

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Picato 500 microgramos/gramo gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Queratosis actínica en el tronco y las extremidades en adultos

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

El efecto terapéutico óptimo puede evaluarse aproximadamente 8 semanas después del tratamiento.

Se puede repetir el tratamiento con Picato si se observa una respuesta incompleta en la visita de seguimiento a las 8 semanas o si las lesiones que han blanqueado en esta visita recurren en visitas posteriores.

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

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

Forma de administración

El contenido de un tubo es el suficiente para un área de tratamiento de 25 cm² (p. ej. 5 cm x 5 cm). El tubo es para un solo uso y debe desecharse tras su uso (ver sección 6.6).

El gel del tubo debe vaciarse sobre la yema de un dedo y extenderse uniformemente sobre toda el área de tratamiento, dejándolo secar durante 15 minutos. El contenido de un tubo debe emplearse para un área de tratamiento de 25 cm².

Para un solo uso.

Para el tratamiento del cuello:

Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte superior del cuello, Picato 150 µg/g gel debe emplearse a la posología para la cara y el cuero cabelludo. Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte inferior del cuello, Picato 500 µg/g gel debe emplearse a la posología para el tronco y las extremidades.

Si se trata simultáneamente un área de la cara o el cuero cabelludo y otra área del tronco o las extremidades, entonces los pacientes deben ser informados para garantizar que emplean las dosis adecuadas. Se debe tener cuidado de no aplicar Picato 500 µg/g gel en la cara o el cuero cabelludo puesto que esto podría conllevar a una mayor incidencia de respuestas cutáneas locales.

Se debe advertir a los pacientes que es necesario que se laven las manos con agua y jabón, inmediatamente después de la aplicación de Picato y entre aplicaciones tópicas si dos áreas distintas requieren dosis diferentes. Si la zona tratada son las manos, únicamente debe lavarse la yema del dedo que se utilice para aplicar el gel.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exposición ocular

El contacto con los ojos puede producir conjuntivitis química y quemaduras corneales. Los pacientes deben lavarse las manos cuidadosamente tras la aplicación del gel y después de cualquier contacto con el área tratada, para evitar la transferencia involuntaria del gel a los ojos. En caso de contacto accidental, los ojos deben lavarse inmediatamente con abundante agua y el paciente debe recibir atención médica tan pronto como sea posible. Pueden aparecer alteraciones oculares tales como dolor en el ojo, edema palpebral y edema periorbitario, tras la exposición ocular accidental a Picato (ver sección 4.8).

Ingestión

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

General

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

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

Respuestas cutáneas locales

Puede esperarse que se produzcan respuestas cutáneas locales como eritema, descamación/formación de escamas y costras tras la aplicación cutánea de Picato (ver sección 4.8). Las respuestas cutáneas localizadas son transitorias y habitualmente se producen durante el primer día de tratamiento

alcanzando su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del mismo. Las respuestas cutáneas localizadas habitualmente se resuelven durante las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento, cuando se tratan áreas de la cara y cuero cabelludo, y durante las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, cuando se tratan áreas del tronco y extremidades. Es posible que el efecto del tratamiento no pueda evaluarse adecuadamente hasta la resolución de las respuestas cutáneas locales.

Exposición solar

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

Queratoacantoma

En un ensayo clínico post-autorización, se han recibido informes de queratoacantomas desarrollados en el área de tratamiento con un tiempo de aparición que oscila entre semanas y meses tras el empleo de ingenol mebutato gel (ver sección 5.1). Los profesionales sanitarios deben aconsejar a los pacientes que estén atentos a cualquier lesión que aparezca en el área de tratamiento y que soliciten asesoramiento médico de forma inmediata si se produce alguna.

Manejo de la queratosis actínica

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con ingenol mebutato.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

diversas respuestas cutáneas locales. Se ha notificado infección en el lugar de aplicación cuando se trata la cara y el cuero cabelludo.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 refleja la exposición a Picato 150 µg/g o 500 µg/g de 499 pacientes con queratosis actínica, tratados en cuatro estudios fase 3 controlados frente a vehículo, en los que se incluyeron un total de 1.002 pacientes, y notificaciones poscomercialización. Los pacientes recibieron tratamiento de campo (área de 25 cm²) con Picato a concentraciones de 150 µg/g o 500 µg/g o vehículo una vez al día durante 3 ó 2 días consecutivos, respectivamente.

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

Las frecuencias se han definido según la siguiente convención:

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

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

Tabla 1 Reacciones adversas según Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA		
	Frecuencia	
Sistema de clasificación de órganos	Cara y cuero cabelludo	Tronco y extremidades
Infecciones e infestaciones		
Pústulas en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Infección en el lugar de aplicación	Frecuentes	
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad (incluyendo angioedema)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Frecuentes	
Trastornos oculares*		
Edema palpebral	Frecuentes	
Edema periorbitario	Frecuentes	
Conjuntivitis química, quemadura corneal**	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Dolor ocular	Poco frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Erosión en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vesículas en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hinchazón en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Exfoliación en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Costra en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Eritema en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor en el lugar de aplicación***	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes

Irritación en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes
Secreción en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	
Parestesia en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Úlcera en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Cambios de la pigmentación en el lugar de aplicación	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Calor en el lugar de aplicación		Poco frecuentes
Cicatriz en el lugar de aplicación	Raras	Raras

*: La hinchazón en el lugar de aplicación, cuando se aplica en la cara o en el cuero cabelludo, puede alcanzar la zona ocular

** : Exposición ocular accidental: Se han recibido informes post-comercialización de conjuntivitis química y quemadura corneal relacionadas con la exposición ocular accidental (ver las secciones 4.2 y 4.4 para la prevención de la exposición ocular)

***: Incluyendo sensación de quemazón en el lugar de aplicación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Las respuestas cutáneas locales graves se produjeron con una incidencia del 29% en la cara y el cuero cabelludo y con una incidencia del 17% en el tronco y las extremidades. Las incidencias de las respuestas cutáneas locales graves que se produjeron con una incidencia >1% en la ‘cara/cuero cabelludo’ y en el ‘tronco/extremidades’, respectivamente, son: eritema en el lugar de aplicación (24% y 15%), exfoliación en el lugar de aplicación (9% y 8%), costra en el lugar de aplicación (6% y 4%), hinchazón en el lugar de aplicación (5% y 3%) y pústulas en el lugar de aplicación (5% y 1%).

Seguimiento a largo plazo

A un total de 198 pacientes con aclaramiento completo en el día 57 (184 tratados con Picato y 14 tratados con vehículo) se les realizó un seguimiento adicional durante 12 meses. En otro estudio, 329 pacientes que fueron tratados inicialmente con crioterapia en la cara/cuero cabelludo, fueron randomizados a las tres semanas a Picato 150 µg/g (n=158) o vehículo (n=150) durante 3 días en la misma área. Se hizo un seguimiento durante 12 meses de 149 pacientes del grupo tratado con Picato y de 140 del grupo que recibió vehículo. En un estudio posterior 450 pacientes fueron tratados inicialmente con Picato 150 µg/g, de éstos 134 pacientes fueron randomizados a un segundo ciclo de tratamiento con Picato 150 µg/g y se hizo un seguimiento de los pacientes durante 12 meses tras el primer tratamiento.

Estos resultados no modificaron el perfil de seguridad de Picato (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de ingenol mebutato para uso en queratosis actínica no ha sido totalmente caracterizado. Modelos *in vitro* e *in vivo* han mostrado un mecanismo de acción dual para los efectos de ingenol mebutato: 1) inducción de la muerte celular en la lesión local y 2) promoción de una respuesta inflamatoria caracterizada por producción local de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias e infiltración de células inmunocompetentes.

Efectos farmacodinámicos

Los resultados obtenidos en dos estudios clínicos sobre los efectos biológicos de ingenol mebutato han mostrado que la administración tópica inducía necrosis epidérmica y una respuesta inflamatoria intensa tanto en la epidermis como en la dermis superior de la piel tratada, con predominio de células T infiltrantes, neutrófilos y macrófagos. La necrosis en la dermis se observó raramente. Los perfiles de expresión genética de las biopsias de piel obtenida de las áreas tratadas sugieren una respuesta inflamatoria y respuesta a la lesión, lo que es consistente con las evaluaciones histológicas. El examen no invasivo de la piel tratada realizado mediante microscopia confocal de reflectancia ha mostrado que los cambios de la piel inducidos por ingenol mebutato son reversibles, con una normalización casi completa de todos los parámetros determinados en el día 57 tras el tratamiento, lo que también está avalado por los hallazgos clínicos y los estudios en animales.

Eficacia clínica y seguridad

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

Los pacientes presentaban de 4 a 8 lesiones de queratosis actínica clínicamente típicas, visibles, diferenciadas, no hiperqueratóticas y no hipertróficas, en un área de tratamiento contigua de 25 cm² en la cara o el cuero cabelludo o en el tronco o las extremidades. En los días programados de tratamiento, se aplicó el gel en estudio en toda el área de tratamiento.

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

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

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

Tabla 2 Tasa de sujetos con aclaramiento parcial y completo y mediana del porcentaje (%) de reducción de lesiones de queratosis actínica

	Cara y cuero cabelludo		Tronco y extremidades	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vehículo (n=232)

Tasa Aclaramiento Completo ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Tasa Aclaramiento Parcial ^b ($\geq 75\%$)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Mediana del % de reducción ^c	83%	0%	75%	0%

^aTasa de aclaramiento completo definida como la proporción de pacientes sin (cero) lesiones de queratosis actínica visibles clínicamente en el área de tratamiento.

^bTasa de aclaramiento parcial definida como el porcentaje de pacientes en los que el 75% o más del número de lesiones de queratosis actínica *basales* desaparecieron.

^cMediana del porcentaje (%) de reducción de lesiones de queratosis actínica comparado con el *nivel basal*.

^dp<0,001; comparado con vehículo mediante regresión logística con tratamiento, estudio y localización anatómica.

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

Tabla 3 Número y porcentaje (IC 95%) de sujetos que alcanzan aclaramiento parcial y completo en el día 57 por localización anatómica en cara y cuero cabelludo				
	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Vehículo (n=270)
Cara	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuero cabelludo	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabla 4 Número y porcentaje (IC 95%) de sujetos que alcanzan aclaramiento parcial y completo en el día 57 por localización anatómica en tronco y extremidades				
	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial ($\geq 75\%$)	
	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Vehículo (n=232)	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Vehículo (n=232)
Brazo	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dorso de la mano	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Tórax	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Otros ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aOtros incluye hombro, espalda, pierna.

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

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados notificados por los pacientes, a favor de los pacientes que recibieron Picato comparado con aquellos que recibieron el vehículo del gel. Se observaron puntuaciones medias de satisfacción global del paciente superiores, indicando un nivel superior de satisfacción global, en los grupos tratados con ingenol mebutato

comparado con los grupos tratados con vehículo ($p < 0,001$), determinado mediante el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para Medicamentos (TSQM).

Eficacia a largo plazo

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

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

Riesgo de progresión a carcinoma escamoso celular

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

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

Experiencia con más de un ciclo de tratamiento

En un estudio doble ciego, controlado con vehículo, se administraron hasta dos ciclos de tratamiento con Picato 150 $\mu\text{g/g}$ a 450 pacientes con 4-8 QAs en un área de tratamiento de 25 cm^2 en la cara o el cuero cabelludo. Aquellos pacientes en los que un primer ciclo de tratamiento no conllevó un aclaramiento completo de todas las QAs en el área de tratamiento a las 8 semanas, fueron randomizados a otro ciclo de tratamiento con Picato o vehículo. Aquellos pacientes en los que un primer ciclo de tratamiento conllevó un aclaramiento completo, fueron visitados en la semana 26 y 44 y randomizados a un segundo ciclo de tratamiento si tenían una recurrencia en el campo. En todos los pacientes se evaluó la eficacia a las 8 semanas de la randomización. El primer ciclo de tratamiento, dado de forma abierta, dió lugar a una tasa de aclaramiento completo del 62% (277/450). Los resultados del segundo ciclo de tratamiento ciego y randomizado se muestran en la tabla 6.

Tabla 6 Aclaramiento completo^a del campo a las 8 semanas de la randomización y en el Mes 12

	Campo recalcitrante ^c		Campo recurrente ^d	
	Picato 150 µg/g gel (n= 92)	Vehículo (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Vehículo (n=20)
8 semanas tras randomización	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
Mes 12	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)

^a Tasa de aclaramiento completo definida como la proporción de pacientes sin (cero) lesiones de queratosis actínica visibles clínicamente en el área de tratamiento.

^b Test de Cochran-Mantel-Haenszel con Picato gel 150 µg/g comparado con vehículo ajustado por localización anatómica (cara/cuero cabelludo) y país.

^c Pacientes en los que un primer ciclo de tratamiento no conllevó un aclaramiento completo de todas las QAs en el área de tratamiento.

^d Pacientes en los que un primer ciclo de tratamiento conllevó un aclaramiento completo y que sufrieron una recurrencia en el área de tratamiento en la semana 26 o 44.

Queratosis Actínica en la Cara y el Cuero Cabelludo, uso secuencial tras crioterapia

En un estudio de dos brazos, 329 pacientes adultos con QA en la cara o el cuero cabelludo fueron randomizados para recibir tratamiento con Picato gel 150 µg/g o vehículo 3 semanas después de recibir crioterapia en todas las lesiones visibles en el área de tratamiento. Se incluyeron en el estudio pacientes con 4 a 8 lesiones de QA clínicamente típicas, visibles, diferenciadas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas, en un área de tratamiento contigua de 25 cm².

A las once semanas desde el inicio, lo que equivale a 8 semanas después de la aplicación de Picato gel o vehículo, la tasa de aclaramiento completo fue del 61% entre los pacientes randomizados a Picato gel y del 49% entre los pacientes randomizados a vehículo. A los 12 meses, las tasas de aclaramiento completo en estos grupos fueron del 31% y del 19%, respectivamente. El porcentaje de reducción en el recuento de QA en el grupo de Picato fue del 83% a las 11 semanas y del 57% a los 12 meses, siendo en el grupo de vehículo del 78% a las 11 semanas y del 42% a los 12 meses. El número medio de QAs en el grupo de Picato fue de 5,7 al inicio, 0,8 en la semana 11 y 0,9 en el mes 12 mientras que fue de 5,8, 1,0 y 1,2 en el grupo de vehículo para estos mismos tiempos.

Los resultados de seguridad del estudio fueron comparables al perfil de seguridad de Picato gel 150 µg/g como monoterapia.

Experiencia con el tratamiento en un área más extensa

En un ensayo clínico doble ciego controlado con vehículo para evaluar la exposición sistémica, se aplicó el contenido de 4 tubos de Picato 500 µg/g, en un área de tratamiento contigua de 100 cm², diariamente durante 2 días consecutivos. Los resultados no mostraron absorción sistémica. Picato 500 µg/g fue bien tolerado cuando se aplicó en un área de tratamiento contigua de 100 cm² en el tronco y extremidades.

En un ensayo clínico doble ciego controlado con vehículo en pacientes con QA en tronco y extremidades, se aplicó un producto en investigación con ingenol mebutato gel 600 µg/g una vez al día durante 2, 3 o 4 días en un área de piel de 250 cm². El ensayo incluyó un amplio grupo de pacientes con daño solar grave. 12/163 sujetos tratados con un producto de investigación de ingenol mebutato notificaron 16 acontecimientos de tumores cutáneos en el área de tratamiento (1 CEC, 1 enfermedad de Bowen y 14 queratoacantomas tras revisión centralizada de la patología) comparado con 0/61 en el grupo de vehículo.

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

No se detectó absorción sistémica en o por encima del límite de detección inferior (0,1 ng/ml) cuando el contenido de 4 tubos de Picato 500 µg/g se aplicó en un área de 100 cm² en el dorso del antebrazo de pacientes con queratosis actínica, una vez al día durante 2 días consecutivos.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En ratas, ingenol mebutato no se asoció con efectos sobre el desarrollo fetal a dosis IV de hasta 5 µg/kg/día (30 µg/m²/día). En conejos no se produjeron anomalías graves. Se observaron anomalías fetales de poca importancia o variantes en fetos de hembras tratadas a dosis de 1 µg/kg/día (12 µg/m²/día).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/796/002

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

Fecha de la primera autorización: 15 Noviembre 2012
Fecha de la última renovación: 13 Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

13 Julio 2017

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