República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-382-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 24 de Septiembre de 2018

Referencia: EX–2018-41347926-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX–2018-41347926-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:
Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ANDROMACO S.A.I.C.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PICATO 0,015 % - PICATO 0,05 % / MEBUTATO DE INGENOL Forma farmacéutica y concentración: GEL DERMICO, MEBUTATO DE INGENOL 150 mcg/g – 500 mcg/g; aprobada por Certificado Nº 58.146.
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.
Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.
Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS ANDROMACO S.A.I.C.I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PICATO 0,015 % - PICATO 0,05 % / MEBUTATO DE INGENOL Forma farmacéutica y concentración: GEL DERMICO, MEBUTATO DE INGENOL 150 mcg/g – 500 mcg/g; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos: (Prospectos 0,05%): IF-2018-

43490880-APN-DERM#ANMAT, (Prospectos 0,015%): IF-2018-43490833-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: (Inf. Pacientes 0,05%): IF-2018-43491008-
APN-DERM#ANMAT, (Inf. Pacientes 0,015%): IF-2018-43490944-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.146, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX–2018-41347926-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.24 10:34:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.24 10:34:37 -03'00'

Andrómaco

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

Picato® 0.05% gel
Mebutato de Ingenol 500 mcg/g

Venta bajo receta
Industria Irlandesa
Uso externo

COMPOSICIÓN

Cada gramo de gel contiene 500 µg de ingenol mebutato. Cada tubo contiene 235 µg deingenol mebutato en 0,47 g de gel. Excipientes:
Alcohol isopropílico, Hidroxietilcelulosa, Alcohol bencílico, Ácido cítrico monohidratado, Citrato de Sodio, Agua purificada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos y quimioterapéuticos para uso dermatológico, otros agentes quimioterapéuticos.
Código ATC: D06BX02

INDICACIONES:
Tratamiento cutáneo de las queratosis actínicas no hiperqueratósicas y no hipertróficas en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:
Acción farmacológica
El mecanismo de acción del Mebutato de Ingenol para su uso en el tratamiento de las queratosis actínicas no ha sido completamente caracterizado. Modelos *in vivo* e *in vitro* han demostrado un mecanismo dual de acción para los efectos del Mebutato de Ingenol: 1) inducción de muerte celular en lesiones locales y 2) origina una respuesta inflamatoria que se caracteriza por una producción local de citocinas proinflamatorias y de quimiocinas, así como la infiltración de células inmunocompetentes.

Efectos farmacodinámicos
Los resultados de dos estudios clínicos sobre los efectos biológicos del Mebutato de Ingenol han demostrado que una administración tópica indujo una necrosis epidérmica y una profunda respuesta inflamatoria tanto en la epidermis como en la dermis superior de la piel tratada, dominada por infiltración de células T, neutrófilos y macrófagos. La necrosis en la dermis se observa muy raramente.
Los perfiles de expresión genética de las biopsias de la piel de las áreas tratadas sugieren una respuesta inflamatoria y una respuesta a las heridas, lo cual es coherente con las evaluaciones histológicas.
El examen no invasivo de la piel tratada mediante una microscopía confocal de reflectancia ha demostrado que los cambios en la piel inducidos por el Mebutato de Ingenol eran reversibles, con una normalización casi completa de todos los parámetros evaluados al día 57 después del tratamiento, lo cual está también respaldado por los hallazgos clínicos y estudios en animales.

Farm. DIRECTOR TECNICO Mat. Nº 12.450 APODERADO LEGAL

Eficacia clínica y seguridad

Se estudió la eficacia y seguridad de Picato® 0.015% gel, administrado en la cara o en cuero cabelludo durante 3 días consecutivos, mediante dos estudios clínicos doble ciego, controlados por vehículos, en los cuales se incluyeron 547 pacientes adultos. Asimismo, se estudió la eficacia y seguridad de Picato® 0.05% gel, administrado en el tronco y en las extremidades durante 2 días consecutivos, mediante dos estudios clínicos doble ciego, controlados por vehículos, en los cuales se incluyeron 458 pacientes adultos. Los pacientes continuaron en los estudios durante un periodo de seguimiento de 8 semanas durante el cual regresaron para realizar observaciones clínicas y monitoreo de seguridad. Al día 57 se evaluó la eficacia, medida como un índice de aclaramiento completo y parcial, así como una reducción en el porcentaje de la media (véase tabla 1).

Los pacientes presentaron de 4 a 8 lesiones de queratosis actínicas clínicamente típicas, visibles, discretas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas con un área de tratamiento contigua de 25 cm^2 en la cara o cuero cabelludo o en el tronco o extremidades. En cada día de dosificación programada, se aplicó el gel de estudio en toda el área de tratamiento. El índice de cumplimiento fue alto, ya que un 98% de los pacientes completaron estos estudios.
Los pacientes que participaron en el estudio oscilaban desde los 34 hasta los 89 años de edad (media de 64 y 66 años, respectivamente, para las dos concentraciones) y un 94% tenía un tipo de piel I, II o III de acuerdo con la clasificación Fitzpatrick.

Al día 57, los pacientes tratados con Picato® 0.015% presentaron un índice de aclaramiento completo y parcial más alta que los pacientes que fueron tratados con el gel de vehículo ($p<0.001$). El porcentaje de la media de reducción en las lesiones de queratosis actínicas fue mayor en el grupo tratado con Mebutato de Ingenol en comparación con el grupo de vehículo (véase tabla 1)

Tabla 1: Índice de sujetos con un aclaramiento completo y parcial y porcentaje de la media (%) de reducción de las lesiones de queratosis actínica

	Cara y cuero cabelludo		Tronco y extremidades	
	Picato 0.015% (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 0.05% (n=226)	Vehículo (n=232)
Índice de aclaramiento Completo[a]	42.2%[d]	3.7%	34.1%[d]	4.7%
Índice de aclaramiento Parcial[b] (≥ 75%)	63.9%[d]	7.4%	49.1%[d]	6.9%
Mediana del % de Reducción[c]	83%	0%	75%	0%

[a] El índice de aclaramiento completo se define como la proporción de pacientes con ninguna (cero) lesión clínica de queratosis actínicas visible en el área de tratamiento.
[b] El índice de aclaramiento parcial se define como el porcentaje de pacientes en quienes ha desaparecido el 75% o más del número total de lesiones iniciales de queratosis actínicas.
[c] Porcentaje de la media (%) de reducción de las lesiones de queratosis actínicas en comparación con línea basal.
[d] $p<0.001$; comparación con el vehículo por regresión logística con el tratamiento, el estudio y la 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 mebutato de ingenol comparado con el grupo que recibió vehículo (ver tabla 2 y 3).

Farm. JUAN A. ESPINOSA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.430
APODERADO LEGAL

Tabla 2: 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 (≥ 75%)	
	Picato 0.015% (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 0.015% (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 3: 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 (≥ 75%)	
	Picato 0.05% (n=226)	Vehículo (n=232)	Picato 0.05% (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*	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

*Otros incluye hombro, espalda, pierna.

La seguridad del tratamiento con Picato 0.015% durante 3 días o del tratamiento con Picato® 0.05% durante 2 días se evaluó hasta el día 57 la mayoría de las reacciones adversas reportadas y respuestas locales cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada y se aliviaron sin presentar secuelas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados reportados por los pacientes a favor de los pacientes que recibieron Picato® en comparación con aquellos que recibieron el vehículo de gel. La media más alta reportada por los pacientes en relación a las puntuaciones de satisfacción global, la cual indica un nivel más alto de satisfacción general, se observó en los grupos de Mebutato de Ingenol en comparación con los grupos de vehículo ($p<0.001$), medido de acuerdo con el Cuestionario de Satisfacción de Tratamiento con Medicamentos (TSQM, por sus siglas en inglés).

Eficacia a largo plazo

Se llevaron a cabo tres estudios prospectivos de seguimiento observacional a largo plazo durante 1 año, con el fin de evaluar la eficacia sostenida mediante la recurrencia de lesiones de queratosis actínicas en el área de tratamiento, y la seguridad en los pacientes que recibieron un tratamiento con Picato®. Un estudio incluyó pacientes que fueron tratados con Picato® 0.015% gel en la cara y cuero cabelludo durante 3 días y dos estudios incluyeron pacientes que fueron tratados con Picato® 0.05% gel en el tronco y extremidades durante 2 días. Sólo aquellos pacientes que lograron un aclaramiento completo en el área tratada al final de los estudios de fase 3 (día 57) fueron elegibles para un seguimiento a largo plazo. Se le dio seguimiento a los pacientes cada 3 meses durante 12 meses (véase la tabla 4).

Farm. JUAN A. ZECHINI
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Tabla 4: Índice de recurrencia de lesiones de queratosis actínica		
	Picato 0.015%/g gel Cara y cuero cabelludo (n=108)	Picato 0.05%/g gel Tronco y extremidades (n=76[c])
Índice de Recurrencia 12 meses Estimación KM (95% CI)[a]	53.9% (44.6-63.7)	56.0% (45.1-67.6)
Índice de Recurrencia en base a las lesiones[b] 12 meses Media (DE)	12.8% (19.1)	13.2% (23.0)

[a] El índice de recurrencia es la estimación Kaplan-Meier (KM) a la fecha del estudio prevista para la visita, éste se expresa como un porcentaje (95% CI). La recurrencia fue definida como una lesión identificada de queratosis actínicas en el área previamente tratada para los pacientes que lograron un aclaramiento completo al día 57 en los estudios previos de fase 3.
[b] El índice de recurrencia en base a la aparición de lesiones se define para cada paciente como la relación entre el número de lesiones por queratosis actínicas a los 12 meses y el número de lesiones que se presentan en el punto de referencia en los estudios previos de fase 3.
[c] De estos, 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio de fase 3 controlado con vehículo y 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio fase 3 no controlado.

Riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas
Al final del estudio (día 57), el índice de carcinoma de células escamosas (SCC, por sus siglas en inglés) reportado en el área de tratamiento fue comparable entre los pacientes que fueron tratados con gel de Mebutato de Ingenol (0.3%, 3 de los 1,165 pacientes) y en los pacientes tratados por vehículo (0.3%, 2 de los 632 pacientes) en los estudios clínicos de queratosis actínicas llevados a cabo con gel de Mebutato de Ingenol.

En los tres estudios prospectivos, observacionales a largo plazo para el seguimiento durante 1 año no se reportó un SCC en el área de tratamiento en ningún paciente (0 de los 184 pacientes previamente tratados con gel de Mebutato de Ingenol).

Experiencia con más de un ciclo de tratamiento
En un estudio doble ciego, estudio con vehículo controlado, hasta dos tratamientos en curso de Picato 0.015% fueron administrados a 450 pacientes con 4-8 QA (queratosis actínicas) en un área de tratamiento de 25 cm² en cara y cuero cabelludo. Los pacientes, que en el primer ciclo de tratamiento no condujeron a un aclaramiento completo de todas las QA en el área de tratamiento después de 8 semanas, fueron asignados al azar a otro ciclo de tratamiento con Picato® o vehículo. Los pacientes, en los cuales el primer ciclo de tratamiento los condujo a un aclaramiento completo de QA se les dio seguimiento durante 26 y 44 semanas y al azar se sometieron a un segundo ciclo de tratamiento si presentaban recurrencia en la zona. En todos los pacientes, la evaluación de eficacia se llevó a cabo 8 semanas después de la asignación al azar. El primer ciclo de tratamiento, dio como resultado un índice de aclaramiento completo de 62% (277/450). Los resultados de la asignación al azar y el segundo ciclo de tratamiento se presentan en la tabla 5:

Tabla 5: Índice de aclaramiento completo[a] del área 8 semanas después de la asignación al azar y en mes 12				
	Campo recalcitrante[c]		Campo recurrente[d]	
	Picato® 0.015% gel (n=92)	Vehículo (n=49)	Picato® 0.015% gel (n=42)	Vehículo (n=20)
8 semanas después de la asignación al azar	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] Índice de aclaramiento completo se define como la proporción de pacientes sin lesiones clínicamente visibles de queratosis actínicas en el área tratada.

[b] La prueba Cochran-Mantel-Haenszel de Picato® gel 0.015% compara el ajuste del vehículo a un sitio anatómico (cara/cuero cabelludo) y país.
[c] Pacientes a los cuales el primer ciclo de tratamiento no los condujo a una claridad completa de todas las QA en el área de tratamiento
[d] Pacientes a los cuales el primer ciclo de tratamiento los condujo a una claridad completa y quienes tuvieron una recurrencia en el área tratada ya sea la semana 26 o 44.

Queratosis actínica en cara y cuero cabelludo, uso secuencial después de crioterapia
En un estudio doble-brazo, 329 pacientes adultos con QA en cara y cuero cabelludo fueron asignados al azar en un tratamiento con Picato® 0.015% gel o vehículo tres semanas después del tratamiento de crioterapia de todas las lesiones visibles en el área tratada. El estudio evaluó pacientes con 4-8 lesiones clínicamente típicas, visibles, no-hipertróficas discretas y no-hiperqueratósicas en un área tratada contigua de 25 cm.[2]

Once semanas después de la línea base que es 8 semanas después de Picato® gel o el vehículo, el índice de aclaramiento completo fue 61% entre los pacientes asignados al azar con Picato® gel y 49% entre los asignados con el vehículo. A los 12 meses, el índice de aclaramiento completo en estos grupos fueron 31% y 19% respectivamente. El porcentaje de reducción de QA en el grupo administrado con Picato® fue de 83% a las 11 semanas y 57% a los 12 meses, mientras que el grupo administrado con vehículo fue 78% a las 11 semanas y 42% a los 12 meses. El promedio de QA en el grupo de Picato® fue 5.7 inicio, 0.8 en la semana 11 y 0.9 a los 12 meses opuesto a 5.8, 1.0 y 1.2 en el grupo del vehículo en los mismos periodos de tiempo.
Los resultados de seguridad del estudio fueron comparables al perfil de seguridad de Picato® 150 mcg/g gel como monoterapia.

Experiencia con un tratamiento en un área más extendida
En un estudio doble ciego, controlado con vehículo para evaluar la exposición sistémica, a partir de 4 tubos, se aplicó Picato® 0.05% a un área de tratamiento contigua de 100 cm², todos los días durante 2 días consecutivos. Los resultados no demostraron ninguna absorción sistémica.
Picato® 500 mcg/g fue bien tolerado cuando se aplicó a un área de tratamiento contigua de 100 cm² en el tronco y extremidades.

En un estudio doble ciego, con vehículo controlado en pacientes con AK (queratosis actínicas por sus siglas en inglés) en tronco y extremidades, se aplicó un producto en investigación con gel mebutato de Ingenol 600 mcg/g una vez al día por 2, 3 o 4 días a un área de piel de 250cm². El estudio incluyó un grupo amplio de pacientes con daño solar grave. 12/163 sujetos tratados con un producto en investigación de mebutato de Ingenol reportaron 16 eventos de tumores de piel dentro del área de tratamiento (1SCC, 1 enfermedad de Bowen y 14 queratoacantomas seguidos de revisión patológica centralizada) comparada a 0/61 en el grupo del vehículo.

Población de edad avanzada
De los 1,165 pacientes tratados con Picato® en los estudios de queratosis clínica llevados a cabo con el gel de Mebutato de Ingenol, 656 pacientes (56%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 241 pacientes (21%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
Mat. Nº 13.150
APODERADO LEGAL

Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético sistémico del Mebutato de Ingenol y de sus metabolitos no se ha caracterizado en los seres humanos debido a la ausencia de niveles de sangre entera cuantificable después de la administración cutánea.

No se detectó ninguna absorción sistémica en o por arriba del límite inferior de detección (0.1 ng/mL) cuando se aplicó Picato 0.05 % de 4 tubos en un área de 100cm² en el antebrazo dorsal en pacientes con queratosis actínicas una vez al día por 2 días consecutivos

Los resultados de un estudio in vitro demuestran que el Mebutato de Ingenol no inhibe o induce isoformas del citocromo P450 en humanos.

POSOLOGÍA:

Dosis recomendada para el tratamiento de Queratosis actínicas en el tronco y extremidades en adultos

Un tubo de Picato® 0.05% (que contiene 235 mcg de Mebutato de Ingenol) debe aplicarse una vez al día en la zona afectada, durante 2 días consecutivos.

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

Se puede repetir el tratamiento con Picato® 0.015% gel en caso de mostrarse una respuesta incompleta en la revisión de seguimiento después de 8 semanas o si las lesiones que fueron aclaradas en esta evaluación recurran en evaluaciones subsecuentes.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso relevante de Picato® 0.05% gel en la población pediátrica.

Población de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis

Pacientes inmunocomprometidos

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

Modo de empleo:

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 luego.

Evitar la transferencia de Picato® gel a la zona periocular. Evite aplicar cerca y alrededor de la boca y los labios.

El gel del tubo debe exprimirse sobre la yema de un dedo y extenderse uniformemente sobre toda el área de tratamiento, permitiendo que se seque durante 15 minutos. El contenido de un tubo debe emplearse para un área de tratamiento de 25 cm².

Para el tratamiento del cuello: Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte superior del cuello, Picato 0.015% gel debe emplearse la posología para la cara y el cuero cabelludo. Si más de la mitad del área de tratamiento está localizada en la parte inferior del cuello, Picato 0.05% gel debe emplearse 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 el gel de Picato 0.05% en la cara o el cuero cabelludo puesto que esto podría conllevar a una mayor incidencia de respuestas cutáneas locales.

Se debe indicar a los pacientes que laven sus manos con agua y jabón, inmediatamente después de aplicar Picato® 0.015% gel y entre aplicaciones tópicas si dos áreas diferentes requieren diferentes concentraciones. Si está tratando sus manos, sólo debe lavarse la yema del dedo que utilizó para aplicar el gel. Se debe de evitar el lavar y tocar el área de tratamiento durante un período de 6 horas después de la aplicación de Picato® 0.05% gel. Tras este período, se puede lavar el área de tratamiento utilizando un jabón suave y agua.

No se debe aplicar Picato® gel inmediatamente después de tomar una ducha o en un tiempo menor a 2 horas antes de acostarse.

No se debe cubrir el área de tratamiento con vendajes oclusivos después de aplicar Picato® 0.05% gel.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
Exposición ocular
El contacto con los ojos puede ocasionar conjuntivitis química y quemadura de corneas.
Los pacientes deben lavarse bien las manos inmediatamente después de la aplicación del gel y evitando cualquier contacto con la zona tratada para evitar la transferencia del medicamento a los ojos. Si ocurre una exposición accidental los ojos deben lavarse inmediatamente con grandes cantidades de agua y el paciente deberá de buscar atención médica lo más pronto posible. Trastornos oculares, incluyendo dolor ocular intenso, edema en el párpado y edema periorbital pueden ocurrir después de la exposición accidental a Picato.

Ingestión
Picato® 0.05% gel no debe ser ingerido. Si ocurre una ingesta accidental, el paciente debe tomar suficiente agua y buscar atención médica.

Respuestas cutáneas locales
Es probable que se produzcan respuestas locales cutáneas como eritema, descamación y aparición de costras, después de la aplicación cutánea de Picato® 0.05%. Las respuestas cutáneas locales son transitorias y ocurren típicamente dentro del día 1 del inicio del tratamiento y pueden alcanzar su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento. Las respuestas cutáneas locales se resuelven normalmente dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en la cara y cuero cabelludo, y dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en el tronco y extremidades. El efecto del tratamiento no se puede evaluar de manera adecuada hasta que presente una mejora de las respuestas locales cutáneas.

Farm. JUAN A. LOBRASCIO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómaco

ORIGINAL

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 o en los labios.

Exposición al sol
Se han realizado estudios para evaluar los efectos de la radiación UV en la piel después de una aplicación única y múltiple del gel de Mebutato de Ingenol, 100 mcg/g. El gel de Mebutato de Ingenol no ha demostrado ningún efecto potencial fotoalérgico o fotoirritante. Sin embargo, debido a la naturaleza de la enfermedad, se debe evitar o minimizar la exposición excesiva a la luz solar (incluyendo lámparas solares y camas de bronceado).

Queratoacantoma
Se han recibido reportes de queratoacantoma que ocurren en el área del tratamiento con un tiempo de aparición que va de semanas a meses después del uso de gel de mebutato de Ingenol en un estudio clínico posterior a la autorización. Los profesionales de la salud deben aconsejar a los pacientes que estén atentos a cualquier lesión que se desarrolle dentro del área de tratamiento y que busquen atención médica inmediata.

Manejo de la queratosis actínica
Las lesiones clínicamente atípicas de queratosis actínica o sospechosas de malignidad debe realizarse biopsia para determinar el tratamiento apropiado.

Datos preclínicos de seguridad
Los datos clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales sobre la farmacología de seguridad, la toxicidad de dosis repetidas y la genotoxicidad.

Los estudios de seguridad no clínica demuestran que la administración cutánea del gel de Mebutato de Ingenol es bien tolerada con cualquier irritación cutánea que sea reversible y que existe un riesgo mínimo de toxicidad sistémica si se siguen las recomendaciones de las condiciones de uso.

En ratas, el Mebutato de Ingenol no estuvo asociado con efectos en el desarrollo fetal con dosis IV de hasta 5 mcg/kg/día (30 mcg/m^2/día). No hubo anomalías mayores en conejos. Se observaron anomalías fetales o variantes menores en los fetos de las hembras tratadas a dosis de 1 mcg/kg/día (12 mcg/m^2/día).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacción. Se consideran como improbables las interacciones con medicamentos que se absorben sistémicamente ya que Picato® gel no se absorbe a nivel sistémico.

JUAN A. ZUDAGA
DIRECTOR TECNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos sobre el uso de Mebutato de Ingenol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado una ligera toxicidad embriofetal. Los riesgos para seres humanos que reciben un tratamiento cutáneo con Mebutato de Ingenol se consideran como improbables, ya que Picato® 0.05% gel no se absorbe sistémicamente. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Picato® 0.05% gel durante el embarazo.

Lactancia
No se anticipan efectos sobre recién nacidos/bebés lactantes ya que Picato® 0.05% gel no se absorbe sistémicamente. La madre lactante debe recibir instrucciones de que se debe evitar el contacto físico entre el recién nacido/bebé y el área tratada durante un período de 6 horas después de la aplicación de Picato® 0.05% gel.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad con Mebutato de Ingenol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Picato® 0.05% no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones locales cutáneas como el eritema, descamación, aparición de costras, inflamación, formación de vesículas/pústulas y erosión/ulceración en el sitio de aplicación del gel, véase la tabla 6 para los términos de MedDRA. Después de la aplicación de Mebutato de Ingenol, la mayoría de los pacientes (>95%) experimentaron una o más respuestas cutáneas locales. Se ha reportado infección en el lugar de aplicación cuando se trata de la cara y el cuero cabelludo
La Tabla 6 refleja la exposición a Picato® 0.015% o 0.05% gel en 499 pacientes con queratosis actínica tratada en estudios de fase 3 controlados con cuatro vehículos, en los que se incluyó un total de 1,002 pacientes y reportes posteriores a la comercialización. Los pacientes recibieron un tratamiento de campo (área de 25 cm^2) con Picato® a una concentración de 0.015% o 0.05% o un vehículo una vez al día durante 3 o 2 días consecutivos, respectivamente.

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y localización anatómica de MedDRA.

Se han definido las frecuencias de acuerdo a la siguiente convención:
Muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100); raro (≥1/10,000 a <1/1,000); muy raro (<1/10,000) y no conocida (no puede ser estimado de datos disponibles)Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en un orden decreciente de gravedad.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO LEGAL

Andrómaco

ORIGINAL

Tabla 6 Reacciones adversas del Sistema de Clasificación de Órganos de MedDRA		
	Frecuencia	
Sistema de Clasificación de Órganos	Cara y cuero cabelludo	Tronco y extremidades
Infecciones e infestaciones		
Pústulas en el sitio de aplicación	Muy frecuente	Muy frecuente
Infección en el sitio de aplicación	Frecuente	
Desordenes del sistema inmune		
Hipersensibilidad incluyendo angioedema	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	Frecuente	
Trastornos oculares*		
Edema del párpado	Frecuente	
Edema periorbital	Frecuente	
Conjuntivitis química, quemadura de cornea**	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Dolor ocular	Poco Frecuente	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Erosión en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Vesículas en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Inflamación en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuenten
Exfoliación en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Costras en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Eritema en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Dolor en el sitio de aplicación ***	Muy Frecuente	Frecuente
Prurito en el sitio de aplicación	Frecuente	Frecuente
Irritación en el sitio de aplicación	Frecuente	Frecuente
Secreción en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	
Parestesia en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Úlcera en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Cambio de pigmentación en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Calor en el sitio de aplicación		Poco frecuente
Cicatriz en el sitio de aplicación	Rara	Rara

*La inflamación en el sitio de aplicación en la cara o cuero cabelludo puede trasladarse a la zona de los ojos

** Exposición accidental en los ojos: Se han recibido reportes post-comercialización de conjuntivitis química y quemadura de córnea en conexión con exposición accidental de los ojos

*** Incluyendo ardor en el sitio de aplicación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las incidencias de las respuestas cutáneas locales que ocurrieron 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%), inflamación 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%).

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450

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%), inflamación en el lugar de aplicación (5% y 3%) y pústulas en el lugar de aplicación (5% y 1%).

Seguimiento a largo plazo

Se inscribieron a un total de 198 pacientes con aclaramiento completo en el día 57 (184 tratados con Picato® y 14 tratados con vehículo) a un estudio de seguimiento de eficacia durante 12 meses adicionales.

En un estudio aleatorio subsecuente, 329 pacientes fueron tratados inicialmente con crioterapia en cara y cuero cabelludo elegidos al azar después de tres semanas a Picato 0.05% (n=158) ó vehículo (n=150) por 3 días en la misma área. 149 pacientes en el grupo Picato y 140 en el grupo del vehículo recibieron seguimiento por 12 meses.

En un estudio posterior 450 pacientes fueron tratados inicialmente con Picato® 0.05% gel, de los cuales 134 pacientes fueron aleatorizados a un segundo tratamiento con Picato® 150mcg/g gel y se le dio seguimiento a los pacientes hasta 12 meses después del primer tratamiento.

Los resultados de estos estudios no alteraron el perfil de seguridad de Picato® 0.05% gel.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La sobredosis de Picato podría resultar en un aumento de la incidencia de las respuestas cutáneas locales. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el centro toxicológico del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel. (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas, Tel. (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Picato® 0.05% gel se presenta en una caja de cartón que contiene 2 tubos de dosis única con 0.47 g cada uno.

Cada tubo de 0.47 g contiene 235 mcg de Mebutato de Ingenol.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Picato® 0.05% gel requiere ser almacenado en refrigeración, entre los 2 °C y los 8 °C. No congele el producto.

Los tubos se deberán desechar después de que hayan sido abiertos por primera vez.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños".

Elaborado en:

LEO Laboratories Limited, 285 Cashel Road, Crumlin, Dublín 12, Irlanda

Información solo para Argentina:

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58146

IF-2018-41400880-APN-DNPM#ANMAT

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. N° 13.450

Andrómaco

148

ORIGINAL

Dirección Técnica: Juan A. Zubiaga, Farmacéutico.
Importado por: Laboratorios Andrómaco S.A.I.C.I. Av. Ingeniero Huergo 1145, C1107AOL
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43490880-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Septiembre de 2018

Referencia: Prospectos PICATO 0,05% EX-2018-41347926

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:05:04 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:05:07 -03'00'

ORIGINAL

Andrómaco

PROYECTO DE PROSPECTO

Picato® 0.015% gel
Mebutato de Ingenol 150 mcg/g

Venta bajo receta
Industria Irlandesa
Uso externo

COMPOSICIÓN

Cada gramo de gel contiene 150 mcg de Mebutato de Ingenol.

Excipientes:
Alcohol isopropílico, Hidroxietilcelulosa, Alcohol bencílico, Ácido cítrico monohidratado, Citrato de Sodio, Agua purificada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos y quimioterapéuticos para uso dermatológico, otros agentes quimioterapéuticos.
Código ATC: D06BX02

INDICACIONES:
Tratamiento cutáneo de las queratosis actínicas no hiperqueratósicas y no hipertróficas en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:
Acción farmacológica
El mecanismo de acción del Mebutato de Ingenol para su uso en el tratamiento de las queratosis actínicas no ha sido completamente caracterizado. Modelos *in vivo* e *in vitro* han demostrado un mecanismo dual de acción para los efectos del Mebutato de Ingenol: 1) inducción de muerte celular en lesiones locales y 2) origina una respuesta inflamatoria que se caracteriza por una producción local de citocinas proinflamatorias y de quimiocinas, así como la infiltración de células inmunocompetentes.

Efectos farmacodinámicos
Los resultados de dos estudios clínicos sobre los efectos biológicos del Mebutato de Ingenol han demostrado que una administración tópica indujo una necrosis epidérmica y una profunda respuesta inflamatoria tanto en la epidermis como en la dermis superior de la piel tratada, dominada por infiltración de células T, neutrófilos y macrófagos. La necrosis en la dermis se observa muy raramente.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Los perfiles de expresión genética de las biopsias de la piel de las áreas tratadas sugieren una respuesta inflamatoria y una respuesta a las heridas, lo cual es coherente con las evaluaciones histológicas.
El examen no invasivo de la piel tratada mediante una microscopía confocal de reflectancia ha demostrado que los cambios en la piel inducidos por el Mebutato de Ingenol eran reversibles, con una normalización casi completa de todos los parámetros evaluados al día 57 después del tratamiento, lo cual está también respaldado por los hallazgos clínicos y estudios en animales.

Eficacia clínica y seguridad
Se estudió la eficacia y seguridad de Picato® 0.015% gel, administrado en la cara o en cuero cabelludo durante 3 días consecutivos, mediante dos estudios clínicos doble ciego, controlados por vehículos, en los cuales se incluyeron 547 pacientes adultos. Asimismo, se estudió la eficacia y seguridad de Picato® 0.05% gel, administrado en el tronco y en las extremidades durante 2 días consecutivos, mediante dos estudios clínicos doble ciego, controlados por vehículos, en los cuales se incluyeron 458 pacientes adultos. Los pacientes continuaron en los estudios durante un periodo de seguimiento de 8 semanas durante el cual regresaron para realizar observaciones clínicas y monitoreo de seguridad. Al día 57 se evaluó la eficacia, medida como un índice de aclaramiento completo y parcial, así como una reducción en el porcentaje de la media (véase tabla 1).

Los pacientes presentaron de 4 a 8 lesiones de queratosis actínicas clínicamente típicas, visibles, discretas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas con un área de tratamiento contigua de 25 cm^2 en la cara o cuero cabelludo o en el tronco o extremidades. En cada día de dosificación programada, se aplicó el gel de estudio en toda el área de tratamiento. El índice de cumplimiento fue alto, ya que un 98% de los pacientes completaron estos estudios.
Los pacientes que participaron en el estudio oscilaban desde los 34 hasta los 89 años de edad (media de 64 y 66 años, respectivamente, para las dos concentraciones) y un 94% tenía un tipo de piel I, II o III de acuerdo con la clasificación Fitzpatrick.

Al día 57, los pacientes tratados con Picato® 0.015% presentaron un índice de aclaramiento completo y parcial más alta que los pacientes que fueron tratados con el gel de vehículo ($p<0.001$). El porcentaje de la media de reducción en las lesiones de queratosis actínicas fue mayor en el grupo tratado con Mebutato de Ingenol en comparación con el grupo de vehículo (véase tabla 1)

Tabla 1: Índice de sujetos con un aclaramiento completo y parcial y porcentaje de la media (%) de reducción de las lesiones de queratosis actínica

	Cara y cuero cabelludo		Tronco y extremidades	
	Picato 0.015% (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 0.05% (n=226)	Vehículo (n=232)
Índice de aclaramiento Completo[a]	42.2%[d]	3.7%	34.1%[d]	4.7%
Índice de aclaramiento Parcial[b] (≥ 75%)	63.9%[d]	7.4%	49.1%[d]	6.9%
Mediana del % de Reducción[c]	83%	0%	75%	0%

[a] El índice de aclaramiento completo se define como la proporción de pacientes con ninguna (cero) lesión clínica de queratosis actínicas visible en el área de tratamiento.
[b] El índice de aclaramiento parcial se define como el porcentaje de pacientes en quienes ha desaparecido el 75% o más del número total de lesiones iniciales de queratosis actínicas.

IF-2018-43690883-APN-DGRMAMMAT
Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

[c] Porcentaje de la media (%) de reducción de las lesiones de queratosis actínicas en comparación con línea basal.
[d] p<0.001; comparación con el vehículo por regresión logística con el tratamiento, el estudio y la 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 mebutato de ingenol comparado con el grupo que recibió vehículo (ver tabla 2 y 3).

Tabla 2: 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 (≥ 75%)	
	Picato 0.015% (n=277)	Vehículo (n=270)	Picato 0.015% (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 3: 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 (≥ 75%)	
	Picato 0.05% (n=226)	Vehículo (n=232)	Picato 0.05% (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*	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

*Otros incluye hombro, espalda, pierna.

La seguridad del tratamiento con Picato 0.015% durante 3 días o del tratamiento con Picato® 0.05% durante 2 días se evaluó hasta el día 57 la mayoría de las reacciones adversas reportadas y respuestas locales cutáneas fueron de intensidad de leve a moderada y se aliviaron sin presentar secuelas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados reportados por los pacientes a favor de los pacientes que recibieron Picato® en comparación con aquellos que recibieron el vehículo de gel. La media más alta reportada por los pacientes en relación a las puntuaciones de satisfacción global, la cual indica un nivel más alto de satisfacción general, se observó en los grupos de Mebutato de Ingenol en comparación con los grupos de vehículo (p<0.001), medido de acuerdo con el Cuestionario de Satisfacción de Tratamiento con Medicamentos (TSQM, por sus siglas en inglés).

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómaco

Eficacia a largo plazo

Se llevaron a cabo tres estudios prospectivos de seguimiento observacional a largo plazo durante 1 año, con el fin de evaluar la eficacia sostenida mediante la recurrencia de lesiones de queratosis actínicas en el área de tratamiento, y la seguridad en los pacientes que recibieron un tratamiento con Picato®. Un estudio incluyó pacientes que fueron tratados con Picato® 0.015% gel en la cara y cuero cabelludo durante 3 días y dos estudios incluyeron pacientes que fueron tratados con Picato® 0.05% gel en el tronco y extremidades durante 2 días. Sólo aquellos pacientes que lograron un aclaramiento completo en el área tratada al final de los estudios de fase 3 (día 57) fueron elegibles para un seguimiento a largo plazo. Se les dio seguimiento a los pacientes cada 3 meses durante 12 meses (véase la tabla 4).

Tabla 4: Índice de recurrencia de lesiones de queratosis actínica

	Picato 0.015%/g gel Cara y cuero cabelludo (n=108)	Picato 0.05%/g gel Tronco y extremidades (n=76[c])
Índice de Recurrencia 12 meses Estimación KM (95% CI)[a]	53.9% (44.6-63.7)	56.0% (45.1-67.6)
Índice de Recurrencia en base a las lesiones[b] 12 meses Media (DE)	12.8% (19.1)	13.2% (23.0)

[a] El índice de recurrencia es la estimación Kaplan-Meier (KM) a la fecha del estudio prevista para la visita, éste se expresa como un porcentaje (95% CI). La recurrencia fué definida como una lesión identificada de queratosis actínicas en el área previamente tratada para los pacientes que lograron un aclaramiento completo al día 57 en los estudios previos de fase 3.

[b] El índice de recurrencia en base a la aparición de lesiones se define para cada paciente como la relación entre el número de lesiones por queratosis actínicas a los 12 meses y el número de lesiones que se presentan en el punto de referencia en los estudios previos de fase 3.

[c] De estos, 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio de fase 3 controlado con vehículo y 38 sujetos fueron previamente tratados en un estudio fase 3 no controlado.

Riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas

Al final del estudio (día 57), el índice de carcinoma de células escamosas (SCC, por sus siglas en inglés) reportado en el área de tratamiento fue comparable entre los pacientes que fueron tratados con gel de Mebutato de Ingenol (0.3%, 3 de los 1,165 pacientes) y en los pacientes tratados por vehículo (0.3%, 2 de los 632 pacientes) en los estudios clínicos de queratosis actínicas llevados a cabo con gel de Mebutato de Ingenol.

En los tres estudios prospectivos, observacionales a largo plazo para el seguimiento durante 1 año no se reportó un SCC en el área de tratamiento en ningún paciente (0 de los 184 pacientes previamente tratados con gel de Mebutato de Ingenol).

Experiencia con más de un ciclo de tratamiento

En un estudio doble ciego, estudio con vehículo controlado, hasta dos tratamientos en curso de Picato 0.015% fueron administrados a 450 pacientes con 4-8 QA (queratosis actínicas) en un área de tratamiento de 25 cm² en cara y cuero cabelludo. Los pacientes, que en el primer ciclo de tratamiento no condujeron a un aclaramiento completo de todas las QA en el área de tratamiento después de 8 semanas, fueron asignados al azar a otro ciclo de tratamiento con Picato® o vehículo. Los pacientes, en los cuales el primer ciclo de tratamiento los condujo a un aclaramiento completo

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

de QA se les dio seguimiento durante 26 y 44 semanas y al azar se sometieron a un segundo ciclo de tratamiento si presentaban recurrencia en la zona. En todos los pacientes, la evaluación de eficacia se llevó a cabo 8 semanas después de la asignación al azar. El primer ciclo de tratamiento, dio como resultado un índice de aclaramiento completo de 62% (277/450). Los resultados de la asignación al azar y el segundo ciclo de tratamiento se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Índice de aclaramiento completo[a] del área 8 semanas después de la asignación al azar y en mes 12

	Campo recalcitrante[c]		Campo recurrente[d]	
	Picato® 0.015% gel (n= 92)	Vehículo (n=49)	Picato® 0.015% gel (n=42)	Vehículo (n=20)
8 semanas después de la asignación al azar	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] Índice de aclaramiento completo se define como la proporción de pacientes sin lesiones clínicamente visibles de queratosis actínicas en el área tratada.
[b] La prueba Cochran-Mantel-Haenszel de Picato® gel 0.015% compara el ajuste del vehículo a un sitio anatómico (cara/cuero cabelludo) y país.
[c] Pacientes a los cuales el primer ciclo de tratamiento no los condujo a una claridad completa de todas las QA en el área de tratamiento
[d] Pacientes a los cuales el primer ciclo de tratamiento los condujo a una claridad completa y quienes tuvieron una recurrencia en el área tratada ya sea la semana 26 o 44.

Queratosis actínica en cara y cuero cabelludo, uso secuencial después de crioterapia
En un estudio doble-brazo, 329 pacientes adultos con QA en cara y cuero cabelludo fueron asignados al azar en un tratamiento con Picato® 0.015% gel o vehículo tres semanas después del tratamiento de crioterapia de todas las lesiones visibles en el área tratada. El estudio evaluó pacientes con 4-8 lesiones clínicamente típicas, visibles, no-hipertróficas discretas y no-hiperqueratósicas en un área tratada contigua de 25 cm^2.
Once semanas después de la línea base que es 8 semanas después de Picato® gel o el vehículo, el índice de aclaramiento completo fue 61% entre los pacientes asignados al azar con Picato® gel y 49% entre los asignados con el vehículo. A los 12 meses, el índice de aclaramiento completo en estos grupos fueron 31% y 19% respectivamente. El porcentaje de reducción de QA en el grupo administrado con Picato® fue de 83% a las 11 semanas y 57% a los 12 meses, mientras que el grupo administrado con vehículo fue 78% a las 11 semanas y 42% a los 12 meses. El promedio de QA en el grupo de Picato® fue 5.7 inicio, 0.8 en la semana 11 y 0.9 a los 12 meses opuesto a 5.8, 1.0 y 1.2 en el grupo del vehículo en los mismos periodos de tiempo.
Los resultados de seguridad del estudio fueron comparables al perfil de seguridad de Picato®, gel 150mcg/g como monoterapia.

Experiencia con un tratamiento en un área más extendida
En un estudio doble ciego, controlado con vehículo para evaluar la exposición sistémica, a partir de 4 tubos, se aplicó Picato® 0.05% a un área de tratamiento contigua de 100 cm^2, todos los días durante 2 días consecutivos. Los resultados no demostraron ninguna absorción sistémica.
Picato® 500mcg/g fue bien tolerado cuando se aplicó a un área de tratamiento contigua de 100 cm^2 en el tronco y extremidades.

ORIGINAL

Andrómaco

En un estudio doble ciego, con vehículo controlado en pacientes con AK (queratosis actínicas por sus siglas en inglés) en tronco y extremidades, se aplicó un producto en investigación con gel mebutato de Ingenol 600mcg/g una vez al día por 2, 3 o 4 días a un área de piel de 250cm². El estudio incluyó un grupo amplio de pacientes con daño solar grave. 12/163 sujetos tratados con un producto en investigación de mebutato de Ingenol reportaron 16 eventos de tumores de piel dentro del área de tratamiento (1SCC, 1 enfermedad de Bowen y 14 queratoacantomas seguidos de revisión patológica centralizada) comparada a 0/61 en el grupo del vehículo.

Población de edad avanzada
De los 1,165 pacientes tratados con Picato® en los estudios de queratosis clínica llevados a cabo con el gel de Mebutato de Ingenol, 656 pacientes (56%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 241 pacientes (21%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Propiedades Farmacocinéticas
El perfil farmacocinético sistémico del Mebutato de Ingenol y de sus metabolitos no se ha caracterizado en los seres humanos debido a la ausencia de niveles de sangre entera cuantificable después de la administración cutánea.

Absorción
No se detectó ninguna absorción sistémica en o por arriba del límite inferior de detección (0.1 ng/mL) cuando se aplicó Picato 0.05% de 4 tubos en un área de 100cm² en el antebrazo dorsal en pacientes con queratosis actínicas una vez al día por 2 días consecutivos.

Los resultados de un estudio in vitro demuestran que el Mebutato de Ingenol no inhibe o induce isoformas del citocromo P450 en humanos.

POSOLOGÍA:
Dosis recomendada para el tratamiento de Queratosis actínicas en la cara y cuero cabelludo en adultos
Un tubo de Picato® 0.015% (que contiene 70 mcg de Mebutato de Ingenol) debe aplicarse una vez al día en la zona afectada, durante 3 días consecutivos.

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

Se puede repetir el tratamiento con Picato® 0.015% gel en caso de mostrarse una respuesta incompleta en la revisión de seguimiento después de 8 semanas o si las lesiones que fueron aclaradas en esta evaluación recurran en evaluaciones subsecuentes.

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso relevante de Picato® 0.015% gel en la población pediátrica.

IF-2018-43690883-APN-DGAYANMAT
Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómaco

Población de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis

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

Modo de empleo:
El contenido de un tubo es el suficiente para un área de tratamiento de 25 cm^2 (p. ej. 5 cm x 5 cm). El tubo es para un solo uso y debe desecharse después de su uso.

Evitar la transferencia de Picato® 0.015% gel a la zona periocular. Evite aplicar cerca y alrededor de la boca y los labios.

El gel del tubo debe exprimirse sobre la yema de un dedo y extenderse uniformemente sobre toda el área de tratamiento, permitiendo que se seque durante 15 minutos. El contenido de un tubo debe emplearse para un área de tratamiento de 25 cm^2.
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 0.015% 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 0.05% gel debe emplearse 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 concentraciones adecuadas. Se debe tener cuidado de no aplicar el gel de Picato 0.05% en la cara o el cuero cabelludo puesto que esto podría conllevar a una mayor incidencia de respuestas cutáneas locales.

Se debe indicar a los pacientes que laven sus manos con agua y jabón, inmediatamente después de aplicar Picato® 0.015% gel y entre aplicaciones tópicas si dos áreas diferentes requieren diferentes concentraciones. Si está tratando sus manos, sólo debe lavarse la yema del dedo que utilizó para aplicar el gel. Se debe de evitar el lavar y tocar el área de tratamiento durante un período de 6 horas después de la aplicación de Picato® 0.015% gel. Tras este período, se puede lavar el área de tratamiento utilizando un jabón suave y agua.

No se debe aplicar Picato® 0.015% gel inmediatamente después de tomar una ducha o en un tiempo menor a 2 horas antes de acostarse.

No se debe cubrir el área de tratamiento con vendajes oclusivos después de aplicar Picato® 0.015% gel.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómaco

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS:

PRECAUCIONES:
Exposición ocular
El contacto con los ojos puede ocasionar conjuntivitis química y quemadura de corneas.
Los pacientes deben lavarse bien las manos inmediatamente después de la aplicación del gel y evitando cualquier contacto con la zona tratada para evitar la transferencia del medicamento a los ojos. Si ocurre una exposición accidental los ojos deben lavarse inmediatamente con grandes cantidades de agua y el paciente deberá de buscar atención médica lo más pronto posible. Trastornos oculares, incluyendo dolor ocular intenso, edema en el párpado y edema periorbital pueden ocurrir después de la exposición a Picato.

Ingestión
Picato® 0.015% gel no debe ser ingerido. Si ocurre una ingesta accidental, el paciente debe tomar suficiente agua y buscar atención médica.

Respuestas cutáneas locales
Es probable que se produzcan respuestas locales cutáneas como eritema, descamación y aparición de costras, después de la aplicación cutánea de Picato® 0.015%. Las respuestas cutáneas locales son transitorias y ocurren típicamente dentro del día 1 del inicio del tratamiento y pueden alcanzar su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento. Las respuestas cutáneas locales se resuelven normalmente dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en la cara y cuero cabelludo, y dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en el tronco y extremidades. El efecto del tratamiento no se puede evaluar de manera adecuada hasta que presente una mejora de las respuestas locales cutáneas.

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 o en los labios.

Exposición al sol
Se han realizado estudios para evaluar los efectos de la radiación UV en la piel después de una aplicación única y múltiple del gel de Mebutato de Ingenol, 100 mcg/g. El gel de Mebutato de Ingenol no ha demostrado ningún efecto potencial fotoalérgico o fotoirritante. Sin embargo, debido a la naturaleza de la enfermedad, se debe evitar o minimizar la exposición excesiva a la luz solar (incluyendo lámparas solares y camas de bronceado).

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Queratoacantoma
Se han recibido reportes de queratoacantoma que ocurren en el área del tratamiento con un tiempo de aparición que va de semanas a meses después del uso de gel de mebutato de Ingenol en un estudio clínico posterior a la autorización. Los profesionales de la salud deben aconsejar a los pacientes que estén atentos a cualquier lesión que se desarrolle dentro del área de tratamiento y que busquen atención médica inmediata.

Manejo de la queratosis actínica
Las lesiones clínicamente atípicas de queratosis actínica o sospechosas de malignidad deben realizarse biopsia para determinar el tratamiento apropiado.

Datos preclínicos de seguridad
Los datos clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales sobre la farmacología de seguridad, la toxicidad de dosis repetidas y la genotoxicidad.
Los estudios de seguridad no clínica demuestran que la administración cutánea del gel de Mebutato de Ingenol es bien tolerada con cualquier irritación cutánea que sea reversible y que existe un riesgo mínimo de toxicidad sistémica si se siguen las recomendaciones de las condiciones de uso.
En ratas, el Mebutato de Ingenol no estuvo asociado con efectos en el desarrollo fetal con dosis IV de hasta 5 mcg/kg/día (30 mcg/m^2/día). No hubo anomalías mayores en conejos. Se observaron anomalías fetales o variantes menores en los fetos de las hembras tratadas a dosis de 1 mcg/kg/día (12 mcg/m^2/día)

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacción. Se consideran como improbables las interacciones con medicamentos que se absorben sistémicamente ya que Picato®0.015% gel no se absorbe a nivel sistémico.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No existen datos sobre el uso de Mebutato de Ingenol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado una ligera toxicidad embriofetal. Los riesgos para seres humanos que reciben un tratamiento cutáneo con Mebutato de Ingenol se consideran como improbables, ya que Picato® 0.015% gel no se absorbe sistémicamente. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Picato® 0.015% gel durante el embarazo.

Lactancia
No se anticipan efectos sobre recién nacidos/bebés lactantes ya que Picato® 0.015% gel no se absorbe sistémicamente. La madre lactante debe recibir instrucciones de que se debe evitar el contacto físico entre el recién nacido/bebé y el área tratada durante un período de 6 horas después de la aplicación de Picato® 0.015% gel.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad con Mebutato de Ingenol.

JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómaco

ORIGINAL

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Picato® 0.015% no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:
Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones locales cutáneas como el eritema, descamación, aparición de costras, inflamación, formación de vesículas/pústulas y erosión/ulceración en el sitio de aplicación del gel, véase la tabla 6 para los términos de MedDRA. Después de la aplicación de Mebutato de Ingenol, la mayoría de los pacientes (>95%) experimentaron una o más respuestas cutáneas locales. Se ha reportado infección en el lugar de aplicación cuando se trata de la cara y el cuero cabelludo.

La Tabla 6 refleja la exposición a Picato® 0.015% ó 0.05% gel en 499 pacientes con queratosis actínica tratada en estudios de fase 3 controlados con cuatro vehículos, en los que se incluyó un total de 1,002 pacientes y reportes posteriores a la comercialización. Los pacientes recibieron un tratamiento de campo (área de 25 cm^2) con Picato® a una concentración de 0.015% o 0.05% o un vehículo una vez al día durante 3 o 2 días consecutivos, respectivamente.
En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y localización anatómica de MedDRA.

Se han definido las frecuencias de acuerdo a la siguiente convención:
Muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100); raro (≥1/10,000 a <1/1,000); muy raro (<1/10,000) y no conocida (no puede ser estimado de datos disponibles).
Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en un orden decreciente de gravedad.

Tabla 6 Reacciones adversas del Sistema de Clasificación de Órganos de MedDRA		
	Frecuencia	
Sistema de Clasificación de Órganos	**Cara y cuero cabelludo**	**Tronco y extremidades**
Infecciones e infestaciones		
Pústulas en el sitio de aplicación	Muy frecuente	Muy frecuente
Infección en el sitio de aplicación	Frecuente	
Desordenes del sistema inmune		
Hipersensibilidad incluyendo angioedema	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	Frecuente	
Trastornos oculares*		
Edema del párpado	Frecuente	
Edema periorbital	Frecuente	
Conjuntivitis química, quemadura de córnea **	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Dolor ocular	Poco Frecuente	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Erosión en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente

IF-2018-43690885-APN-DNPM#ANMAT

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TECNICO
Mat. N° 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómaco

Vesículas en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Inflamación en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuenten
Exfoliación en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Costras en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Eritema en el sitio de aplicación	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Dolor en el sitio de aplicación ***	Muy Frecuente	Frecuente
Prurito en el sitio de aplicación	Frecuente	Frecuente
Irritación en el sitio de aplicación	Frecuente	Frecuente
Secreción en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	
Parestesia en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Úlcera en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Cambio de pigmentación en el sitio de aplicación	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Calor en el sitio de aplicación		Poco frecuente
Cicatriz en el sitio de aplicación	Rara	Rara

* La inflamación en el sitio de aplicación en la cara o cuero cabelludo puede trasladarse a la zona de los ojos

** Exposición accidental en los ojos: Se han recibido reportes post-comercialización de conjuntivitis química y quemadura de córnea en conexión con exposición accidental de los ojos.

*** Incluyendo ardor en el sitio de aplicación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las incidencias de las respuestas cutáneas locales que ocurrieron 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%), inflamación 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%), inflamación en el lugar de aplicación (5% y 3%) y pústulas en el lugar de aplicación (5% y 1%).

Seguimiento a largo plazo

Se inscribieron a un total de 198 pacientes con aclaramiento completo en el día 57 (184 tratados con Picato® y 14 tratados con vehículo) a un estudio de seguimiento de eficacia durante 12 meses adicionales.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO LEGAL

11

Andrómaco

ORIGINAL

En un estudio aleatorio subsecuente, 329 pacientes fueron tratados inicialmente con crioterapia en cara y cuero cabelludo elegidos al azar después de tres semanas a Picato 0.05% (n=158) ó vehículo (n=150) por 3 días en la misma área. 149 pacientes en el grupo Picato y 140 en el grupo del vehículo recibieron seguimiento por 12 meses.
En un estudio posterior 450 pacientes fueron tratados inicialmente con Picato® 0.05% gel, de los cuales 134 pacientes fueron aleatorizados a un segundo tratamiento con Picato® 150 mcg/g gel y se les dio seguimiento a los pacientes hasta 12 meses después del primer tratamiento.
Los resultados de estos estudios no alteraron el perfil de seguridad de Picato® 0.015% gel.

SOBREDOSIFICACIÓN:
La sobredosis de Picato podría resultar en un aumento de la incidencia de las respuestas cutáneas locales. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el centro toxicológico del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel. (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas, Tel. (011) 4654-6648 o 4658-7777.

PRESENTACIÓN:
Picato® 0.015% gel se presenta en una caja de cartón que contiene 3 tubos de dosis única con 0.47 g cada uno.
Cada tubo de 0.47 g contiene 70 mcg de Mebutato de Ingenol.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Picato® 0.015% gel requiere ser almacenado en refrigeración, entre los 2 °C y los 8 °C. No congele el producto.
Los tubos se deberán desechar después de que hayan sido abiertos por primera vez.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños".

Elaborado en:
LEO Laboratories Limited, 285 Cashel Road, Crumlin, Dublín 12, Irlanda

Información solo para Argentina:
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.146
Dirección Técnica: Juan A. Zubiaga, Farmacéutico.
Importado por: Laboratorios Andrómaco S.A.I.C.I. Av. Ingeniero Huergo 1145, C1107AOL
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. N° 13.450
APODERADO LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43490833-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Septiembre de 2018

Referencia: Prospectos PICATO 0,015% EX-2018-41347926

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:04:51 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:04:53 -03'00'

ORIGINAL

Andrómacc

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Picato® 0.05 % gel
Mebutato de ingenol 500 mcg/g
(Para uso tópico en tronco y extremidades)

Venta bajo receta
Industria Irlandesa
Uso externo

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento.
Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este tratamiento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Contenido del inserto:

1. Composición y otra información.
2. Que es **Picato® 0.05% gel** y para que se utiliza.
3. Que necesita saber antes de utilizar **Picato® 0.05% gel.**
4. Cómo se utiliza **Picato® 0.05% gel.**
5. Posibles efectos secundarios.
6. Condiciones de almacenamiento.

1. Composición y otra información.
Cada gramo de gel contiene 500 mcg de Mebutato de Ingenol.
Cada tubo contiene 235 mcg de Mebutato de Ingenol en 0.47 g de gel.

Excipientes: Alcohol isopropílico, Citrato de sodio, Agua purificada, hidroxietilcelulosa, Alcohol Bencílico, Ácido cítrico monohidratado.

Presentaciones
Picato® 0.05% gel se presenta en una caja de cartón que contiene 2 tubos de dosis única con 0.47 g cada uno.

Vía de administración
Uso externo / Uso Tópico únicamente
Picato® 0.05% gel no debe utilizarse por vía oral, oftálmica o intravaginal.

DIRECTOR TECNICO
Mat. N° 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómacc

ORIGINAL

2. Qué es Picato® 0.05% gel y para qué se utiliza

Picato® 0.05% gel contiene la sustancia activa mebutato de Ingenol. Este medicamento está indicado para el tratamiento tópico de las queratosis actínicas, también llamada queratosis solar, en adultos. Las queratosis actínicas son áreas ásperas de la piel que se encuentran en personas que han sido expuestas a demasiada luz solar a lo largo de su vida.
Picato® 0.05 % gel se usa para el tratamiento de tronco y extremidades.

Cualquier pregunta adicional que tenga respecto de la dosificación o su enfermedad, por favor consulte a su médico. Este inserto no puede reemplazar la información que pueda proporcionarle su médico acerca de la enfermedad y su tratamiento.

3. Qué necesita saber antes de utilizar Picato® 0.05% gel

No utilice Picato® 0.05% gel:

Si es alérgico (hipersensible) al mebutato de ingenol o a cualquiera de los excipientes de **Picato® 0.05% gel , (*Listados en el ítem1*)**.

Advertencias y Precauciones

Informe a su médico o farmacéutico antes de usar Picato® 0.05% gel

- No aplique Picato® 0.05% gel en sus ojos. Lávese bien las manos después de aplicar el gel.
- Lávese las manos nuevamente si usted toca por algún motivo el área donde aplicó el gel. Tenga cuidado de no transferir el gel del área de tratamiento a sus ojos. En caso de contacto accidental, retire el gel enjuagando con abundante agua y busque asistencia médica lo antes posible.
- No ingerir este medicamento. Beba abundante agua si usted ingiere accidentalmente este medicamento y busque asistencia médica.
- Asegúrese que su piel haya sanado de cualquier otro tratamiento o cirugía antes de usar este medicamento. No aplique Picato 0.05% gel en heridas abiertas o piel dañada.
- No aplique este medicamento internamente, al área cercana de los ojos, en el interior de las fosas nasales, en el interior del oído o en los labios.
- Evite la exposición a la luz solar, tanto como pueda (incluyendo lámparas solares y camas de bronceador).
- Esté atento a cualquier nueva mancha roja escamosa, úlceras abiertas, crecimientos elevados o verrugosos dentro del área de tratamiento. En caso de que ocurra, contacte a su médico inmediatamente.
- Este medicamento está intencionado a tratar un área de 25 cm^2 por dos días.
- No aplique más gel del que su médico le haya recomendado.
- Debe esperar reacciones cutáneas locales, como enrojecimiento o hinchazón, después del tratamiento con este medicamento (Refiérase al ítem 4). Contacte a su médico si estas reacciones cutáneas locales se vuelven severas.

Niños y adolescentes

Las queratosis actínicas no ocurren en niños, y este medicamento no debe ser usado en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

JUAN A. ZUNIAGA
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómacc

Uso de Picato® 0.05 % gel con otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Informe a su médico si usted ha usado previamente Picato® 0.05% gel u otros medicamentos similares antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo y lactancia
Si usted está embarazada o lactando, desea quedar embarazada o planea tener un bebé, deberá consultar con su médico antes de utilizar **Picato® 0.05 % gel.**
Debe evitar el uso de **Picato® 0.05% gel** durante el embarazo.
Si usted está lactando, evite el contacto del recién nacido con el área tratada por un periodo de 6 horas después de aplicar **Picato® 0.05% gel.**

Conducción y uso de máquinas
Picato® 0.05% gel no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

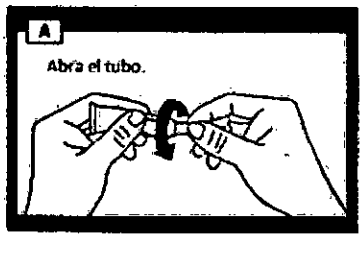
4. Cómo se utiliza Picato® 0.05 % gel
Siempre use este medicamento exactamente como su médico le ha indicado. Revise con su médico o farmacéutico si usted no está seguro.

Si le han prescrito dos diferentes concentraciones para tratamiento de dos áreas diferentes, debe asegurarse de usar la concentración prescrita en el área correcta. No aplique Picato® 0.05% gel en la cara o cuero cabelludo ya que puede conducir a respuestas locales intensas en la piel.

- El tratamiento de queratosis actínicas en el tronco y extremidades es un tubo de Picato® 0.05% gel (conteniendo 235 microgramos de mebutato de Ingenol) una vez al día por 2 días seguidos.

Instrucciones para el uso. Por favor lea cuidadosamente.
Por favor lea estas instrucciones antes de utilizar **Picato® 0.05 % gel** y cada vez que su médico le dé una nueva prescripción.

A. Abra un nuevo tubo cada vez que use este medicamento. Retire la tapa del tubo justo antes de usar, como se muestra en la siguiente figura.

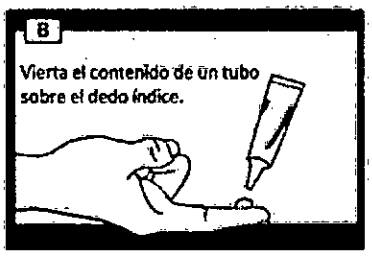


IF-2018-43492088-APN-DGRMIYAMMAT
Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómacc

B. Saque el contenido de gel de un tubo sobre la punta de su dedo índice según lo indica la figura siguiente.



C. Aplique el gel uniformemente, usando todo el contenido del tubo de dosis individual en un área de 25cm^2 (es decir 5cm x 5cm). Frote suavemente el gel sobre el área tratada. Permita que seque durante 15 minutos. Evite el contacto o transferencia involuntaria de **Picato® 0.05% gel** con otras áreas no afectadas de la piel como por ejemplo los ojos. Evite aplicar cerca y alrededor de la boca y los labios. Evite tocar el área de tratamiento por 6 horas después de aplicar su medicamento.

D. Después de la aplicación de **Picato® 0.05% gel**, debe lavar sus manos de forma inmediata con jabón neutro y agua, y también entre administraciones si le prescribieron dos concentraciones diferentes para dos áreas diferentes. No aplique este medicamento inmediatamente después de haber tomado una ducha o menos de 2 horas antes de la hora de dormir. Si se está dando tratamiento a las manos, sólo se debe lavar la yema del dedo que utilizó para aplicar el gel.

E. Después de la aplicación de **Picato® 0.05% gel** debe evitar el lavado y/o el contacto con el área tratada así como la transferencia involuntaria durante un periodo de seis horas, después de este tiempo el área puede ser lavada con jabón neutro. No cubra el área tratada con vendajes herméticos o con aire después de haber aplicado este medicamento. El efecto completo de Picato® 0.05% gel puede ser evaluado aproximadamente 8 semanas después del tratamiento.

IF-2018-41991008-APN-DERNNMMAT
Fdm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómacc

ORIGINAL

Si usted usa Picato® 0.05% gel para tratamiento del cuello
Si más de la mitad del área de tratamiento está ubicado en la parte superior del cuello:
- Use Picato® 0.015% gel (cara y cuero cabelludo)

Si más de la mitad del área de tratamiento está ubicado en la parte superior del cuello:
- Use Picato® 0.05% gel (tronco y extremidades)

Sobredosificación
Lave el área con jabón y agua. Por favor contacte a su médico o farmacéutico si usted experimenta reacciones severas de la piel.

Para Argentina
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas lo padezcan.

Busque atención médica de inmediato si experimenta una reacción alérgica que puede incluir hinchazón de la boca, lengua o garganta al usar este medicamento. Este efecto adverso es poco frecuente.
Después de usar este medicamento, es probable que la zona de la piel donde se lo aplica se enrojezca, se descame y se formen costras. Las respuestas cutáneas locales son transitorias y ocurren típicamente dentro del día 1 del inicio del tratamiento y pueden alcanzar su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento. Las respuestas cutáneas locales se resuelven normalmente dentro de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento.

Efectos Adversos Muy frecuentes pueden afectar no más de 1 en 10 pacientes en el sitio de aplicación:
Pústulas
Erosión
Vesículas
Hinchazón
Exfoliación
Costras
Eritema

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TECNICO
Mat. Nº 13.450

Andrómacc

ORIGINAL

Efectos Adversos Frecuentes pueden afectar hasta 1 en 10 pacientes en el sitio de aplicación:

Dolor

Prurito

Irritación (incluyendo ardor en el sitio de aplicación)

Efectos adversos Pocos frecuentes pueden afectar hasta 1 en 100 pacientes en el sitio de aplicación:

Parestesia

Úlcera

Calor

Cambio en el color de la piel (cambio de pigmentación)

Lesión o irritación en la superficie del ojo (cornea, conjuntiva) seguido de una exposición accidental

Efectos adversos Raros, pueden afectar hasta 1 en 1000 pacientes

- Cicatriz

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre alguno de los efectos adversos descriptos, comuníqueselo a su médico.

Para Argentina:
"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

6. **Condiciones de almacenamiento.**

Picato® 0.05 % gel requiere ser almacenado en refrigeración, entre los 2 °C y los 8 °C. No congele el producto.
Debe mantener el **Picato® 0.05% gel** en su caja y perfectamente cerrado en su envase original.
Consérvese el tubo bien cerrado.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Caducidad: 2 años

IF-2018-41692068-APN-DNPM#ANMAT

DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómacc

ORIGINAL

Elaborado en:
LEO Laboratories Limited, 285 Cashel Road, Crumlin, Dublín 12, Irlanda

Información solo para Argentina:
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58146.
Dirección Técnica: Juan A. Zubiaga, Farmacéutico.
Importado por: Laboratorios Andrómaco S.A.I.C.I. Av. Ingeniero Huergo 1145, C1107AOL
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
M.N. N° 13.450
APODERADO LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43491008-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Septiembre de 2018

Referencia: Info. pacientes PICATO 0,05% EX-2018-41347926.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:05:34 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:05:35 -03'00'

Andrómaco

ORIGINAL

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Picato® 0.015% gel
Mebutato de ingenol
150 mcg/g

(Para uso tópico en Cara y cuero cabelludo)

Venta bajo receta
Industria Irlandesa
Uso externo

Lea cuidadosamente este inserto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento.
Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este inserto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este tratamiento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Contenido del inserto:

1. Composición y otra información
2. Que es **Picato® 0.015% gel** y para que se utiliza
3. Que necesita saber antes de utilizar **Picato® 0.015% gel**
4. Cómo se utiliza **Picato® 0.015% gel**
5. Posibles efectos secundarios
6. Condiciones de almacenamiento

1. Composición y otra información.
Cada gramo de gel contiene 150 mcg de Mebutato de Ingenol.
Cada tubo contiene 70 mcg de Mebutato de Ingenol en 0.47 g de gel.

Excipientes:

Alcohol isopropílico, Hidroxietilcelulosa, Alcohol bencílico, Ácido cítrico monohidratado, Citrato de Sodio, Agua purificada.

Presentaciones
Picato® 0.015% gel se presenta en una caja de cartón que contiene 3 tubos de dosis única con 0.47 g cada uno.

Vía de administración
Uso externo / Uso Tópico únicamente
Picato® 0.015% gel no debe utilizarse por vía oral, oftálmica o intravaginal

IF-2018-41690988-APN-DERNPM#ANMAT

Farm. JUAN A. ZUBIMONT
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómaco

2. Qué es Picato® 0.015% gel y para qué se utiliza

Picato® 0.015% gel contiene la sustancia activa mebutato de Ingenol. Este medicamento está indicado para el tratamiento tópico (en la piel) de las queratosis actínicas, también llamada queratosis solar, en adultos. Las queratosis actínicas son áreas ásperas de la piel que se encuentran en personas que han sido expuestas a demasiada luz solar o a lo largo de su vida.

Picato® 0.015 % gel se usa para el tratamiento de cara y cuero cabelludo.

Cualquier pregunta adicional que tenga respecto de la dosificación o su enfermedad, por favor consulte a su médico. Este inserto no puede reemplazar la información que pueda proporcionarle su médico acerca de la enfermedad y su tratamiento.

3. Qué necesita saber antes de utilizar Picato® 0.015% gel

No utilice Picato® 0.015% gel:

Si es alérgico (hipersensible) al mebutato de ingenol o a cualquiera de los excipientes de **Picato® 0.015% gel** (***Listados en el ítem 1***).

Advertencias y Precauciones

Informe a su médico o farmacéutico antes de usar Picato® 0.015% gel

- No aplique Picato® 0.015% gel en sus ojos. Lávese bien las manos después de aplicar el gel.
- Lávese las manos nuevamente si usted toca por algún motivo el área donde aplicó el gel. Tenga cuidado de no transferir el gel del área de tratamiento a sus ojos. En caso de contacto accidental, retire el gel enjuagando con abundante agua y busque asistencia médica lo antes posible.
- No ingerir este medicamento. Beba abundante agua si usted ingiere accidentalmente este medicamento y busque asistencia médica.
- Asegúrese que su piel haya sanado de cualquier otro tratamiento o cirugía antes de usar este medicamento. No aplique Picato 0.015% gel en heridas abiertas o piel dañada.
- No aplique este medicamento internamente, al área cercana de los ojos, en el interior de las fosas nasales, en el interior del oído o en los labios.
- Evite la exposición a la luz solar, tanto como pueda (incluyendo lámparas solares y camas de bronceado).
- Esté atento a cualquier nueva mancha roja escamosa, úlceras abiertas, crecimientos elevados o verrugosos dentro del área de tratamiento. En caso de que ocurra, contacte a su médico inmediatamente.
- Este medicamento está intencionado a tratar un área de 25cm² por dos días.
- No aplique más gel del que su médico le haya recomendado.
- Debe esperar reacciones cutáneas locales, como enrojecimiento o hinchazón, después del tratamiento con este medicamento (refiérase al ítem 4). Contacte a su médico si estas reacciones cutáneas locales se vuelven severas.

Niños y adolescentes

Las queratosis actínicas no ocurren en niños, y este medicamento no debe ser usado en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

IF-2018-43690988-APN-DGRMIMEDMAT

Fa. JUAN A. LOBBACA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

ORIGINAL

Andrómaco

Uso de Picato® 0.015 % gel con otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Informe a su médico si usted ha usado previamente Picato® 0.015% gel u otros medicamentos similares antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo y lactancia
Si usted está embarazada o lactando, desea quedar embarazada o planea tener un bebé, deberá consultar con su médico antes de utilizar **Picato® 0.015 % gel.**
Debe evitar el uso de **Picato® 0.015% gel** durante el embarazo. Si usted está lactando, evite el contacto del recién nacido con el área tratada por un periodo de 6 horas después de aplicar **Picato® 0.015% gel.**

Conducción y uso de máquinas
Picato® 0.015% gel no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4. Cómo se utiliza Picato® 0.015 % gel
Siempre use este medicamento exactamente como su médico le ha indicado. Revise con su médico o farmacéutico si usted no está seguro.

Si le han prescrito dos diferentes concentraciones para tratamiento de dos áreas diferentes, debe asegurarse de usar la concentración prescrita en el área correcta. No aplique Picato® 0.05% gel en la cara o cuero cabelludo ya que puede conducir a respuestas locales intensas en la piel.

- El tratamiento de queratosis actínicas en el tronco y extremidades es un tubo de Picato® 0.015% gel (conteniendo 70 microgramos de mebutato de ingenol) una vez al día por 3 días seguidos.

Instrucciones para el uso. Por favor lea cuidadosamente.
Por favor lea estas instrucciones antes de utilizar **Picato® 0.015 % gel** y cada vez que su médico le dé una nueva prescripción.

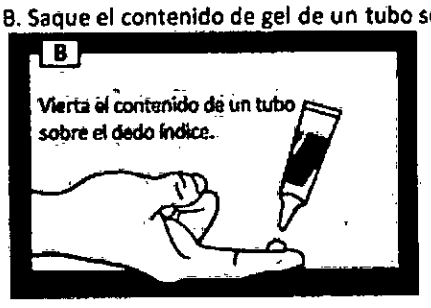
A. Abra un nuevo tubo cada vez que use este medicamento. Retire la tapa del tubo justo antes de usar, como se muestra en la siguiente figura.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

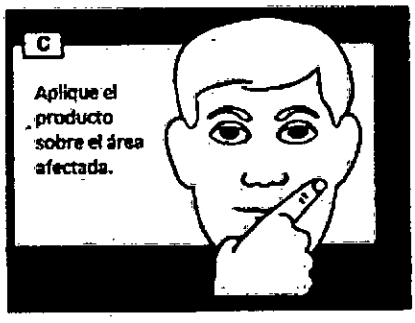
Andrómaco

ORIGINAL

B. Saque el contenido de gel de un tubo sobre la punta de su dedo índice según lo indica la figura siguiente.



C. Aplique el gel uniformemente, usando todo el contenido del tubo de dosis individual en un área de 25cm² (es decir 5cm x 5cm). Frote suavemente el gel sobre el área tratada. Permita que seque durante 15 minutos. Evite el contacto o transferencia involuntaria de **Picato® 0.015% gel** con otras áreas no afectadas de la piel como por ejemplo los ojos. Evite aplicar cerca y alrededor de la boca y los labios. Evite tocar el área de tratamiento por 6 horas después de aplicar su medicamento.



D. Después de la aplicación de **Picato® 0.015% gel**, debe lavar sus manos de forma inmediata con jabón neutro y agua, también entre administraciones si le prescribieron dos concentraciones diferentes para dos áreas diferentes. No aplique este medicamento inmediatamente después de haber tomado una ducha o menos de 2 horas antes de la hora de dormir. Si se está dando tratamiento a las manos, sólo se debe lavar la yema del dedo que utilizó para aplicar el gel.

E. Después de la aplicación de **Picato® 0.015% gel** debe evitar el lavado y/o el contacto con el área tratada, así como la transferencia involuntaria durante un periodo de seis horas, después de este tiempo el área puede ser lavada con jabón neutro. No cubra el área tratada con vendajes herméticos o con aire después de haber aplicado este medicamento. El efecto completo de Picato® 0.015% gel puede ser evaluado aproximadamente 8 semanas después del tratamiento.

IF-2018-43490983-APN-DGRMYAMMAT

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TECNICO
Mat. Nº 13.450
APODERADO LEGAL

Andrómaco

ORIGINAL

Si usted usa Picato® 0.05% gel para tratamiento del cuello
Si más de la mitad del área de tratamiento está ubicado en la parte superior del cuello:
- Use Picato® 0.015% gel (cara y cuero cabelludo)

Si más de la mitad del área de tratamiento está ubicado en la parte superior del cuello:
- Use Picato® 0.05% gel (tronco y extremidades)

Sobredosificación
Lave el área con jabón y agua. Por favor contacte a su médico o farmacéutico si usted experimenta reacciones severas de la piel.

Para Argentina
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

5. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas lo padezcan.

Busque atención médica de inmediato si experimenta una reacción alérgica que puede incluir hinchazón de la boca, lengua o garganta al usar este medicamento. Este efecto adverso es poco frecuente.

Después de usar este medicamento, es probable que la zona de la piel donde se lo aplica se enrojezca, se descame y se formen costras. Las respuestas cutáneas locales son transitorias y ocurren típicamente dentro del día 1 del inicio del tratamiento y pueden alcanzar su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento. Las respuestas cutáneas locales se resuelven normalmente dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Efectos Adversos Muy frecuentes pueden afectar más de 1 en 10 pacientes en el sitio de aplicación:
Pústulas.
Erosión.
Vesículas.
Hinchazón.
Exfoliación.
Costras.
Eritema.
Dolor (incluyendo ardor en el sitio de aplicación).

Efectos Adversos Frecuentes pueden afectar hasta 1 en 10 pacientes
Dolor de cabeza.
Edema del párpado.
Edema periorbital.

Farm. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TÉCNICO
MSC. Nº 15.450
APODERADO LEGAL

Prurito en el sitio de aplicación.
Irritación en el sitio de aplicación.

Efectos adversos Pocos frecuentes pueden afectar hasta 1 en 100 pacientes
Dolor ocular.
Secreción en el sitio de aplicación.
Parestesia en el sitio de aplicación.
Cambio en el color de la piel (cambio de pigmentación).
Úlcera en el sitio de aplicación.
Lesión o irritación en la superficie del ojo (córnea, conjuntiva) seguido de una exposición accidental.

Efectos adversos Raros, pueden afectar hasta 1 en 1000 pacientes
- Cicatriz.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre alguno de los efectos adversos descriptos, comuníqueselo a su médico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

6. Condiciones de almacenamiento.
Picato® 0.015 % gel requiere ser almacenado en refrigeración, entre los 2 °C y los 8 °C. No congele el producto.
Debe mantener el **Picato® 0.015% gel** en su caja y perfectamente cerrado en su envase original.
Consérvese el tubo bien cerrado.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Caducidad: 2 años

Elaborado en:
LEO Laboratories Limited, 285 Cashel Road, Crumlin, Dublín 12, Irlanda

Información solo para Argentina:
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.146
Dirección Técnica: Juan A. Zubiaga, Farmacéutico.
Importado por: Laboratorios Andrómaco S.A.I.C.I. Av. Ingeniero Huergo 1145, C1107ADL
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

FARM. JUAN A. ZUBIAGA
DIRECTOR TECNICO
Matr. N° 13.450
APODERADO LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43490944-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Septiembre de 2018

Referencia: Info. pacientes PICATO 0,015% EX-2018-41347926

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:05:20 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.05 09:05:21 -03'00'