FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imunocare 50 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de crema contiene 50 mg de imiquimod. Cada sobre contiene 12,5 mg de imiquimod en 250 mg de crema.

Excipientes con efecto conocido (por sobre de crema):
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218) 0,5 mg
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216) 0,05 mg
Alcohol cetílico 5,50 mg
Alcohol estearílico 7,75 mg
Alcohol bencílico 5,00 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema
Crema ligera de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imiquimod crema está indicado para el tratamiento tópico de:
• Verrugas genitales y perianales externas (condiloma acuminado) en adultos.
• Pequeños carcinomas basocelulares superficiales (CBCs) en adultos.
• Queratósis actínicas clínicamente típicas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas (QA) de la cara y cuero cabelludo en pacientes adultos inmunocompetentes, cuando el tamaño y el número de lesiones limita la eficacia y/o aceptación de la crioterapia y otras opciones de tratamiento tópico están contraindicadas o son menos apropiadas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento con la crema de imiquimod son distintas para cada indicación.

Verrugas genitales externas en adultos:
La crema de imiquimod debe aplicarse tres veces a la semana (por ejemplo: lunes, miércoles y viernes o martes, jueves y sábado) antes de la hora habitual de dormir, y debe permanecer en la piel durante un periodo comprendido entre 6 y 10 horas. El tratamiento con la crema de imiquimod debe prolongarse hasta la desaparición de las verrugas genitales o perianales visibles o durante un máximo de 16 semanas por cada episodio de verrugas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para la cantidad a aplicar ver 4.2. Forma de administración.

Carcinoma basocelular superficial en adultos:
Aplique la crema de imiquimod durante 6 semanas, 5 veces a la semana (por ejemplo: de lunes a viernes), antes de la hora habitual de dormir, y deje actuar sobre la piel unas 8 horas aproximadamente.
Para la cantidad a aplicar ver 4.2. Forma de administración.

Queratosis actínica en adultos:
El tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico. La crema de imiquimod debe aplicarse tres veces por semana (por ejemplo: lunes, miércoles y viernes) durante cuatro semanas antes de la hora habitual de dormir y dejar en la piel durante aproximadamente 8 horas. Debe aplicarse la cantidad de crema suficiente para cubrir la zona de tratamiento. Después de cuatro semanas sin tratamiento se debe valorar la eliminación de las lesiones de queratosis actínica. Si cualquiera de las lesiones persistiese, el tratamiento debe repetirse durante otras cuatro semanas.

La dosis máxima recomendada es de un sobre. La duración máxima de tratamiento recomendada es de 8 semanas.

Se debe considerar una interrupción del tratamiento si se producen reacciones inflamatorias locales intensas (ver sección 4.4) o si se observa infección en lugar de tratamiento. En este último caso, deben tomarse las medidas apropiadas. Cada periodo de tratamiento no debe prolongarse más de cuatro semanas aunque hubiese dosis olvidadas o periodos de descanso.

Si la lesión(es) tratada(s) muestra una respuesta inadecuada tras el examen de seguimiento después de 4-8 semanas del segundo tratamiento, debe utilizarse un tratamiento diferente (ver sección 4.4).

Información aplicable a todas las indicaciones:
Si se omite una dosis, el paciente debe aplicar la crema tan pronto como lo recuerde y después debe continuar con el régimen habitual. Sin embargo, no se debe aplicar la crema más de una vez al día.

Población pediátrica
No está recomendado para uso en población pediátrica. No se dispone de datos sobre el uso de imiquimod en niños y adolescentes en las indicaciones aprobadas.

Imunocare no debe usarse en niños con moluscum contagiosum debido a la ausencia de eficacia en esta indicación (ver sección 5.1).

Forma de administración
Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Verrugas genitales externas:
La crema de imiquimod debe aplicarse en una capa fina y luego debe extenderse sobre el área limpia de la verruga hasta que la crema desaparezca. Aplicar únicamente en las zonas afectadas y evitar las superficies internas. Este producto debe aplicarse antes de las horas habituales de dormir. Las horas siguientes a la aplicación (de 6 a 10 horas) no hay que ducharse ni bañarse. Después de este plazo, es indispensable eliminar la crema con jabón suave y agua. La aplicación de un exceso de crema o el contacto prolongado con la piel puede dar como resultado una reacción grave en el lugar de aplicación (ver los apartados 4.4, 4.8 y 4.9). Un sobre de un solo uso es suficiente para cubrir un área verrugosa de 20 cm^2. Los sobres no se deben volver a utilizar una vez abiertos. Lávese las manos cuidadosamente antes y después de la aplicación de la crema.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los hombres no circuncidados que se traten verrugas situadas debajo del prepucio deberán retraer éste y lavarse la zona todos los días (ver la sección 4.4).

Carcinoma basocelular superficial:
Antes de aplicar la crema de imiquimod, el paciente debe lavarse la zona de tratamiento con jabón suave y agua y secarla bien. Debe aplicarse suficiente cantidad de crema para cubrir la zona de tratamiento, incluyendo un centímetro de piel alrededor del tumor. La crema debe extenderse sobre la zona de tratamiento hasta que ésta desaparezca. La crema debe aplicarse antes de las horas habituales de dormir y debe permanecer en la piel unas 8 horas aproximadamente. Durante este periodo no hay que ducharse ni bañarse. Después de este plazo, es indispensable que se elimine la crema de imiquimod con jabón suave y agua.

Los sobres no se deben volver a utilizar una vez abiertos. Las manos deben lavarse cuidadosamente antes y después de la aplicación de la crema.

La respuesta del tumor tratado con la crema de imiquimod debe evaluarse 12 semanas después del final del tratamiento. Si el tumor no responde adecuadamente al tratamiento, debe aplicarse una terapia distinta (ver la sección 4.4).

Se puede hacer un periodo de descanso de varios días si la reacción cutánea local a la crema de imiquimod le causa excesivas molestias al paciente (ver la sección 4.4) o si se observa alguna infección en la zona de tratamiento. En este último caso, deben adoptarse otras medidas adecuadas.

Queratosis actínica:
Antes de aplicar la crema de imiquimod los pacientes deben lavar la zona a tratar con jabón suave y agua y secar meticulosamente. Se debe aplicar la cantidad de crema suficiente para cubrir toda la zona de tratamiento. La crema debe extenderse hasta que se absorba. La crema debe aplicarse al acostarse y debe permanecer en la piel durante aproximadamente 8 horas. Durante este periodo debe evitar la ducha o el baño. Después de este periodo es indispensable que la crema de imiquimod se elimine con jabón suave y agua. Los sobres no se deben reutilizar una vez abiertos. Los pacientes deben lavarse las manos cuidadosamente antes y después de la aplicación de la crema.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Verrugas genitales externas, carcinoma basocelular superficial y queratosis actínica:
Evite el contacto con ojos, labios y fosas nasales.

Imiquimod puede agravar los procesos inflamatorios de la piel.

Imiquimod crema debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones autoinmunes (ver sección 4.5).

Debe valorarse el beneficio que aporta el tratamiento con imiquimod en estos pacientes teniendo en cuenta el riesgo asociado a un posible empeoramiento de sus condiciones autoinmunes.

Imiquimod crema debe utilizarse con precaución en pacientes con órganos trasplantados (ver sección 4.5).

Debe valorarse el beneficio que aporta el tratamiento con imiquimod en estos pacientes teniendo en cuenta el riesgo asociado a la posibilidad de rechazo al órgano o de enfermedad de injerto contra huésped.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se recomienda la utilización de la crema de imiquimod hasta que la piel se haya recuperado de cualquier tratamiento previo quirúrgico o con fármacos. La aplicación sobre la piel dañada puede producir un aumento de la absorción sistémica de imiquimod, con un mayor riesgo de efectos adversos (ver sección 4.8 y 4.9).

No se recomienda usar un vendaje oclusivo cuando se aplica crema de imiquimod.

Raramente se pueden producir reacciones inflamatorias locales intensas, incluyendo supuración o erosión de la piel, tras pocas aplicaciones de imiquimod crema. Las reacciones inflamatorias locales pueden acompañarse, o incluso precederse, de signos sistémicos similares a los de la gripe y síntomas que incluyan malestar, fiebre, náuseas, mialgias y rigidez. En estos casos debe considerarse la interrupción de la dosis.

Imiquimod debe usarse con precaución en pacientes con reserva hematológica reducida (ver sección 4.8d).

Verrugas genitales externas:
Es escasa la experiencia del uso de la crema de imiquimod en el tratamiento de varones que presentan verrugas en la zona del prepucio. Los datos de seguridad en hombres no circuncidados tratados con la crema de imiquimod tres veces a la semana y sometidos a una higiene diaria de la zona del prepucio corresponden a menos de 100 pacientes. En otros ensayos, en los que no se hizo seguimiento de la higiene diaria del prepucio, hubo dos casos de fimosis grave y otro de estenosis que provocó la circuncisión. En consecuencia, el tratamiento en esta población de pacientes sólo se recomienda en hombres que pueden cumplir con una rutina diaria de higiene del prepucio o estén dispuestos a seguirla. Los signos precoces de estenosis pueden incluir reacciones cutáneas locales (erosión, ulceración, edema, endurecimiento) o mayor dificultad para retraer el prepucio. Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse el tratamiento de inmediato.

Según el conocimiento actual, no se recomienda el tratamiento de las verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales. La terapia con crema de imiquimod no debe realizarse sobre tejidos que presenten irritaciones o úlceras abiertas, por lo que debe esperarse hasta que dicha zona haya sanado.

Son frecuentes las reacciones cutáneas locales, tales como eritema, erosión, excoriación, formación de escamas y edema. Se han descrito también otras reacciones locales, como por ejemplo induración, ulceración y formación de costras o vesículas. Si se produce una reacción cutánea intolerable, debe eliminarse la crema lavando la zona con un jabón suave y agua. El tratamiento con crema de imiquimod podrá reanudarse una vez que disminuya la reacción cutánea.

El riesgo de reacciones cutáneas locales graves puede aumentar cuando imiquimod se usa a dosis mayores a las recomendadas (ver apartado 4.2). Sin embargo, en los pacientes que han utilizado imiquimod siguiendo las instrucciones, han sido poco frecuentes los casos en que se han observado reacciones locales graves que requirieron tratamiento o causaron una inhabilitación temporal. Cuando esas reacciones se han producido en el meato uretral, algunas mujeres han experimentado dificultades para orinar y algunas veces necesitaron sondaje de urgencia y tratamiento del área afectada.

No existe experiencia clínica respecto al uso de crema de imiquimod inmediatamente después de la aplicación de otros fármacos de aplicación cutánea para el tratamiento de las verrugas perianales o genitales externas. La crema de imiquimod debe eliminarse de la piel antes de mantener relaciones sexuales. Esta crema puede debilitar los preservativos y diafragmas, por lo que no se recomienda el uso simultáneo con crema de imiquimod. En tales casos deberá considerarse el uso de otro tipo de anticonceptivos.

En pacientes inmunocomprometidos, se desaconseja repetir el tratamiento con crema de imiquimod.

Aunque algunos datos han indicado un aumento de la frecuencia en la reducción de verrugas en pacientes VIH positivos, no se ha demostrado que la crema de imiquimod sea tan eficaz con respecto a la eliminación de verrugas en este grupo de pacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Carcinoma basocelular superficial:
Imiquimod no se ha evaluado en el tratamiento del carcinoma basocelular situado a una distancia de menos de 1 cm de los párpados, la nariz, los labios y la línea del cuero cabelludo.

Durante la terapia y hasta la curación, la piel afectada es probable que presente una apariencia notablemente distinta a la de la piel normal. Las reacciones cutáneas locales son habituales, pero su intensidad suele disminuir durante la terapia o puede remitir tras el fin de la terapia con la crema de imiquimod. Existe una relación entre la tasa de desaparición completa y la intensidad de las reacciones cutáneas locales (por ejemplo, eritema). Estas reacciones cutáneas locales pueden estar relacionadas con la estimulación de la respuesta inmunitaria local. Si las molestias del paciente o la gravedad de la reacción cutánea local así lo exigen, puede hacerse un periodo de descanso de varios días. El tratamiento con la crema de imiquimod podrá reanudarse una vez que la reacción cutánea haya disminuido.

Los resultados clínicos de la terapia se pueden evaluar tras la regeneración de la piel tratada aproximadamente 12 semanas después del final del tratamiento.

Al no disponer actualmente de datos sobre las tasas de eliminación por encima de 36 meses una vez finalizado el tratamiento, se debe considerar otras modalidades terapéuticas más adecuadas para el CBCs.

No existe experiencia clínica en el uso de la crema de imiquimod en pacientes inmunocomprometidos.
No existe experiencia clínica en pacientes con CBCs recurrentes y tratados con anterioridad, por lo que no se recomienda el uso para tumores previamente tratados.

Los datos de un ensayo clínico abierto indican que los tumores de gran tamaño (>7,25 cm^2) son menos probables a responder a la terapia con imiquimod.

La zona de la superficie tratada debe protegerse de la exposición al sol. **No debe exponerse a la luz solar la zona tratada con Imiquimod, (aun estando nublado), ni a los rayos U.V.A.**

Queratosis actínicas
Las lesiones clínicamente atípicas de QA o de las que puedan sospecharse neoplasias, se deben biopsiar para determinar el tratamiento adecuado.

No se ha evaluado Imiquimod para el tratamiento de la queratosis actínica de los párpados, la cara interna de las fosas nasales o de los oídos, ni de la zona del labio por dentro del borde bermellón.

Hay datos muy limitados de la utilización de imiquimod en el tratamiento de la queratosis actínica en localizaciones anatómicas diferentes a la cara y el cuero cabelludo. Los datos disponibles sobre la queratosis actínica de los antebrazos y las manos no muestran eficacia en esta indicación por lo que no se recomienda su utilización en estos casos.

Imiquimod no está recomendado en el tratamiento de las lesiones de QA con hiperqueratosis o hipertrofia destacadas, como las que se ven en los cuernos cutáneos.

Es probable que la piel afectada tenga un aspecto diferente respecto a la piel normal durante el tratamiento y hasta su curación.

Las reacciones cutáneas locales son frecuentes, pero generalmente estas reacciones disminuyen de intensidad durante el tratamiento o desaparecen tras finalizar el tratamiento con crema de imiquimod. Hay una relación entre la tasa de desaparición completa y la intensidad de las reacciones cutáneas locales (por ejemplo, eritema). Estas reacciones cutáneas locales pueden estar relacionadas con la estimulación de la respuesta inmunitaria local. Puede establecerse un periodo de reposo de varios días si es necesario por las molestias de los pacientes o por la intensidad de la reacción cutánea local. El tratamiento con la crema de imiquimod puede reiniciarse después de que se haya reducido la reacción cutánea.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ningún periodo de tratamiento debe prolongarse durante más de 4 semanas debido a dosis omitidas o a periodos de reposo.

La evolución clínica del tratamiento se puede determinar después de la regeneración de la piel tratada, aproximadamente 4-8 semanas después del final del tratamiento.

No hay experiencia clínica de la utilización de la crema de imiquimod en pacientes inmunocomprometidos.

No se dispone de datos sobre el re-tratamiento de queratosis actínicas que hayan desaparecido después de uno o dos ciclos de tratamiento y que posteriormente vuelvan a aparecer por lo que no se recomienda su utilización en estos casos.

Los datos obtenidos en un ensayo clínico abierto sugieren que los pacientes con más de 8 lesiones de QA mostraban una tasa de desaparición completa menor que aquellos que presentaban menos de 8 lesiones.

La zona de la superficie tratada debe protegerse de la exposición al sol. **No debe exponerse a la luz solar la zona tratada con Imiquimod, (aun estando nublado), ni a los rayos U.V.A.**

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico y también puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216).
Este medicamento contiene 5mg de alcohol bencilico en cada gramo. El alcohol bencilico puede provocar reacciones alérgicas.
El alcohol bencílico puede provocar irritación local moderada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Esto incluye estudios con fármacos inmunosupresores.
Las interacciones con fármacos sistémicos deben ser limitadas debido a la mínima absorción percutánea de la crema de imiquimod.

Debido a sus propiedades inmunoestimulantes, la crema de imiquimod debe usarse con precaución en pacientes que estén recibiendo medicación inmunosupresiva (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de imiquimod en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso en mujeres embarazadas.

Lactancia
Dado que no se han detectado niveles cuantificables (>5ng/ml) de imiquimod en plasma después de dosis tópicas únicas y múltiples, no se puede dar un consejo específico sobre su uso en madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Según las reacciones adversas descritas en el apartado 4.8 es improbable que el tratamiento tenga algún efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción general:

Verrugas genitales externas:
En los ensayos pivotales en los que se aplicó la crema tres veces por semana, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes que se consideraban probables o posiblemente relacionadas con el tratamiento con crema de imiquimod eran reacciones cutáneas en la zona local de aplicación de tratamiento de verrugas (33,7% de los pacientes tratados con imiquimod). Asimismo, se observaron algunas reacciones sistémicas adversas, tales como cefaleas (3,7%), síntomas gripales (l,l%) y mialgias (l,5%).

Más adelante se notifican las reacciones adversas observadas en 2292 pacientes tratados con crema de imiquimod en ensayos clínicos abiertos y controlados con placebo. Se considera que estas reacciones adversas tienen, al menos posiblemente, una relación causal con el tratamiento con imiquimod.

Carcinoma basocelular superficial:
En los ensayos en los que se aplicó la crema 5 veces por semana, el 58% de los pacientes sufrió al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos que se consideran probable o posiblemente relacionadas con la crema de imiquimod son trastornos cutáneos en la zona local de aplicación, con una frecuencia del 28,1%. Asimismo, se observaron algunas reacciones sistémicas adversas, tales como dolor de espalda (1,1%) y síntomas gripales (0,5%), en los pacientes tratados con crema de imiquimod.

Más adelante se notifican las reacciones adversas observadas en 185 pacientes tratados con crema de imiquimod en estudios clínicos de fase IIIcontrolados con placebo sobre el carcinoma basocelular superficial. Se considera que estas reacciones adversas tienen, al menos posiblemente, una relación causal con el tratamiento con imiquimod.

Queratosis actínica:
En los ensayos clínicos pivotales, en los que se administró imiquimod 3 veces a la semana hasta 2 ciclos de 4 semanas cada uno, el 56% de los pacientes sufrió al menos una reacción adversa. La reacción adversa más frecuente en los ensayos, considerada como probable o posiblemente relacionada con la crema de imiquimod, fue reacción en la zona de aplicación (22% de los pacientes tratados con imiquimod). Asimismo, se notificaron algunas reacciones adversas sistémicas incluyendo mialgia (2%), en los pacientes tratados con crema de imiquimod.

A continuación se presentan las reacciones adversas notificadas por 252 pacientes con queratosis actínica tratados con crema de imiquimod en estudios de fase III controlados con vehículo. Se considera que al menos existe una posible relación causal entre estas reacciones adversas y el tratamiento con imiquimod.

b) Tabla de las reacciones adversas:
La frecuencia se describe en términos de Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a <l/10) y Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <l/100). En esta tabla no se incluyen las reacciones adversas con frecuencias inferiores notificadas en los ensayos clínicos.

	Verrugas genitales externas (3 veces/semana, 16 semanas) N= 22 92	**Carcinoma basocelular superficial (5 veces/sema n a, 6 semanas) N = 185**	**Queratosis actínica (3 veces/semana, 4 u 8 semanas) N = 252**
Infecciones e infestaciones:			
Infección	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Pústulas		Frecuentes	Poco frecuentes
Herpes simple	Poco frecuentes		
Candidiasis genital	Poco frecuentes		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vaginitis	Poco frecuentes		
Infección bacteriana	Poco frecuentes		
Infección fúngica	Poco frecuentes		
Infección del tracto respiratorio superior	Poco frecuentes		
Vulvitis	Poco frecuentes		
Rinitis			Poco frecuentes
Gripe			Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:			
Linfadenopatía	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:			
Anorexia	Poco frecuentes		Frecuentes
Trastornos psiquiátricos:			
Insomnio	Poco frecuentes		
Depresión	Poco frecuentes		Poco frecuentes
Irritabilidad		Poco frecuentes	
Trastornos del sistema nervioso:			
Cefalea	Frecuentes		Frecuentes
Parestesia	Poco frecuentes		
Vértigo	Poco frecuentes		
Migraña	Poco frecuentes		
Somnolencia	Poco frecuentes		
Trastornos oculares			
Irritación conjuntival			Poco frecuentes
Edema palpebral			Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto:			
Tinnitus	Poco frecuentes		
Trastornos vasculares:			
Rubor	Poco frecuentes		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:			
Faringitis	Poco frecuentes		
Rinitis	Poco frecuentes		
Congestión nasal			Poco frecuentes
Dolor faringolaríngeo			Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales:			
Náuseas	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Dolor abdominal	Poco frecuentes		
Diarrea	Poco frecuentes		Poco frecuentes
Vómitos	Poco frecuentes		
Trastorno rectal	Poco frecuentes		
Tenesmo rectal	Poco frecuentes		
Boca seca		Poco frecuentes	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:			
Prurito	Poco frecuentes		
Dermatitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	
Foliculitis	Poco frecuentes		
Erupción eritematosa	Poco frecuentes		
Eczema	Poco frecuentes		
Erupción	Poco frecuentes		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aumento de la sudoración	Poco frecuentes		
Urticaria	Poco frecuentes		
Queratosis actínica			Poco frecuentes
Eritema			Poco frecuentes
Edema facial			Poco frecuentes
Ulcera cutánea			Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:			
Mialgia	Frecuentes		Frecuentes
Artralgia	Poco frecuentes		Frecuentes
Dolor de espalda	Poco frecuentes	Frecuentes	
Dolor en extremidad			Poco frecuentes
Trastornos renales v urinarios:			
Disuria	Poco frecuentes		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:			
Dolor genital masculino	Poco frecuentes		
Trastorno peneano	Poco frecuentes		
Dispareunia	Poco frecuentes		
Disfunción eréctil	Poco frecuentes		
Prolapso uterovaginal	Poco frecuentes		
Dolor vaginal	Poco frecuentes		
Vaginitis atrófica	Poco frecuentes		
Trastorno vulvar	Poco frecuentes		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:			
Prurito en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor en el lugar de aplicación	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Quemazón en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Irritación en el lugar de aplicación	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Pápulas en el lugar de aplicación		Frecuentes	Poco frecuentes
Parestesia en el lugar de aplicación		Frecuentes	Poco frecuentes
Erupción en el lugar de aplicación		Frecuentes	
Fatiga	Frecuentes		Frecuentes
Pirexia	Poco frecuentes		Poco frecuentes
Síntomas gripales	Poco frecuentes	Poco frecuentes	
Dolor	Poco frecuentes		
Astenia	Poco frecuentes		Poco frecuentes
Malestar general	Poco frecuentes		
Rigidez	Poco frecuentes		Poco frecuentes
Dermatitis en el lugar de aplicación			Poco frecuentes
Secreción en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hiperestesia en el lugar de aplicación			Poco frecuentes
Eritema en el lugar de aplicación		Frecuentes	Frecuentes
Reacción en el lugar de aplicación			Frecuentes
Hemorragia en el lugar de aplicación		Frecuentes	Poco frecuentes
Inflamación en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	
Edema en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Formación de escamas en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Cicatriz en el lugar de aplicación			Poco frecuentes
Piel agrietada en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vesículas en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hinchazón en el lugar de aplicación		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Ulcera en el lugar de aplicación			Poco frecuentes
Calor en el lugar de aplicación			Poco frecuentes
Molestia			Poco frecuentes
Inflamación			Poco frecuentes
Letargo		Poco frecuentes	

c) Reacciones adversas frecuentes:

Verrugas genitales externas:

Se pidió a los investigadores de los ensayos controlados con placebo que evaluasen los síntomas clínicos establecidos por el protocolo (reacciones cutáneas). Estas evaluaciones de los síntomas clínicos establecidos por el protocolo indican que, en estos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se aplicó crema de imiquimod tres veces a la semana, se observaron con frecuencia reacciones cutáneas locales, como eritema (61%), erosión (30%), excoriación/descamación/rascado (23%) y edema (14%) (ver sección 4.4). Las reacciones cutáneas locales, como el eritema, probablemente sean una extensión de los efectos farmacológicos de la crema de imiquimod.

Asimismo, en los ensayos controlados con placebo también se notificaron reacciones cutáneas en áreas alejadas de la verruga, sobre todo eritema (44%). Estas reacciones se produjeron en zonas en las cuales no existían verrugas que probablemente habían estado en contacto con la crema. La mayoría de las reacciones cutáneas eran leves o moderadas en lo que a su gravedad se refiere, y remitieron al cabo de dos semanas de interrupción del tratamiento. No obstante, en algunos casos estas reacciones fueron graves y necesitaron tratamiento o causaron inhabilitación. En casos muy excepcionales, las reacciones graves en el meato uretral han dado como resultado disuria en mujeres (ver la sección 4.4).

Carcinoma basocelular superficial:

Se pidió a los investigadores de los ensayos controlados con placebo que evaluasen los síntomas clínicos establecidos por el protocolo (reacciones cutáneas). Esta evaluación de los síntomas clínicos establecidos por el protocolo indican que, en estos estudios en los que se aplicó crema de imiquimod 5 veces a la semana, se observó con mucha frecuencia eritema grave (31%), erosiones graves (13%) y formación grave de escamas y costras (19%). Las reacciones cutáneas locales, como el eritema, probablemente sean una extensión de los efectos farmacológicos de la crema de imiquimod.

Se han notificado infecciones cutáneas durante el tratamiento con imiquimod. Aunque no han dado lugar a secuelas importantes, siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de infección en la piel agrietada.

Queratosis actínica

En los ensayos clínicos con administración de la crema de imiquimod 3 veces por semana durante periodos de 4 u 8 semanas, las reacciones que se produjeron con más frecuencia en el lugar de aplicación fueron prurito en la zona tratada (14%) y quemazón en la zona tratada (5%). Fueron muy frecuentes el eritema intenso (24%) y la formación grave de escamas y costras (20%). Las reacciones cutáneas locales, como el eritema, probablemente sean una extensión de los efectos farmacológicos de la crema de imiquimod. Ver la información sobre los periodos de reposo en las secciones 4.2 y 4.4.

Se han notificado infecciones cutáneas durante el tratamiento con imiquimod. Aunque no se han producido secuelas graves, siempre se debe considerar la posibilidad de infección en la piel agrietada.

d) Reacciones adversas aplicables a todas las indicaciones :

Se han recibido algunos informes sobre la aparición de hipopigmentación e hiperpigmentación localizada tras la administración de imiquimod en crema. La información recopilada durante el seguimiento sugiere que estos cambios de color podrían ser permanentes en algunos pacientes. En un estudio de seguimiento realizado en 162 pacientes, durante cinco años después de haber recibido tratamiento para la CBCs, se observó una ligera hipopigmentación en el 37% de los pacientes y una moderada hipopigmentación en el 6% de los pacientes. El 56% de los pacientes no han presentado hipopigmentación; no se ha notificado hiperpigmentación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ensayos clínicos que investigan la utilización de imiquimod en el tratamiento de la queratosis actínica han detectado una frecuencia de alopecia en el lugar de tratamiento o en la zona circundante del 0,4% (5/1214). Se han recibido informes post-comercialización de sospecha de alopecia producida durante el tratamiento del CBC y de las VGE.

En los ensayos clínicos se han observado reducciones de los niveles de hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y plaquetas. Estas reducciones no se consideran clínicamente significativas en los pacientes con reserva hematológica normal. En los ensayos clínicos no se han estudiado pacientes con reserva hematológica reducida. En la experiencia post-comercialización se han notificado reducciones de los parámetros hematológicos que han precisado una intervención clínica. En informes post-comercialización se ha notificado un aumento de los enzimas hepáticos.

Se han recibido escasos informes sobre exacerbación de condiciones autoinmunes.
En los ensayos clínicos se han notificado casos raros de reacciones cutáneas en lugares alejados de la zona de aplicación, incluyendo eritema multiforme. Las reacciones graves en la piel notificadas durante la experiencia post-comercialización fueron eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y lupus eritematoso.

Población pediátrica
Se han llevado a cabo estudios clínicos controlados con Imiquimod en pacientes pediátricos (ver sección 4.2 y 5.1). No hubo evidencia de reacciones sistémicas. Las reacciones en el lugar de la aplicación ocurrieron más frecuentemente después de la utilización de imiquimod que tras la aplicación del control, sin embargo, la incidencia y la intensidad de estas reacciones no fueron diferentes de las observadas en las indicaciones registradas en adultos. No hubo evidencia de reacciones adversas graves causadas por imiquimod en pacientes pediátricos.

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

4.9. Sobredosis

Cuando se aplica como uso cutáneo la sobredosificación sistémica con crema de imiquimod es muy improbable, debido principalmente a la mínima absorción percutánea de la crema. Los ensayos con conejos ponen de manifiesto que una dosis dérmica superior a 5 g/kg es letal. La sobredosificación dérmica persistente de crema de imiquimod podría dar como resultado reacciones cutáneas locales graves.

Si se produce una ingestión accidental del medicamento, se pueden producir náuseas, emesis, cefaleas, mialgias y fiebre después de una sola dosis de 200 mg de imiquimod, que corresponde al contenido de unos 16 sobres. La reacción adversa de mayor gravedad clínica descrita tras dosis orales múltiples ≥ 200 mg fue la hipotensión, que se resolvió tras fluidoterapia oral o intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quimioterapia para uso tópico, Código ATC: D06BB10

Mecanismo de acción
Imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria. Los estudios de unión saturable sugieren que existe un receptor de membrana para imiquimod en las células inmunes sensibles. Imiquimod no tiene una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

actividad antivírica directa. En modelos animales, imiquimod resulta eficaz contra las infecciones víricas y actúa como agente antitumoral, principalmente por la inducción de interferón alfa y otras citoquinas. También se ha demostrado en ensayos clínicos la inducción del interferón alfa y de otras citoquinas después de la aplicación de crema de imiquimod en el tejido genital con verrugas. En un estudio farmacocinético se ha observado un incremento de los niveles sistémicos de interferón alfa y otras citoquinas tras la aplicación tópica de imiquimod.

En un estudio farmacocinético se ha observado un incremento de los niveles sistémicos de interferón alfa y otras citoquinas tras la aplicación tópica de imiquimod.

Eficacia clínica y seguridad

Verrugas genitales externas:
Los resultados de 3 estudios pivotales de eficacia en fase III, medida mediante tasa de desaparición total de las verrugas tratadas, mostraron que el tratamiento con imiquimod durante 16 semanas era significativamente más eficaz que el tratamiento con placebo.

En 119 mujeres tratadas con imiquimod, la tasa de desaparición total combinada fue del 60% en comparación con el 20% en las 105 pacientes tratadas con placebo (95% CI para la tasa de diferencia: 20% a 61%, p<0,001). En aquellos pacientes tratados con imiquimod que alcanzaron la tasa de desaparición total de sus verrugas, el tiempo medio de desaparición total fue de 8 semanas.

En 157 hombres tratados con imiquimod, la tasa de desaparición total combinada fue del 23% en comparación con el 5% en los 161 pacientes tratados con placebo (IC 95% para la tasa de diferencia: 3% a 36%, p<0,001). En aquellos pacientes tratados con imiquimod que alcanzaron la tasa de desaparición total de sus verrugas, el tiempo medio de desaparición total fue de 12 semanas.

Carcinoma basocelular superficial:
Se estudió la eficacia de imiquimod aplicado 5 veces por semana a lo largo de 6 semanas en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. Los tumores tratados fueron confirmados histológicamente como carcinomas basocelulares superficiales primarios individuales con un tamaño mínimo de 0,5 cm^2 y un diámetro máximo de 2 cm, quedando excluidos los tumores localizados a menos de 1 cm de los ojos, la nariz, la boca, las orejas y la línea del cuero cabelludo.

En un análisis conjunto de ambos ensayos, la tasa de desaparición histológica comprobada fue del 82% (152/185) de los pacientes. Cuando se incluyó también una evaluación clínica, la tasa de desaparición se consiguió en un 75% (139/185) de los pacientes. Estos resultados fueron estadísticamente significativos (p<0,001) en comparación con el grupo de placebo, 3% (6/179) y 2% (3/179) respectivamente. Se puso de manifiesto una importante relación entre la intensidad de las reacciones cutáneas locales (por ejemplo, eritema) observadas durante el periodo de tratamiento y la tasa de desaparición completa del carcinoma basocelular.

Los datos al cabo de cinco años de un estudio abierto no controlado a largo plazo indican que el 77,9% de los pacientes [IC 95% (71,9%; 83,8%)] que recibieron tratamiento inicialmente estaban clínicamente libres de enfermedad y se mantuvieron libres de enfermedad durante 60 meses.

Queratosis actínica:
La eficacia de imiquimod aplicado 3 veces a la semana durante uno o dos ciclos de 4 semanas, separados por un periodo sin tratamiento de 4 semanas, se ha estudiado en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con vehículo. Los pacientes presentaban lesiones de QA típicas en clínica, visibles, discretas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas con una zona de tratamiento contigua de 25 cm^2 en el cuero cabelludo parcialmente sin pelo o en la cara. Se trataron 4-8 lesiones de QA. La tasa de desaparición completa (imiquimod menos placebo) para los ensayos combinados fue del 46,1% (IC 39,0%; 53,1%).

Los datos a un año de dos estudios observacionales combinados indicaron una tasa de recurrencia del 27% (35/128 pacientes) en aquellos pacientes que llegaron a estar totalmente curados tras uno o dos ciclos de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento. La tasa de recurrencia para lesiones individuales fue de 5,6% (41/737). Las tasas de recurrencias correspondientes al vehículo fueron del 47% (8/17 pacientes) y 7,5% (6/80 lesiones). La tasa de progresión a carcinoma de células escamosas (CCS) fue del 1,6% (2/128 pacientes).

No hay datos de tasas de recurrencias ni progresión después de 1 año.

Población pediátrica
Las verrugas genitales, queratosis actínica y carcinomas basocelulares superficiales, patologías en las que Imunocare tiene indicación aprobada, no se observan generalmente en niños y por tanto no se han estudiado.

Imunocare ha sido evaluado en cuatro ensayos aleatorizados doble-ciego, controlado con placebo, en niños con edades comprendidas entre 2 y 15 años con moluscum contagiosum (imiquimod n= 576, placebo n = 313). Estos ensayos clínicos no demostraron la eficacia de imiquimod en ninguna de las pautas de dosificación estudiadas. (3 veces por semana durante $\leq$16 semanas y 7 veces por semana durante $\leq$8 semanas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Verrugas genitales externas, carcinoma basocelular superficial y queratosis actínica:

Menos del 0,9% de una sola dosis aplicada por vía tópica de imiquimod radiomarcado se absorbió a través de la piel en seres humanos. La pequeña cantidad de medicamento que pasó a la circulación sistémica se excretó con rapidez por vía urinaria y fecal en una proporción media de 3 a 1 aproximadamente. No se detectaron niveles cuantificables (>5 ng/ml) del medicamento en el suero después de la dosificación tópica única o múltiple.

La exposición sistémica (penetración percutánea) se calculó a partir de la recuperación de carbono 14 procedente del [^{14}C] imiquimod en orina y heces.
Se observó una absorción sistémica mínima de la crema de imiquimod 5% a través de la piel en 58 pacientes con queratosis actínica con una dosis de 3 veces por semana durante 16 semanas. El grado de absorción percutánea no varió significativamente entre la primera y la última dosis de este estudio. Las concentraciones máximas del medicamento en el suero al final de la semana 16 se observaron entre las 9 y las 12 horas y fueron de 0,1, 0,2 y 1,6 ng/ml en las aplicaciones sobre la cara (12,5 mg, 1 sobre de un solo uso), el cuero cabelludo (25 mg, 2 sobres) y las manos/brazos (75 mg, 6 sobres) respectivamente. La zona de la superficie de aplicación no se controló en los grupos del cuero cabelludo y las manos/brazos. No se observó la proporcionalidad de las dosis. Se calculó una semivida aproximada 10 veces superior a la semivida de 2 horas observada tras la aplicación subcutánea en un estudio previo, lo que sugiere una retención prolongada del medicamento en la piel. La recuperación urinaria fue inferior al 0,6% de la dosis aplicada en la semana 16 en estos pacientes.

Población pediátrica
Las propiedades farmacocinéticas de imiquimod tras la aplicación tópica única y múltiple se investigaron en pacientes pediátricos con moluscum contagiosum (MC). Los datos de exposición sistémica demostraron que el grado de absorción de imiquimod después de la aplicación tópica en piel con lesiones de MC de pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 6 y 12 años, fue bajo y comparable al observado en adultos sanos y adultos con queratosis actínica o carcinomas basocelulares superficiales. La absorción en pacientes más jóvenes con edades entre 2 y 5 años, en base a los valores de C_{max}fue mayor comparado con adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, mutagénesis y teratogénesis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un ensayo sobre toxicidad dérmica que se realizó durante cuatro meses con ratas, se observó un descenso significativo del peso corporal, así como un aumento del peso del bazo de 0,5 y 2,5 mg/kg; no se observaron efectos similares en un estudio dérmico de cuatro meses realizado con ratones. Se detectaron irritaciones dérmicas locales en ambas especies, sobre todo en los casos donde se administraron dosis elevadas.

Un ensayo llevado a cabo durante 2 años sobre la acción cancerígena en ratones mediante la administración dérmica de tres días por semana, no indujo la aparición de tumores en la zona de aplicación. Sin embargo, la incidencia de tumores hepatocelulares entre los animales tratados fue mayor que entre los testigos. No se conoce el mecanismo que provoca esto, pero como Imiquimod posee una baja absorción en la piel humana y carece de poder mutágeno, cualquier riesgo a causa de la exposición sistémica será probablemente bajo en el ser humano. Más aún, no se observaron tumores en ninguna localización en un estudio sobre la acción cancerígena oral llevado a cabo en ratas durante 2 años.

La crema de imiquimod fue evaluada en un bioensayo sobre la fotocarcinogénesis en ratones albinos sin pelo expuestos a una radiación solar ultravioleta (RUV) simulada. Se administró la crema de imiquimod en los animales tres veces por semana y recibieron radiación 5 días por semana durante 40 semanas. Se mantuvo a los ratones 12 semanas más hasta alcanzar un total de 52 semanas. Los tumores se produjeron antes y en mayor número en el grupo de ratones que había recibido la crema de placebo en comparación con el grupo de control con baja RUV. La relevancia de este dato para el hombre se desconoce. La administración tópica de cualquier dosis de crema de imiquimod no produjo ninguna mejora de los tumores en comparación con el grupo de la crema de placebo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido isosteárico
Alcohol bencílico
Alcohol cetílico
Alcohol estearílico
Vaselina blanca
Polisorbato 60
Monoestearato de sorbitano
Glicerol
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
Goma xantana
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 12 o 24 sobres de 4 capas laminadas (PET/ALU/PET/LDPE) de un solo uso, conteniendo 250 mg de crema.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A.
Barrio Solía 30
La Concha de Villaescusa
39690 Cantabria (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.406

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

Enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

enero 2024
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios