

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imikeraderm 50 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 12,5 mg de imiquimod en 250 mg de crema (5%)
100 mg de crema contienen 5 mg de imiquimod.

Excipientes con efecto conocido:

Parahidroxibenzoato de metilo (E 218) 2,0 mg/g crema
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216) 0,2 mg/g crema
Alcohol cetílico 22,0 mg/g crema
Alcohol estearílico 31,0 mg/g crema
Alcohol bencílico 20,0 mg/g crema
Butilhidroxitolueno (E321) 0,0015 mg/g crema

Cada sobre contiene 5 mg de alcohol bencílico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Imikeraderm 50 mg/g crema es una crema homogénea blanca a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imiquimod crema está indicado para el tratamiento tópico de:

- Queratosis 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

El tratamiento debe ser iniciado y monitorizado 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 QA. Si cualquiera de las lesiones persiste, el tratamiento se debe repetir durante otras cuatro semanas.

La dosis máxima recomendada es de un sobre.

Se debe considerar una interrupción del tratamiento si se producen reacciones inflamatorias locales intensas (ver sección 4.4) o si se observa infección en el lugar de tratamiento. En este último caso, deben tomarse las medidas apropiadas. Cada periodo de tratamiento no se debe prolongar más de

cuatro semanas aunque hubiese dosis olvidadas o periodos de descanso.

Si la zona tratada no muestra una eliminación completa en un examen de seguimiento, aproximadamente ocho semanas después de las últimas cuatro semanas de tratamiento, se puede considerar un tratamiento adicional de otras cuatro semanas con imiquimod crema.

Se recomienda un tratamiento diferente si la(s) lesión(es) tratada(s) muestra(n) una respuesta insuficiente a imiquimod crema.

Las lesiones de queratosis actínicas que se han eliminado después de uno o dos ciclos de tratamiento, y que a posteriori reaparecen, se pueden volver a tratar con uno o dos ciclos más de imiquimod crema, después de una pausa de tratamiento de al menos 12 semanas (ver sección 5.1).

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

Forma de administración

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 ésta desaparezca. La crema se debe aplicar al acostarse y debe permanecer en la piel durante aproximadamente 8 horas. Durante este periodo se 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. Las manos deben lavarse 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

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.

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 secciones 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 se pueden acompañar, e incluso precederse, de signos sistémicos similares a los de la gripe y síntomas que incluyen malestar, fiebre, náuseas, mialgias y rigidez. En estos casos se debe considerar la interrupción de la dosis.

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

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.

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.

La información sobre el tratamiento adicional de las lesiones de queratosis actínica que han desaparecido después de uno o dos ciclos de tratamiento, y que a posteriori se repiten, aparece en las secciones 4.2 y 5.1.

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 superficie de piel tratada debe protegerse de la exposición solar.

Imikeraderm 50 mg/g crema contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo (E218 y E216) los cuales pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Imikeraderm 50 mg/g crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico los cuales pueden provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).

Imikeraderm 50 mg/g crema contiene alcohol bencílico que puede provocar reacciones alérgicas e irritación local moderada.

Imikeraderm 50 mg/g crema contiene butilhidroxitolueno (E321) que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

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). Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas.

Lactancia

Dado que no se han detectado niveles cuantificables (>5 ng/ml) de imiquimod en suero 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

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

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción general:

Queratosis actínica

En los ensayos clínicos pivotaes, 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 ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En esta tabla no se incluyen las reacciones adversas con frecuencias inferiores notificadas en los ensayos clínicos.

Infecciones e infestaciones:	
Infección	Poco frecuentes
Pústulas	Poco frecuentes
Rinitis	Poco frecuentes
Gripe	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Linfadenopatía	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Anorexia	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos:	
Depresión	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso:	
Cefalea	Frecuentes
Trastornos oculares	
Irritación conjuntival	Poco frecuentes
Edema palpebral	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Congestión nasal	Poco frecuentes
Dolor faringolaríngeo	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales:	
Náuseas	Frecuentes
Diarrea	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	
Queratosis actínica	Poco frecuentes
Eritema	Poco frecuentes
Edema facial	Poco frecuentes
Úlcera cutánea	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Mialgia	Frecuentes
Artralgia	Frecuentes
Dolor en extremidad	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Prurito en el lugar de aplicación	Muy frecuentes
Dolor en el lugar de aplicación	Frecuentes
Quemazón en el lugar de aplicación	Frecuentes
Irritación en el lugar de aplicación	Frecuentes
Eritema en el lugar de aplicación	Frecuentes
Reacción en el lugar de aplicación	Frecuentes
Hemorragia en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Pápulas en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Parestesia en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Fatiga	Frecuentes
Pirexia	Poco frecuentes
Astenia	Poco frecuentes
Rigidez	Poco frecuentes
Dermatitis en el lugar de aplicación	Poco frecuentes

Secreción en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Hiperestesia en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Edema en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Formación de escamas en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Cicatriz en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Hinchazón en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Úlcera en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Vesículas en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Calor en el lugar de aplicación	Poco frecuentes
Molestia	Poco frecuentes
Inflamación	Poco frecuentes

c) Reacciones adversas frecuentes:

En los ensayos clínicos con imiquimod, se administró 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 grave (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.

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.

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).

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 cutáneo.

d) Población pediátrica:

Se han llevado a cabo estudios clínicos controlados con imiquimod en pacientes pediátricos (ver secciones 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: <https://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, antiviral. Código ATC: D06BB10

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 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 citocinas.

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

Eficacia clínica:

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 placebo. Los pacientes presentaban lesiones de QA típicas en clínica, visibles, discretas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas con una zona de tratamiento contigua de 25 cm² 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 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).

Dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados y abiertos compararon los efectos a largo plazo de imiquimod con los de diclofenaco tópico en pacientes con queratosis actínica, con respecto al riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas *in situ* o invasivo (SCC). Los tratamientos se administraron como se recomienda oficialmente. Se podrían iniciar ciclos de tratamiento

adicionales, si en la zona tratada con queratosis actínica no se eliminaban las lesiones completamente. Todos los pacientes se valoraron hasta la retirada o hasta 3 años después de la aleatorización. Los resultados se obtuvieron a partir de un metanálisis de ambos ensayos.

Se incluyeron un total de 482 pacientes en los ensayos, de éstos 481 pacientes recibieron los tratamientos del ensayo, de estos 243 fueron tratados con imiquimod y 238 con diclofenaco tópico. La zona tratada con queratosis actínica estaba localizada en el cuero cabelludo o en la cara, con una zona contigua de unos 40 cm² para ambos grupos de tratamiento, los cuales presentaban al inicio un número medio de 7 lesiones clínicas de queratosis actínica típica. Hay experiencia clínica en 90 pacientes que recibieron 3 o más ciclos de tratamiento con imiquimod, 80 pacientes recibieron 5 o más ciclos de tratamiento con imiquimod durante el período de estudio de 3 años.

En cuanto a la variable principal, progresión histológica, se encontró que en total 13 de 242 pacientes (5,4%) del grupo de imiquimod y 26 de 237 pacientes (11,0%) del grupo de diclofenaco tuvieron una progresión histológica a SCC *in situ* o invasiva en los 3 años, una diferencia de -5,6% (IC del 95%: - 10,7% a -0,7%). Se vio que, 4 de 242 pacientes (1,7%) del grupo de imiquimod y 7 de 237 pacientes (3,0%) del grupo de diclofenaco, tuvieron una progresión histológica a SCC invasiva en el período de 3 años.

Un total de 126 de 242 pacientes tratados con imiquimod (52,1%) y 84 de 237 pacientes tratados con diclofenaco tópico (35,4%) mostraron una eliminación clínica completa de la zona tratada con QA a la semana 20 (es decir, alrededor 8 semanas después del final de la fase inicial del ciclo de tratamiento); una diferencia de 16,6% (IC del 95%: 7,7 a 25,1%). Se evaluó la reaparición de lesiones de QA en los pacientes con eliminación clínica completa de la zona de QA tratada. Un paciente se consideraba como recurrente en estos ensayos, si al menos se observaba una lesión de QA en una zona completamente limpia; por lo que una lesión recurrente podría ser una lesión que se produjo en el mismo lugar que una lesión previamente eliminada o que una lesión nuevamente identificada en cualquier zona con QA tratada. El riesgo de recurrencia de las lesiones de QA en la zona tratada fue de 39,7% (50 de 126 pacientes) hasta el mes 12 para los pacientes tratados con imiquimod comparado con el 50,0% (42 de 84 pacientes) de los pacientes tratados con diclofenaco tópico. Una diferencia de - 10,3% (IC del 95%: -23,6 a 3,3%); y 66,7% (84 de 126 pacientes) para el tratamiento con imiquimod y 73,8% (62 de 84 pacientes) para el diclofenaco tópico hasta el mes 36, con una diferencia de -7,1% (IC del 95%: -19,0 a 5,7%).

Un paciente con lesiones recurrentes de QA (como se definió anteriormente) en una zona completamente limpia, tendría una probabilidad del 80% de volver a eliminarse de forma completa tras un ciclo de tratamiento adicional de imiquimod comparado con una probabilidad del 50% para un tratamiento adicional con diclofenaco tópico.

Población pediátrica

La indicación aprobada de queratosis actínica no se observa generalmente en niños y por tanto no se ha estudiado. Imiquimod 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

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 [¹⁴C] 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 preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, mutagénesis y teratogénesis.

Toxicidad crónica/tolerabilidad local

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.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

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 en el grupo control. 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
Vaselina blanca (estabilizada con butilhidroxitolueno E321)
Alcohol cetílico
Alcohol estearílico
Polisorbato 60
Estearato de sorbitán tipo I
Glicerol
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
Goma de xantano
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Los sobres no se deben volver a utilizar una vez abiertos.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de 12 ó 24 sobres de poliéster/papel de aluminio 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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mibe Pharma España S.L.U.
C/Amaltea 9, 4ª planta, letra B,
28045, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88034

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

Agosto 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022

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/>).