.

Os resultados de estudos in vitro demonstraram que o mebutato de ingenol não inibe nem induz isoformas do citocromo P450 humano.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos não-clínicos de segurança demonstraram que a administração cutânea de mebutato de ingenol gel é bem tolerada, com reversibilidade de qualquer irritação da pele e um risco negligenciável de toxicidade sistémica nas condições de utilização recomendadas.

Em ratos, o mebutato de ingenol não foi associado a efeitos no desenvolvimento fetal em doses IV até 5 µg/kg/dia (30 µg/m<sup>2</sup>/dia). Em coelhos, não houve nenhuma malformação importante. Foram observadas malformações ou variações fetais menores em fetos de fêmeas tratadas com doses de 1 µg/kg/dia (12 µg/m<sup>2</sup>/dia).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Álcool isopropílico  
Hidroxietilcelulose  
Ácido cítrico monohidratado  
Citrato de sódio  
Álcool benzílico  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).  
Os tubos deverão ser eliminados após a primeira abertura.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tubos laminados de dose unitária com revestimento interior de Polietileno de Alta Densidade (HDPE) e alumínio como revestimento barreira. Tampa de HDPE.

Picato 150 µg/g gel está disponível em embalagem contendo 3 tubos com 0,47 g de gel cada.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/796/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2012

Data da última renovação: 13 de julho de 2017

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Picato 500 microgramas/grama gel

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de gel contém 500 µg de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 235 µg de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel.

Gel límpido e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Picato é indicado para o tratamento cutâneo de queratose actínica não-hiperqueratósica e não-hipertrófica, em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

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

Um tubo de Picato 500 µg/g gel (contendo 235 µg de mebutato de ingenol) deverá ser aplicado uma vez por dia na área afetada durante 2 dias consecutivos.

O efeito terapêutico ótimo pode ser avaliado aproximadamente 8 semanas após o tratamento.

Pode repetir-se o ciclo de tratamento com Picato se no exame de seguimento, após 8 semanas, se observar uma resposta incompleta ou se as lesões que desapareceram neste exame recorrerem em exames subsequentes.

##### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Picato na população pediátrica.

##### *População geriátrica*

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.1).

##### *Doentes imunocomprometidos*

Não estão disponíveis dados clínicos para tratamento de doentes imunocomprometidos, no entanto não são esperados riscos sistémicos, uma vez que o mebutato de ingenol não é absorvido sistemicamente.

### Modo de administração

O conteúdo de um tubo cobre uma área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup> (ex. 5 cm x 5 cm). O tubo é de utilização única apenas e deverá ser eliminado após utilização (ver secção 6.6).

O gel do tubo deverá ser colocado na ponta do dedo e espalhado uniformemente em toda a área de tratamento, deixando-o secar durante 15 minutos. O conteúdo de um tubo deverá ser utilizado para uma área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>.

Apenas para utilização única.

#### *Para o tratamento do pescoço:*

Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte superior do pescoço, deverá ser utilizado Picato 150 mcg/g gel de acordo com a posologia para o rosto e couro cabeludo. Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte inferior do pescoço, deverá ser utilizado Picato 500 mcg/g gel de acordo com a posologia para o tronco e extremidades.

Se forem tratadas em simultâneo uma área no rosto ou couro cabeludo e outra área no tronco e extremidades, os doentes deverão ser alertados de forma a utilizarem as dosagens apropriadas. Deve ter-se cuidado para que a dosagem de Picato 500 mcg/g gel não seja aplicada no rosto ou couro cabeludo, uma vez que pode causar uma incidência superior de respostas cutâneas locais.

Os doentes deverão ser instruídos no sentido de lavar as suas mãos com sabão e água, imediatamente após a aplicação de Picato e entre aplicações tópicas em duas áreas diferentes que requeiram dosagens diferentes. No tratamento das mãos, apenas deverá ser lavada a ponta do dedo utilizada para aplicação do gel. Dever-se-á evitar lavar e tocar na área tratada durante um período de 6 horas após a aplicação de Picato. Após este período, a área de tratamento poderá ser lavada com sabão neutro e água.

O Picato não deverá ser aplicado imediatamente após o duche ou no período de 2 horas antes de deitar.

A área tratada não deverá ser coberta com pensos oclusivos após a aplicação de Picato.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Exposição ocular

O contacto com os olhos poderá causar conjuntivite química e queimadura da córnea. Os doentes deverão lavar muito bem as mãos após a aplicação do gel e após qualquer contacto com a área tratada, de forma a evitar a transferência inadvertida de gel para os olhos. Se ocorrer exposição acidental, os olhos deverão ser imediatamente lavados com grandes quantidades de água, devendo o doente procurar assistência médica o mais rapidamente possível. Deverão ser esperadas perturbações oculares, tais como dor ocular, edema da pálpebra e edema periorbital após exposição ocular acidental ao Picato (ver secção 4.8).

#### Ingestão

Picato não deve ser ingerido. Se ocorrer ingestão acidental, o doente deverá beber uma grande quantidade de água e procurar ajuda médica.

#### Geral

A administração de Picato não está recomendada até que a pele esteja recuperada de tratamentos anteriores com qualquer medicamento ou tratamento cirúrgico e não deverá ser aplicado em feridas abertas ou pele lesada em que a barreira cutânea esteja comprometida.

O Picato não deverá ser utilizado perto dos olhos, no interior das narinas, no interior das orelhas, nem nos lábios.

#### Respostas cutâneas locais

Após a aplicação cutânea de Picato, deverão ser esperadas respostas cutâneas locais, tais como eritema, descamação e formação de crostas (ver secção 4.8). As respostas cutâneas localizadas são transitórias e ocorrem tipicamente no espaço de 1 dia após o início do tratamento, apresentando um pico de intensidade até 1 semana após a conclusão do tratamento. As respostas cutâneas localizadas resolvem tipicamente no espaço de 2 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o rosto e couro cabeludo, e em 4 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o tronco e extremidades. O efeito do tratamento poderá não ser adequadamente avaliado até à resolução das respostas cutâneas locais.

#### Exposição solar

Têm sido realizados estudos para avaliar os efeitos da radiação UV na pele após aplicações únicas e múltiplas de mebutato de ingenol gel, 100 µg/g. O mebutato de ingenol gel não demonstrou qualquer potencial de fotoirritação ou fotoalergia. No entanto, devido à natureza da doença, a exposição excessiva à luz solar (incluindo lâmpadas solares e câmaras de bronzamento) deverá ser evitada ou minimizada.

#### Queratoacantoma, carcinoma basocelular, doença de Bowen, carcinoma espinocelular

Foram reportados casos de queratoacantoma, carcinoma basocelular, doença de Bowen, carcinoma espinocelular recebidos de um ensaio clínico pós-autorização (ver secção 5.1), e notificações pós-comercialização, ocorridos na área de tratamento e com início que variou entre semanas e meses após a utilização de mebutato de ingenol. O mebutato de ingenol deve ser usado com precaução em doentes com antecedentes de cancro da pele. Os profissionais de saúde devem aconselhar os doentes a vigiar quaisquer lesões que se desenvolvam na área de tratamento e procurar aconselhamento médico imediatamente se estas ocorrerem.

#### Monitorização da queratose actínica

Lesões clinicamente atípicas de queratose actínica ou suspeitas de malignidade deverão ser biopsiadas para determinação de tratamento apropriado.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. As interações com medicamentos absorvidos sistemicamente são consideradas improváveis, uma vez que o Picato não é absorvido sistemicamente.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de mebutato de ingenol em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram ligeira toxicidade embrio-fetal (ver secção 5.3). Os riscos para os humanos em tratamento cutâneo com mebutato de ingenol são considerados improváveis, uma vez que o Picato não é absorvido sistemicamente. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Picato durante a gravidez.

#### Amamentação

Não são esperados efeitos em recém-nascidos/lactentes uma vez que o Picato não é absorvido sistemicamente. A mãe em aleitamento deverá ser instruída para o facto de dever ser evitado o contacto físico entre o seu recém-nascido/lactente e a área tratada nas 6 horas seguintes à aplicação de Picato.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com o mebutato de ingenol.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Picato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas são respostas cutâneas locais incluindo eritema, descamação, formação de crostas, edema, vesiculação/pustulação e erosão/ulceração no local de aplicação do mebutato de ingenol gel, ver tabela 1 para termos MedDRA. Após a aplicação de mebutato de ingenol, a maioria dos doentes (>95%) apresentou uma ou mais resposta(s) cutâneas locais. No tratamento do rosto e couro cabeludo foi relatada infecção no local de aplicação.

##### Lista tabelada das reações adversas

A tabela 1 reflete a exposição a Picato 150 µg/g ou 500 µg/g em 499 doentes com queratose actínica, tratados em quatro estudos de fase 3 controlados com veículo que inscreveram um total de 1.002 doentes e notificações pós-comercialização. Os doentes receberam tratamento de campo (área de 25 cm<sup>2</sup>) com Picato em concentrações de 150 µg/g ou 500 µg/g ou veículo, uma vez por dia durante 3 ou 2 dias consecutivos, respetivamente.

A tabela em baixo apresenta as reações adversas de acordo com a classificação de sistemas de órgãos e localização anatómica MedDRA.

A frequência das reações foi definida de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

| <b>Tabela 1 Reações adversas de acordo com a Classificação de Sistemas de Órgãos MedDRA</b> |                               |                              |
|---|-------------------------------|------------------------------|
|   | <b>Frequência</b>             |                              |
| <b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>   | <b>Rosto e couro cabeludo</b> | <b>Tronco e extremidades</b> |
| <b>Infeções e infestações</b>   |                               |                              |
| Pústulas no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Infeção no local de aplicação   | Frequente                     |                              |
| <b>Doenças do sistema imunitário</b>  |                               |                              |
| Hipersensibilidade (incluindo angioedema)   | Pouco frequente               | Pouco frequente              |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>   |                               |                              |
| Cefaleia  | Frequente                     |                              |
| <b>Afeções oculares*</b>  |                               |                              |
| Edema da pálpebra   | Frequente                     |                              |
| Edema periorbital   | Frequente                     |                              |
| Conjuntivite química, queimadura da córnea**  | Pouco frequente               | Pouco frequente              |
| Dor ocular  | Pouco frequente               |                              |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>                           |                               |                              |
| Erosão no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Vesículas no local de aplicação   | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Edema no local de aplicação   | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Esfoliação no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Formação de crosta no local de aplicação  | Muito frequente               | Muito frequente              |
| Eritema no local de aplicação   | Muito frequente               | Muito frequente              |

|   |                 |                 |
|---|-----------------|-----------------|
| Dor no local de aplicação***                    | Muito frequente | Frequente       |
| Prurido no local de aplicação                   | Frequente       | Frequente       |
| Irritação no local de aplicação                 | Frequente       | Frequente       |
| Secreção no local de aplicação                  | Pouco frequente |                 |
| Parestesia no local de aplicação                | Pouco frequente | Pouco frequente |
| Úlcera no local de aplicação                    | Pouco frequente | Pouco frequente |
| Alterações de pigmentação no local de aplicação | Pouco frequente | Pouco frequente |
| Calor no local de aplicação                     |                 | Pouco frequente |
| Cicatriz no local de aplicação                  | Rara            | Rara            |

\*: O edema no local de aplicação no rosto ou couro cabeludo pode transitar para a área ocular

\*\* : Exposição ocular acidental: Foram recebidas notificações pós-comercialização de conjuntivite química e queimadura da córnea relacionadas com exposição ocular acidental (ver secções 4.2 e 4.4 para prevenção de exposição ocular)

\*\*\*: Incluindo queimadura no local de aplicação.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

As incidências das respostas cutâneas locais que ocorreram com uma incidência >1% no “rosto/couro cabeludo” e “tronco/extremidades” foram, respetivamente: eritema no local de aplicação (94% e 92%), esfoliação no local de aplicação (85% e 90%), formação de crosta no local de aplicação (80% e 74%), edema no local de aplicação (79% e 64%), vesículas no local de aplicação (13% e 20%), pústulas no local de aplicação (43% e 23%) e erosão no local de aplicação (31% e 25%).

As respostas cutâneas locais graves ocorreram com uma incidência de 29% no rosto e couro cabeludo e com uma incidência de 17% no tronco e extremidades. As incidências das respostas cutâneas locais graves que ocorreram com uma incidência >1% no “rosto/couro cabeludo” e “tronco/extremidades” foram, respetivamente: eritema no local de aplicação (24% e 15%), esfoliação no local de aplicação (9% e 8%), formação de crosta no local de aplicação (6% e 4%), edema no local de aplicação (5% e 3%) e pústulas no local de aplicação (5% e 1%).

#### Seguimento a longo prazo

Foi seguido, por um período adicional de 12 meses, um total de 198 doentes com remissão completa no dia 57 (184 tratados com Picato e 14 tratados com veículo). Noutro estudo, os 329 doentes que foram inicialmente tratados com crioterapia no rosto/couro cabeludo foram randomizados, após três semanas, para Picato 150 mcg/g (n=158) ou veículo (n=150) durante 3 dias, na mesma área. Foram seguidos durante 12 meses 149 doentes no grupo do Picato e 140 no grupo do veículo. Num estudo posterior, 450 doentes foram inicialmente tratados com Picato 150 mcg/g, dos quais 134 foram randomizados para um segundo ciclo de tratamento com Picato 150 mcg/g, sendo seguidos até 12 meses após o primeiro tratamento. Estes resultados não alteraram o perfil de segurança do Picato (ver secção 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem do Picato poderá resultar numa incidência aumentada de respostas cutâneas locais. A monitorização da sobredosagem deverá consistir no tratamento dos sintomas clínicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico, outros quimioterapêuticos, código ATC: D06BX02.

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do mebutato de ingenol na queratose actínica necessita ainda de ser totalmente caracterizado. Modelos *in vivo* e *in vitro* demonstraram um mecanismo de ação duplo para os efeitos do mebutato de ingenol: 1) indução de morte celular na lesão local e 2) promoção de uma resposta inflamatória caracterizada pela produção local de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e por infiltração de células imunocompetentes.

### Efeitos farmacodinâmicos

Os resultados de dois estudos clínicos sobre os efeitos biológicos do mebutato de ingenol demonstraram que a administração tópica induziu necrose epidérmica e uma resposta inflamatória profunda na epiderme e derme superior da pele tratada, dominada pela infiltração de células T, neutrófilos e macrófagos. Raramente foi observada necrose na derme.

Os perfis de expressão de genes de biópsias de pele de áreas tratadas sugerem respostas inflamatórias e respostas ao ferimento, o que é consistente com as avaliações histológicas.

Exames não invasivos de pele tratada por microscopia confocal de reflectância demonstraram que as alterações da pele induzidas pelo mebutato de ingenol eram reversíveis, com quase completa normalização de todos os parâmetros medidos ao dia 57 após tratamento, o que é também suportado por dados clínicos e estudos em animais.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do Picato 150 µg/g, administrado no rosto e couro cabeludo durante 3 dias consecutivos, foram estudadas em dois estudos clínicos duplamente cegos, controlados com veículo e que incluíram 547 doentes adultos.

Da mesma forma, a eficácia e segurança do Picato 500 µg/g, administrado no tronco e extremidades durante 2 dias consecutivos, foram estudadas em dois estudos clínicos duplamente cegos, controlados com veículo e que incluíram 458 doentes adultos. Os doentes permaneceram nos estudos por um período de seguimento de 8 semanas durante o qual se realizou uma observação clínica e monitorização de segurança. A eficácia, medida como taxa de remoção completa e parcial, bem como a redução percentual mediana, foram avaliadas ao dia 57 (ver tabela 2).

Os doentes apresentavam 4 a 8 lesões típicas, visíveis, não-hiperqueratócitas e não-hipertróficas de queratose actínica, numa área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup> no rosto ou couro cabeludo ou no tronco ou extremidades. Em cada dia de dosagem programada, o gel em estudo foi aplicado em toda a área de tratamento.

A taxa de adesão foi elevada, com 98% dos doentes a completar estes estudos.

Os doentes do estudo tinham entre 34 e 89 anos de idade (média de 64 e 66 anos, respetivamente, para as duas dosagens) e 94% apresentava um tipo de pele I, II ou II, de acordo com a classificação de Fitzpatrick.

Ao dia 57, os doentes tratados com Picato apresentaram uma taxa de remoção completa e parcial superior à dos doentes tratados com veículo de gel ( $p < 0.001$ ). A redução percentual mediana em lesões de queratose actínica foi superior no grupo tratado com mebutato de ingenol, quando comparada com o grupo do veículo (ver tabela 2).

|                 | Rosto e couro cabeludo  |                 | Tronco e extremidades   |                 |
|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
|                 | Picato 150 µg/g (n=277) | Veículo (n=270) | Picato 500 µg/g (n=226) | Veículo (n=232) |
| Taxa de remoção | 42.2% <sup>d</sup>      | 3.7%            | 34.1% <sup>d</sup>      | 4.7%            |

|  |                    |      |                    |      |
|--|--------------------|------|--------------------|------|
| completa <sup>a</sup>                                |                    |      |                    |      |
| Taxa de remoção parcial <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ ) | 63.9% <sup>d</sup> | 7.4% | 49.1% <sup>d</sup> | 6.9% |
| Redução percentual mediana <sup>c</sup>              | 83%                | 0%   | 75%                | 0%   |

<sup>a</sup>A taxa de remoção completa foi definida como a proporção de doentes sem lesões clinicamente visíveis de queratose actínica na área de tratamento.  
<sup>b</sup>A taxa de remoção parcial foi definida como a percentagem de doentes nos quais desapareceram 75% do número de lesões *iniciais* de queratose actínica, ou mais.  
<sup>c</sup>Redução percentual mediana (%) das lesões de queratose actínica em comparação com as lesões *iniciais*.  
<sup>d</sup> $p < 0.001$ ; comparado com o veículo através de regressão logística com tratamento, estudo e localização anatómica.

O nível de eficácia variou consoante a localização anatómica individual. Em cada localização, as taxas de remoção completa e parcial foram superiores no grupo tratado com mebutato de ingenol, quando comparado com o grupo do veículo (ver tabela 3 e 4).

**Tabela 3 Número e percentagem (IC 95%) de sujeitos com remoção completa e parcial ao dia 57, pela localização anatómica rosto e couro cabeludo**

|                | Remoção completa                   |                    | Remoção parcial (>75%)             |                      |
|----------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|
|                | Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277) | Veículo (n=270)    | Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277) | Veículo (n=270)      |
| Rosto          | 104/220<br>47% (41-54%)            | 9/220<br>4% (2-8%) | 157/220<br>71% (65-77%)            | 18/220<br>8% (5-13%) |
| Couro cabeludo | 13/57<br>23% (13-36%)              | 1/50<br>2% (0-11%) | 20/57<br>35% (23-49%)              | 2/50<br>4% (1-14%)   |

**Tabela 4 Número e percentagem (IC 95%) de sujeitos com remoção completa e parcial ao dia 57, pela localização anatómica tronco e extremidades**

|                     | Remoção completa                   |                     | Remoção parcial (>75%)             |                      |
|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|----------------------|
|                     | Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226) | Veículo (n=232)     | Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226) | Veículo (n=232)      |
| Braço               | 49/142<br>35% (27-43%)             | 7/149<br>5% (2-9%)  | 75/142<br>53% (44-61%)             | 11/149<br>7% (4-13%) |
| Costas da mão       | 10/54<br>19% (9-31%)               | 0/56<br>0% (0-6%)   | 16/54<br>30% (18-44%)              | 1/56<br>2% (0-10%)   |
| Peito               | 11/14<br>79% (49-95%)              | 2/11<br>18% (2-52%) | 12/14<br>86% (57-98%)              | 2/11<br>18% (2-52%)  |
| Outros <sup>a</sup> | 7/16<br>44% (20-70%)               | 2/16<br>13% (2-38%) | 8/16<br>50% (25-75%)               | 2/16<br>13% (2-38%)  |

<sup>a</sup>Outros inclui ombro, costas, perna.

A segurança do tratamento com Picato 150  $\mu\text{g/g}$  gel durante 3 dias ou com Picato 500  $\mu\text{g/g}$  durante 2 dias foi avaliada até ao dia 57, sendo que a maioria das reações adversas e respostas cutâneas locais foram ligeiras a moderadas em intensidade e resolveram sem sequelas.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados relatados de doentes tratados com Picato, quando comparados com os doentes em tratamento com veículo de gel. Foram observados níveis médios de satisfação global dos doentes superiores, indicando um nível superior de satisfação global, nos grupos do mebutato de ingenol, em comparação com os grupos do veículo ( $p < 0.001$ ), tal como medido pelo Questionário de Satisfação do Tratamento para Medicação (TSQM).

*Eficácia a longo prazo*

Foram conduzidos três estudos de seguimento de 1 ano, prospetivos e observacionais de longo prazo, de forma a avaliar a sustentabilidade da eficácia através da recorrência de lesões de queratose actínica no campo do tratamento, bem como a segurança em doentes tratados com Picato. Um estudo incluiu doentes tratados com Picato 150 µg/g no rosto e couro cabeludo durante 3 dias e dois estudos incluíram doentes tratados com Picato 500 µg/g no tronco e extremidades durante 2 dias. Apenas os doentes que apresentaram remoção completa na área tratada no final dos estudos de fase 3 (dia 57) foram elegíveis para o seguimento a longo prazo. Os doentes foram seguidos de 3 em 3 meses, durante 12 meses (ver tabela 5).

| <b>Tabela 5 Taxa de recorrência de lesões de queratose actínica</b>  |   |   |
|--|---|---|
|  | <b>Picato<br/>150 µg/g gel<br/>Rosto e couro cabeludo<br/>(n=108)</b> | <b>Picato<br/>500 µg/g gel<br/>Tronco e extremidades<br/>(n=76<sup>c</sup>)</b> |
| Taxa de recorrência 12 meses<br>Estimativa KM (IC 95%) <sup>a</sup>  | 53.9% (44.6-63.7)   | 56.0% (45.1-67.6)   |
| Taxa de recorrência com base<br>na lesão <sup>b</sup> 12 meses<br>Média (DP)   | 12.8% (19.1)  | 13.2% (23.0)  |
| <sup>a</sup> A taxa de recorrência é a estimativa de Kaplan-Meier (KM) na data de visita do estudo-alvo, expressa em percentagem (IC 95%). A recorrência foi definida como qualquer lesão de queratose actínica identificada na área previamente tratada, para os doentes que obtiveram remoção completa ao dia 57 nos estudos de fase 3 anteriores.<br><sup>b</sup> A taxa de recorrência com base na lesão para cada doente é definida como a razão entre o número de lesões de queratose actínica aos 12 meses e o número <i>inicial</i> de lesões nos estudos de fase 3 anteriores.<br><sup>c</sup> Destes, 38 indivíduos foram anteriormente tratados num estudo de fase 3 controlado com veículo e 38 indivíduos foram anteriormente tratados num estudo de fase 3 não controlado. |   |   |

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

No final do estudo (dia 57), a taxa de carcinoma espinocelular (CEC) relatada na área de tratamento foi comparável nos doentes tratados com mebutato de ingenol gel (0.3%, 3 em 1.165 doentes) e nos doentes tratados com veículo (0.3%, 2 em 632 doentes) nos estudos clínicos de queratose actínica, conduzidos com mebutato de ingenol.

Não foi relatada em nenhum doente a presença de CEC na área de tratamento (0 em 184 doentes anteriormente tratados com mebutato de ingenol gel) nos três estudos de seguimento de 1 ano, prospetivos e observacionais de longo prazo.

#### *Experiência com mais de um ciclo de tratamento*

Num estudo duplamente cego, controlado com veículo, foram administrados até dois ciclos de tratamento com Picato 150 mcg/g a 450 doentes com 4-8 queratoses actínicas, numa área de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>, no rosto e couro cabeludo. Os doentes, nos quais após 8 semanas o primeiro ciclo de tratamento não originou, na área tratada, remoção completa de todas as queratoses actínicas, foram randomizados para um novo ciclo de tratamento com Picato ou veículo. Os doentes, nos quais o primeiro ciclo de tratamento originou remoção completa, foram observados na semana 26 e 44 e randomizados para um segundo ciclo de tratamento caso apresentassem alguma recorrência no campo. Em todos os doentes, a eficácia foi avaliada 8 semanas após a randomização. O primeiro ciclo de tratamento resultou numa taxa de remoção completa de 62% (277/450). Os resultados do segundo tratamento, randomizado e cego, encontram-se na tabela 6.

| <b>Tabela 6 Remoção completa<sup>a</sup> do campo, 8 semanas após randomização e no mês 12</b> |  |                           |                                     |                           |
|--|--|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|  | <b>Campo recalcitrante<sup>c</sup></b> |                           | <b>Campo recorrente<sup>d</sup></b> |                           |
|  | <b>Picato<br/>150 µg/g gel</b>         | <b>Veículo<br/>(n=49)</b> | <b>Picato<br/>150 µg/g gel</b>      | <b>Veículo<br/>(n=20)</b> |
|  |  |                           |                                     |                           |

|                             | (n=92)                              |         | (n=42)                              |         |
|-----------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| 8 semanas após randomização | 47% (43)<br>(p=0.001 <sup>b</sup> ) | 18% (9) | 60% (25)<br>(p=0.013 <sup>b</sup> ) | 25% (5) |
| Mês 12                      | 18% (17)<br>(p=0.016 <sup>b</sup> ) | 4% (2)  | 31% (13)<br>(p=0.10 <sup>b</sup> )  | 15% (3) |

<sup>a</sup>A taxa de remoção completa é definida como a proporção de doentes sem lesões clinicamente visíveis de queratose actínica na área de tratamento.  
<sup>b</sup>Teste Cochran-Mantel-Haenszel de Picato 150 mcg/g gel comparado com veículo, ajustado a localização anatômica (rosto/couro cabeludo) e país.  
<sup>c</sup>Doentes nos quais o primeiro ciclo de tratamento não originou remoção completa de todas as queratoses actínicas na área de tratamento.  
<sup>d</sup>Doentes nos quais o primeiro ciclo de tratamento originou remoção completa e que tiveram recorrência na área de tratamento na semana 26 ou 44.

#### *Queratose Actínica no Rosto e Couro Cabeludo, utilização sequencial após crioterapia*

Num estudo de dois braços, 329 doentes adultos com queratose actínica no rosto e couro cabeludo foram randomizados, 3 semanas após crioterapia, para tratamento com Picato gel 150 mcg/g ou veículo de todas as lesões visíveis na área de tratamento. O estudo envolveu doentes com 4 a 8 lesões de queratose actínica típicas, visíveis, discretas, não-hipertróficas e não-hiperqueratósicas, numa área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup>.

Onze semanas após a situação inicial, correspondente a 8 semanas após o Picato gel ou veículo, a taxa de remoção completa foi de 61% nos doentes randomizados para Picato gel e 49% nos doentes randomizados para veículo. Aos 12 meses, as taxas de remoção completa nestes grupos foram 31% e 19%, respectivamente. A redução percentual na contagem de queratoses actínicas no grupo do Picato foi de 83% às 11 semanas e 57% aos 12 meses, enquanto que no grupo do veículo foi de 78% às 11 semanas e 42% aos 12 meses. O número médio de queratoses actínicas no grupo do Picato foi de 5.7 na situação inicial, 0.8 na semana 11 e 0.9 no mês 12, em comparação com 5.8, 1.0 e 1.2 no grupo do veículo, no mesmo horizonte temporal.

Os resultados de segurança do estudo foram comparáveis ao perfil de segurança do Picato gel 150 mcg/g, enquanto monoterapia.

#### *Experiência com tratamentos de áreas mais extensas*

Num estudo duplamente cego, controlado com veículo, com o objetivo de avaliar a exposição sistémica, o Picato 500 µg/g, proveniente de 4 tubos, foi aplicado numa área contígua de tratamento com 100 cm<sup>2</sup>, uma vez por dia durante 2 dias consecutivos.

Os resultados demonstraram não haver absorção sistémica.

O Picato 500 µg/g foi bem tolerado quando aplicado numa área contígua de tratamento com 100 cm<sup>2</sup> no tronco e extremidades.

Num estudo duplamente cego, controlado com veículo, com doentes com queratose actínica no tronco e extremidades, foi aplicado um produto de investigação contendo mebutato de ingenol gel 600 mcg/g, uma vez por dia durante 2, 3 ou 4 dias, numa área de pele de 250 cm<sup>2</sup>. O ensaio incluiu um grupo alargado de doentes gravemente danificados pelo sol. 12/163 indivíduos tratados com um produto de investigação de mebutato de ingenol relataram 16 eventos de tumor de pele na área de tratamento (1 CEC, 1 doença de Bowen e 14 queratoacantomas após revisão centralizada da patologia) em comparação com 0/61 no grupo de veículo.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Picato em todos os sub-grupos da população pediátrica em queratose actínica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### População geriátrica

Dos 1.165 doentes tratados com Picato nos estudos clínicos de queratose actínica conduzidos com mebutato de ingenol gel, 656 doentes (56%) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto que 241

doentes (21%) tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças globais em termos de segurança ou eficácia entre os doentes mais novos e mais velhos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético sistémico do mebutato de ingenol e seus metabolitos não foi caracterizado em humanos devido à ausência de níveis quantificáveis no sangue, após administração cutânea.

### Absorção

Não foi detetada absorção sistémica no limite mínimo de deteção (0.1 ng/ml), nem acima do limite, quando o Picato 500 µg/g de 4 tubos foi aplicado numa área de 100 cm<sup>2</sup> no antebraço dorsal em doentes com queratose actínica, uma vez por dia durante 2 dias consecutivos.

Os resultados de estudos in vitro demonstraram que o mebutato de ingenol não inibe nem induz isoformas do citocromo P450 humano.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos não-clínicos de segurança demonstraram que a administração cutânea de mebutato de ingenol gel é bem tolerada, com reversibilidade de qualquer irritação da pele e um risco negligenciável de toxicidade sistémica nas condições de utilização recomendadas.

Em ratos, o mebutato de ingenol não foi associado a efeitos no desenvolvimento fetal em doses IV até 5 µg/kg/dia (30 µg/m<sup>2</sup>/dia). Em coelhos, não houve nenhuma malformação importante. Foram observadas malformações ou variações fetais menores em fetos de fêmeas tratadas com doses de 1 µg/kg/dia (12 µg/m<sup>2</sup>/dia).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Álcool isopropílico  
Hidroxietilcelulose  
Ácido cítrico monohidratado  
Citrato de sódio  
Álcool benzílico  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).  
Os tubos deverão ser eliminados após a primeira abertura.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tubos laminados de dose unitária com revestimento interior de Polietileno de Alta Densidade (HDPE) e alumínio como revestimento barreira. Tampa de HDPE.

Picato 500 µg/g gel está disponível em embalagem contendo 2 tubos com 0,47 g de gel cada.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/796/002

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2012

Data da última renovação: 13 de julho de 2017

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

### • Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

### • Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### • Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição   | Data limite |
|---|-------------|
| Estudo de segurança pós-autorização:<br>De modo a investigar a incidência de neoplasias cutâneas na área de tratamento, nomeadamente carcinoma espinocelular, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um ensaio clínico randomizado, de dupla ocultação, com doentes tratados com mebutato de ingenol em comparação com o veículo controlo, durante pelo menos 18 meses de acompanhamento. O estudo deve ser baseado num protocolo acordado. |             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| O relatório final do estudo deve ser submetido:   | 31 dezembro<br>2024 |
| <p>Estudo de segurança pós-autorização não intervencional:<br/>De modo a investigar a taxa de neoplasias cutâneas (carcinoma espinocelular, doença de Bowen, carcinoma basocelular, queratoacantoma, melanoma maligno) em doentes com queratose actínica tratados com mebutato de ingenol, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de coorte comparando os doentes tratados com mebutato de ingenol com doentes expostos a outros tratamentos para a queratose actínica.</p> |                     |
| O relatório final do estudo deve ser submetido:   | 31 dezembro<br>2020 |

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR DE 150 µg/g GEL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Picato 150 microgramas/g gel  
mebutato de ingenol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada grama de gel contém 150 microgramas de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 70 microgramas de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Álcool isopropílico  
Hidroxietilcelulose  
Ácido cítrico monohidratado  
Citrato de sódio  
Álcool benzílico  
Água purificada

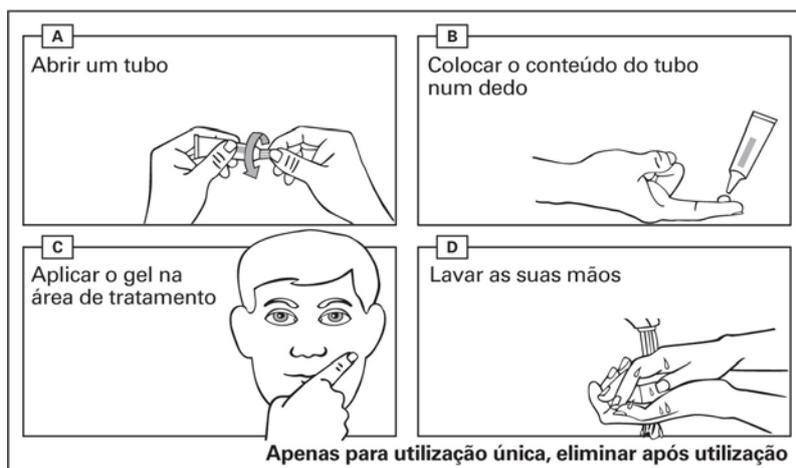
**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

gel  
3 tubos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso cutâneo.

*A ser impresso no interior da cartonagem:*



**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/796/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Picato 150 mcg/g

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR DE 500 µg/g GEL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Picato 500 microgramas/g gel  
mebutato de ingenol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada grama de gel contém 500 microgramas de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 235 microgramas de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Álcool isopropílico  
Hidroxietilcelulose  
Ácido cítrico monohidratado  
Citrato de sódio  
Álcool benzílico  
Água purificada

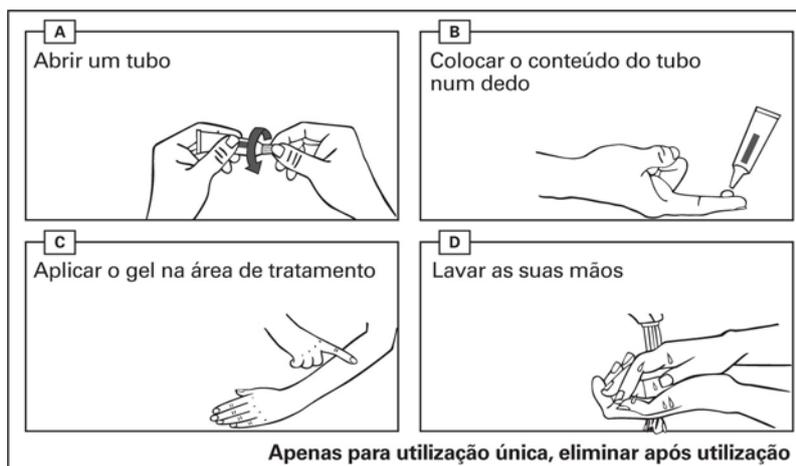
**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

gel  
2 tubos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso cutâneo.

*A ser impresso no interior da cartonagem:*



**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/796/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Picato 500 mcg/g

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**TUBO 150 µg/g GEL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Picato 150 µg/g gel  
mebutato de ingenol  
Uso cutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,47 g

**6. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**TUBO 500 µg/g GEL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Picato 500 µg/g gel  
mebutato de ingenol  
Uso cutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,47 g

**6. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Picato 150 microgramas/grama gel mebutato de ingenol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Picato e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Picato
3. Como utilizar Picato
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Picato
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Picato e para que é utilizado

O Picato contém a substância ativa mebutato de ingenol.

Este medicamento é utilizado para o tratamento tópico (na pele) de queratose actínica, também denominada de queratose solar, em adultos. As queratoses actínicas são áreas ásperas da pele encontradas em pessoas que estiveram demasiado expostas ao sol ao longo da sua vida. O Picato 150 microgramas/grama gel é utilizado para queratose actínica no rosto e couro cabeludo.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Picato

##### Não utilize Picato:

- Se tem alergia ao mebutato de ingenol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêuticos antes de utilizar Picato.

- Não coloque Picato nos olhos. Lave muito bem as suas mãos depois de aplicar o gel. Lave as mãos novamente se tocar na área onde aplicou o gel. Tenha cuidado para não transferir gel da área de tratamento para os seus olhos. No caso de contacto accidental, remova o gel lavando com uma grande quantidade de água e procure assistência médica o mais rapidamente possível.
- Não engula este medicamento. Beba uma grande quantidade de água se engolir accidentalmente este medicamento e procure assistência médica.
- Assegure que a sua pele está recuperada de quaisquer outros tratamentos ou cirurgia antes de utilizar este medicamento. Não aplique Picato em feridas abertas ou pele lesada.
- Não aplique este medicamento internamente, na área junto aos olhos, no interior das narinas, no interior das orelhas nem nos lábios.

- Evite a luz solar tanto quanto possível (incluindo lâmpadas solares e câmaras de bronzeamento).
- Esteja atento a quaisquer novas manchas vermelhas com escamas, feridas abertas, crescimentos com elevação ou verrugosos na área de tratamento. Se algum destes ocorrer, fale imediatamente com o seu médico.
- Este medicamento destina-se ao tratamento de uma área de 25 cm<sup>2</sup> durante três dias.
- Não aplique mais gel do que aquele que o médico aconselhou.
- Deverá esperar reações locais na pele, tais como vermelhidão e inchaço, após o tratamento com este medicamento (ver secção 4). Contacte o seu médico se estas reações locais na pele se tornarem graves.

### **Crianças e adolescentes**

A queratose actínica não ocorre em crianças e este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Picato**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Se tiver utilizado anteriormente Picato ou outros medicamentos similares, informe o seu médico antes de iniciar o tratamento.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Deverá evitar a utilização de Picato se estiver grávida.

Se estiver a amamentar, evite o contacto físico entre o bebé e a área tratada durante 6 horas após a aplicação deste medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento não tem qualquer efeito sob a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar Picato**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se lhe tiverem sido prescritas duas dosagens diferentes para o tratamento de duas áreas diferentes, certifique-se de que utiliza a dosagem prescrita na área correta. Não aplique a dosagem de 500 microgramas/g gel no rosto ou couro cabeludo, uma vez que pode causar respostas locais e intensas na pele.

- O tratamento da queratose actínica no rosto e couro cabeludo é realizado com um tubo de Picato 150 microgramas/g gel (contendo 70 microgramas de mebutato de ingenol) uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos.

### Instruções de utilização:

- Abra um novo tubo cada vez que utilizar este medicamento. Remova a tampa do tubo imediatamente antes de utilizar.
- Coloque o gel de um tubo na ponta do dedo.
- Aplique o conteúdo de um tubo numa área de 25 cm<sup>2</sup> (por exemplo, 5 cm x 5 cm).
- Massage suavemente o gel na área de tratamento.
- Deixe a área secar durante 15 minutos. Evite tocar na área de tratamento no período de 6 horas após a aplicação do medicamento.

- Lave as mãos com sabão e água imediatamente após a aplicação do gel e também entre administrações, se lhe tiverem sido prescritas duas dosagens diferentes para duas áreas diferentes.
- Não aplique este medicamento imediatamente após o duche, nem no período de 2 horas antes de se deitar.
- Não lave as áreas onde aplicou o gel durante, pelo menos, 6 horas após aplicação.
- Não toque na área de tratamento, nem permita que alguém ou algum animal de estimação toque na área de tratamento no período de 6 horas após a aplicação do gel.
- Não cubra a área tratada com pensos herméticos ou impermeáveis após a aplicação deste medicamento.
- O efeito completo de Picato pode ser avaliado aproximadamente 8 semanas após o tratamento.



#### Se utilizar Picato para o tratamento do pescoço

Se mais de metade da área de tratamento se localizar na parte superior do pescoço:

- Utilize Picato 150 microgramas/g gel (rosto e couro cabeludo)

Se mais de metade da área de tratamento se localizar na parte inferior do pescoço:

- Utilize Picato 500 microgramas/g gel (tronco e extremidades)

#### Se utilizar mais Picato do que deveria

Lave a área com sabão e água. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver reações graves na pele.

#### Se se esquecer de utilizar Picato

Contacte o seu médico ou farmacêutico se se esquecer de utilizar Picato.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure de imediato assistência médica se tiver uma reação alérgica que inclua inchaço da boca, língua ou garganta enquanto estiver a utilizar este medicamento. Este efeito é pouco frequente.

Após utilizar este medicamento, é provável que a pele onde o aplicou se torne vermelha, escame e apresente crostas. Estes efeitos secundários ocorrem mais frequentemente no período de um dia após a aplicação deste medicamento. Os efeitos secundários podem agravar-se até 1 semana após terminar a utilização deste medicamento. Irão, geralmente, melhorar no período de 2 semanas desde o início do tratamento.

Pode ocorrer infecção da pele na área de tratamento (tem sido relatada como um efeito secundário frequente no tratamento do rosto e couro cabeludo que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).

O inchaço do local de aplicação é muito frequente (tem sido relatado em mais do que 1 em cada 10 pessoas). O inchaço no local de aplicação no rosto ou couro cabeludo pode transitar para a zona dos olhos.

Se os sintomas acima descritos se intensificarem para além da primeira semana após ter deixado de utilizar este medicamento, ou se houver produção de pus, poderá ter uma infecção e deverá contactar o seu médico ou farmacêutico.

#### **Efeitos secundários que ocorrem mais frequentemente no tratamento do rosto e couro cabeludo:**

**Efeitos secundários muito frequentes na área de tratamento, podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Desgaste de uma parte da camada externa da pele (erosão)
- Bolhas (vesículas, pústulas)
- Descamação (esfoliação)
- Formação de crosta
- Vermelhidão devido à dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (eritema)
- Dor (incluindo queimadura no local de aplicação)

#### **Efeitos secundários que ocorrem mais frequentemente no tratamento do tronco e extremidades:**

**Efeitos secundários muito frequentes na área de tratamento, podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Desgaste de uma parte da camada externa da pele (erosão)
- Bolhas (vesículas, pústulas)
- Descamação (esfoliação)
- Formação de crosta
- Vermelhidão devido à dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (eritema)

#### **Outros efeitos secundários possíveis no tratamento do rosto e couro cabeludo:**

**Efeitos secundários frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Comichão (prurido)
- Irritação

Outros efeitos secundários:

- Inchaço na área em redor do olho (edema periorbital)
- Inchaço (edema) da pálpebra
- Dor de cabeça

**Efeitos secundários pouco frequentes, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Formigueiro ou dormência (parestesia)
- Feridas abertas (úlceras)
- Secreção de fluido
- Alteração da cor da pele (alteração de pigmentação)

Outros efeitos secundários:

- Dor ocular
- Danos ou irritação da superfície do olho (córnea, conjuntiva) após exposição acidental

**Efeitos secundários raros, podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Cicatriz

**Outros efeitos secundários possíveis no tratamento do tronco e extremidades:**

**Efeitos secundários frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Comichão (prurido)
- Irritação
- Dor (incluindo queimadura no local de aplicação)

**Efeitos secundários pouco frequentes, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Formiguelo ou dormência (parestesia)
- Feridas abertas (úlceras)
- Alteração da cor da pele (alteração de pigmentação)
- Calor

Outros efeitos secundários:

- Danos ou irritação da superfície do olho (córnea, conjuntiva) após exposição acidental.

**Efeitos secundários raros, podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Cicatriz

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Picato**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e tubo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Apenas para utilização única. Não reutilize os tubos depois de abertos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Picato**

- A substância ativa é o mebutato de ingenol. Cada grama de gel contém 150 microgramas de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 70 microgramas de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel.
- Os outros componentes são álcool isopropílico, hidroxietilcelulose, ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio, álcool benzílico e água purificada.

### Qual o aspeto de Picato e conteúdo da embalagem

O Picato 150 microgramas/g gel é límpido e incolor e cada embalagem contém 3 tubos com 0,47 g de gel cada.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

### Danmark

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

### Malta

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

### Deutschland

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

### Nederland

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

### Eesti

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

### Norge

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

### Ελλάδα

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

### Österreich

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

### España

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

### Polska

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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 (0) 1844 347333

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Picato 500 microgramas/grama gel mebutato de ingenol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Picato e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Picato
3. Como utilizar Picato
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Picato
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Picato e para que é utilizado

O Picato contém a substância ativa mebutato de ingenol.

Este medicamento é utilizado para o tratamento tópico (na pele) de queratose actínica, também denominada de queratose solar, em adultos. As queratoses actínicas são áreas ásperas da pele encontradas em pessoas que estiveram demasiado expostas ao sol ao longo da sua vida. O Picato 500 microgramas/grama gel é utilizado para queratose actínica no corpo, braços, mãos e pernas.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Picato

##### Não utilize Picato:

- Se tem alergia ao mebutato de ingenol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Picato.

- Não coloque Picato nos olhos. Lave muito bem as suas mãos depois de aplicar o gel. Lave as mãos novamente se tocar na área onde aplicou o gel. Tenha cuidado para não transferir gel da área de tratamento para os seus olhos. No caso de contacto accidental, remova o gel lavando com uma grande quantidade de água e procure assistência médica o mais rapidamente possível.
- Não engula este medicamento. Beba uma grande quantidade de água se engolir accidentalmente este medicamento e procure assistência médica.
- Assegure que a sua pele está recuperada de quaisquer outros tratamentos ou cirurgia antes de utilizar este medicamento. Não aplique Picato em feridas abertas ou pele lesada.
- Não aplique este medicamento internamente, na área junto aos olhos, no interior das narinas, no interior das orelhas nem nos lábios.

- Evite a luz solar tanto quanto possível (incluindo lâmpadas solares e câmaras de bronzeamento).
- Esteja atento a quaisquer novas manchas vermelhas com escamas, feridas abertas, crescimentos com elevação ou verrugosos na área de tratamento. Se algum destes ocorrer, fale imediatamente com o seu médico.
- Este medicamento destina-se ao tratamento de uma área de 25 cm<sup>2</sup> durante dois dias.
- Não aplique mais gel do que aquele que o médico aconselhou.
- Deverá esperar reações locais na pele, tais como vermelhidão e inchaço, após o tratamento com este medicamento (ver secção 4). Contacte o seu médico se estas reações locais na pele se tornarem graves.

### **Crianças e adolescentes**

A queratose actínica não ocorre em crianças e este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Picato**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Se tiver utilizado anteriormente Picato ou outros medicamentos similares, informe o seu médico antes de iniciar o tratamento.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Deverá evitar a utilização de Picato se estiver grávida.

Se estiver a amamentar, evite o contacto físico entre o bebé e a área tratada durante 6 horas após a aplicação deste medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento não tem qualquer efeito sob a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar Picato**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se lhe tiverem sido prescritas duas dosagens diferentes para o tratamento de duas áreas diferentes, certifique-se de que utiliza a dosagem prescrita na área correta. Não aplique a dosagem de 500 microgramas/g gel no rosto ou couro cabeludo, uma vez que pode causar respostas locais e intensas na pele.

- O tratamento da queratose actínica no corpo, braços, mãos e pernas é realizado com um tubo de Picato 500 microgramas/g gel (contendo 235 microgramas de mebutato de ingenol) uma vez por dia, durante 2 dias consecutivos.

### Instruções de utilização:

- Abra um novo tubo cada vez que utilizar este medicamento. Remova a tampa do tubo imediatamente antes de utilizar.
- Coloque o gel de um tubo na ponta do dedo.
- Aplique o conteúdo de um tubo numa área de 25 cm<sup>2</sup> (por exemplo, 5 cm x 5 cm).
- Massage suavemente o gel na área de tratamento.
- Deixe a área secar durante 15 minutos. Evite tocar na área de tratamento no período de 6 horas após a aplicação do medicamento.
- Lave as mãos com sabão e água imediatamente após a aplicação do gel e também entre administrações, se lhe tiverem sido prescritas duas dosagens diferentes para duas áreas

- diferentes. Se estiver a tratar as mãos, lave apenas as pontas dos dedos que utilizou para aplicar o gel.
- Não aplique este medicamento imediatamente após o duche, nem no período de 2 horas antes de se deitar.
  - Não lave as áreas onde aplicou o gel durante, pelo menos, 6 horas após aplicação.
  - Não toque na área de tratamento, nem permita que alguém ou algum animal de estimação toque na área de tratamento no período de 6 horas após a aplicação do gel.
  - Não cubra a área tratada com pensos herméticos ou impermeáveis após a aplicação deste medicamento.
  - O efeito completo de Picato pode ser avaliado aproximadamente 8 semanas após o tratamento.



#### **Se utilizar Picato para o tratamento do pescoço**

Se mais de metade da área de tratamento se localizar na parte superior do pescoço:

- Utilize Picato 150 microgramas/g gel (rosto e couro cabeludo)

Se mais de metade da área de tratamento se localizar na parte inferior do pescoço:

- Utilize Picato 500 microgramas/g gel (tronco e extremidades)

#### **Se utilizar mais Picato do que deveria**

Lave a área com sabão e água. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver reações graves na pele.

#### **Se se esquecer de utilizar Picato**

Contacte o seu médico ou farmacêutico se se esquecer de utilizar Picato.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure de imediato assistência médica se tiver uma reação alérgica que inclua inchaço da boca, língua ou garganta enquanto estiver a utilizar este medicamento. Este efeito é pouco frequente.

Após utilizar este medicamento, é provável que a pele onde o aplicou se torne vermelha, escame e apresente crostas. Estes efeitos secundários ocorrem mais frequentemente no período de um dia após a aplicação deste medicamento. Os efeitos secundários podem agravar-se até 1 semana após terminar a utilização deste medicamento. Irão, geralmente, melhorar no período de 4 semanas desde o início do tratamento.

Pode ocorrer infeção da pele na área de tratamento (tem sido relatada como um efeito secundário frequente no tratamento do rosto e couro cabeludo que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).

O inchaço do local de aplicação é muito frequente (tem sido relatado em mais do que 1 em cada 10 pessoas). O inchaço no local de aplicação no rosto ou couro cabeludo pode transitar para a zona dos olhos.

Se os sintomas acima descritos se intensificarem para além da primeira semana após ter deixado de utilizar este medicamento, ou se houver produção de pus, poderá ter uma infeção e deverá contactar o seu médico ou farmacêutico.

#### **Efeitos secundários que ocorrem mais frequentemente no tratamento do rosto e couro cabeludo:**

**Efeitos secundários muito frequentes na área de tratamento, podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Desgaste de uma parte da camada externa da pele (erosão)
- Bolhas (vesículas, pústulas)
- Descamação (esfoliação)
- Formação de crosta
- Vermelhidão devido à dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (eritema)
- Dor (incluindo queimadura no local de aplicação)

#### **Efeitos secundários que ocorrem mais frequentemente no tratamento do tronco e extremidades:**

**Efeitos secundários muito frequentes na área de tratamento, podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Desgaste de uma parte da camada externa da pele (erosão)
- Bolhas (vesículas, pústulas)
- Descamação (esfoliação)
- Formação de crosta
- Vermelhidão devido à dilatação dos pequenos vasos sanguíneos (eritema)

#### **Outros efeitos secundários possíveis no tratamento do rosto e couro cabeludo:**

**Efeitos secundários frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Comichão (prurido)
- Irritação

Outros efeitos secundários:

- Inchaço na área em redor do olho (edema periorbital)
- Inchaço (edema) da pálpebra
- Dor de cabeça

**Efeitos secundários pouco frequentes, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Formigueiro ou dormência (parestesia)
- Feridas abertas (úlceras)
- Secreção de fluido
- Alteração da cor da pele (alteração de pigmentação)

Outros efeitos secundários:

- Dor ocular
- Danos ou irritação da superfície do olho (córnea, conjuntiva) após exposição acidental

**Efeitos secundários raros, podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Cicatriz

### **Outros efeitos secundários possíveis no tratamento do tronco e extremidades:**

#### **Efeitos secundários frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Comichão (prurido)
- Irritação
- Dor (incluindo queimadura no local de aplicação)

#### **Efeitos secundários pouco frequentes, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Formigueiro ou dormência (parestesia)
- Feridas abertas (úlceras)
- Alteração da cor da pele (alteração de pigmentação)
- Calor

Outros efeitos secundários:

- Danos ou irritação da superfície do olho (córnea, conjuntiva) após exposição acidental.

#### **Efeitos secundários raros, podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas:**

Na área de tratamento:

- Cicatriz

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Picato**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e tubo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Apenas para utilização única. Não reutilize os tubos depois de abertos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Picato**

- A substância ativa é o mebutato de ingenol. Cada grama de gel contém 500 microgramas de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 235 microgramas de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel.

- Os outros componentes são álcool isopropílico, hidroxietilcelulose, ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio, álcool benzílico e água purificada.

### **Qual o aspeto de Picato e conteúdo da embalagem**

O Picato 500 microgramas/g gel é límpido e incolor e cada embalagem contém 2 tubos com 0,47 g de gel cada.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

### **Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

### **Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

### **Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

### **Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

### **Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

### **Polska**

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

### **Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS  
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para mebutato de ingenol, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Considerando o objetivo do tratamento da queratose actínica, que é a prevenção do cancro da pele, e considerando o número de casos de tumores cutâneos notificados para o mebutato de ingenol em ensaios clínicos e notificações pós-comercialização, o PRAC está seriamente preocupado com o impacto do risco de tumores cutâneos na relação benefício/risco do Picato. O PRAC considera que é necessária uma análise exaustiva do impacto de todos os dados disponíveis relativos aos cancros da pele, incluindo os resultados do estudo LP0041-63, na relação benefício/risco do Picato. Além disso, as informações sobre o produto devem ser alteradas no que respeita à utilização de mebutato de ingenol e o risco de cancro da pele. O PRAC também concordou que é necessária uma Carta de Segurança aos Profissionais de Saúde (DHPC) para mitigar esse risco.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a mebutato de ingenol, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) mebutato de ingenol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Medicamento já não autorizado