

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aldara 5% crema

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

100 mg de crema contiene 5 mg de imiquimod

Excipientes con efecto conocido:

Hidroxibenzoato de metilo (E 218) 2,0 mg/g crema

Hidroxibenzoato 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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Crema

Crema blanca a ligeramente amarilla.

## **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
- 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

La frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento con la crema de imiquimod es distinta 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 período comprendido entre 6 y 10 horas. Este tratamiento debe prolongarse hasta la desaparición de las verrugas genitales o perianales visibles o durante un máximo de 16 semanas por cada episodio de verrugas.

Para la cantidad a aplicar ver sección 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 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 Aldara.

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

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 Aldara crema, después de una pausa de tratamiento de al menos 12 semanas (ver sección 5.1).

### 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.

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

### Forma de administración

### 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 las secciones 4.4, 4.8 y 4.9). Un sobre de un solo uso es suficiente para cubrir un área verrugosa de 20 cm<sup>2</sup>. Los sobres no se deben volver a utilizar una vez abiertos. Lávese las manos

cuidadosamente antes y después de la aplicación de la crema.

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 con jabón suave y agua.

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

La respuesta del tumor tratado con imiquimod crema 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 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**

#### Verrugas genitales externas, carcinoma basocelular superficial y queratosis actínicas:

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.

Los excipientes hidroxibenzoato de metilo (E 218) e hidroxibenzoato de propilo (E 216) pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). El alcohol cetílico y alcohol estearílico pueden producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto). El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas e irritación local moderada.

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 4.8d).

#### 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 sección 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.

#### 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.

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 ( $>7,25 \text{ cm}^2$ ) son menos probables a responder a la terapia con imiquimod.

La zona de la superficie tratada debe protegerse de la exposición al sol.

#### Queratosis actínica

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.

#### **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 la 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 Aldara crema sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### a) Descripción general:

##### Verrugas genitales externas:

En los ensayos pivotaes en los que se aplicó la crema tres veces por semana, las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes que se consideraban probable 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 (1,1%) y

mialgias (1,5%).

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 III controlados 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 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.

|  | <u><b>Verrugas<br/>genitales<br/>externas (3<br/>veces/semana, 16<br/>semanas)<br/>N = 2292</b></u> | <u><b>Carcinoma<br/>basocelular<br/>superficial (5<br/>veces/semana,<br/>6 semanas)<br/>N = 185</b></u> | <u><b>Queratosis<br/>actínica (3<br/>veces/semana,<br/>4 u 8 semanas)<br/>N = 252</b></u> |
|--|---|---|---|
| <u><b>Infecciones e infestaciones:</b></u> |   |   |   |
| Infección                                  | Frecuentes  | Frecuentes  | Poco frecuentes   |
| Pústulas                                   |   | Frecuentes  | Poco frecuentes   |
| Herpes simple                              | Poco frecuentes   |   |   |
| Candidiasis genital                        | Poco frecuentes   |   |   |
| 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   |



|  |                 |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</u></b>     |                 |                 |                 |
| Linfadenopatía   | Poco frecuentes | Frecuentes      | Poco frecuentes |
| <b><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</u></b>        |                 |                 |                 |
| Anorexia   | Poco frecuentes |                 | Frecuentes      |
| <b><u>Trastornos psiquiátricos:</u></b>                            |                 |                 |                 |
| Insomnio   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Depresión  | Poco frecuentes |                 | Poco frecuentes |
| Irritabilidad  |                 | Poco frecuentes |                 |
| <b><u>Trastornos del sistema nervioso:</u></b>                     |                 |                 |                 |
| Cefalea  | Frecuentes      |                 | Frecuentes      |
| Parestesia   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Vértigo  | Poco frecuentes |                 |                 |
| Migraña  | Poco frecuentes |                 |                 |
| Somnolencia  | Poco frecuentes |                 |                 |
| <b><u>Trastornos oculares</u></b>                                  |                 |                 |                 |
| Irritación conjuntival   |                 |                 | Poco frecuentes |
| Edema palpebral  |                 |                 | Poco frecuentes |
| <b><u>Trastornos del oído y del laberinto:</u></b>                 |                 |                 |                 |
| Tinnitus   | Poco frecuentes |                 |                 |
| <b><u>Trastornos vasculares:</u></b>                               |                 |                 |                 |
| Rubor  | Poco frecuentes |                 |                 |
| <b><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</u></b> |                 |                 |                 |
| Faringitis   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Rinitis  | Poco frecuentes |                 |                 |
| Congestión nasal   |                 |                 | Poco frecuentes |
| Dolor faringolaríngeo  |                 |                 | Poco frecuentes |
| <b><u>Trastornos gastrointestinales:</u></b>                       |                 |                 |                 |
| 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 |                 |
| <b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</u></b>       |                 |                 |                 |
| Prurito  | Poco frecuentes |                 |                 |
| Dermatitis   | Poco frecuentes | Poco frecuentes |                 |
| Foliculitis  | Poco frecuentes |                 |                 |
| Erupción eritematosa   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Eczema   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Erupción   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Aumento de la sudoración   | Poco frecuentes |                 |                 |
| Urticaria  | Poco frecuentes |                 |                 |
| Queratosis actínica  |                 |                 | Poco frecuentes |
| Eritema  |                 |                 | Poco frecuentes |
| Edema facial   |                 |                 | Poco frecuentes |
| Úlcera cutánea   |                 |                 | Poco frecuentes |

|  |                 |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</u></b>            |                 |                 |                 |
| Mialgia  | Frecuentes      |                 | Frecuentes      |
| Artralgia  | Poco frecuentes |                 | Frecuentes      |
| Dolor de espalda   | Poco frecuentes | Frecuentes      |                 |
| Dolor en extremidad  |                 |                 | Poco frecuentes |
| <b><u>Trastornos renales y urinarios:</u></b>                                    |                 |                 |                 |
| Disuria  | Poco frecuentes |                 |                 |
| <b><u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</u></b>                   |                 |                 |                 |
| 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 |                 |                 |
| <b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u></b> |                 |                 |                 |
| 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 |                 |
| Vesículas en el lugar de aplicación  |                 | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Hinchazón en el lugar de aplicación  |                 | Poco            | Poco frecuentes |

|                                  |  |                 |                 |
|----------------------------------|--|-----------------|-----------------|
|                                  |  | frecuentes      |                 |
| Úlcera 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 evaluaran 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 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 sección 4.4).

Carcinoma basocelular superficial:

Se pidió a los investigadores de los ensayos controlados con placebo que evaluaran los síntomas clínicos establecidos por el protocolo (reacciones cutáneas). Esta evaluación de los síntomas clínicos establecidos por el protocolo indica 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 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 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.

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 en 162 pacientes, realizado 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.

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 postcomercialización 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 cutáneo.

#### e) 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.**

### **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  $\geq 200$  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. También se ha demostrado en ensayos clínicos la inducción del interferón alfa y de otras citocinas 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 citocinas tras la aplicación tópica de imiquimod.

#### Verrugas genitales externas

##### Eficacia clínica:

Los resultados de 3 estudios pivotaes 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 (95%CI 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:

##### Eficacia clínica:

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<sup>2</sup> 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 al 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:

##### 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 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<sup>2</sup> 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 cm<sup>2</sup> 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

Las indicaciones aprobadas, verrugas genitales, queratosis actínica y carcinomas basocelulares superficiales, no se observan generalmente en niños y por tanto no se han estudiado.

Aldara crema 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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  $C_{\text{max}}$ , 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.

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  
Estearato de sorbitano  
Glicerol  
Hidroxibenzoato de metilo (E 218)  
Hidroxibenzoato de propilo (E 216)  
Goma de xantano  
Agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 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 o 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**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart



Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/080/001-002

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

Fecha de la primera autorización: 18/09/1998

Fecha de la última renovación: 03/09/2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quarter</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de una nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aldara 5% crema  
imiquimod

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido isosteárico, alcohol bencílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, vaselina blanca, polisorbato 60, estearato de sorbitano, glicerol, hidroxibenzoato de metilo (E 218), hidroxibenzoato de propilo (E 216), goma de xantano, agua purificada.

Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema  
12 sobres. Cada sobre contiene 250 mg de crema.  
24 sobres. Cada sobre contiene 250 mg de crema.

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Uso cutáneo.

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

De un solo uso. Deseche la crema que quede en el sobre tras el uso.

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/080/001 – 12 sobres  
EU/1/98/080/002 – 24 sobres

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Aldara

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TEXTO EN EL SOBRE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Aldara 5% crema  
imiquimod  
Uso cutáneo.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

250 mg de crema

**6. OTROS**



## **B. PROSPECTO**

**Prospecto: información para el usuario**  
**Aldara 5% crema**  
**imiquimod**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Aldara crema y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Aldara crema
3. Cómo usar Aldara crema
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aldara crema
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Aldara crema y para qué se utiliza**

Aldara crema está indicado para tres enfermedades distintas. Su médico puede prescribirle Aldara crema para el tratamiento de:

- Verrugas (condilomas acuminados) en la superficie de los genitales (órganos sexuales) y alrededor del ano (conducto posterior).
- Carcinoma basocelular superficial.  
Ésta es una forma común de cáncer de piel de crecimiento lento y que es muy poco probable que se extienda a otras partes del cuerpo. Suele aparecer en personas mayores y de mediana edad, especialmente en las de piel clara debido a una excesiva exposición al sol. Si no se trata, el carcinoma basocelular puede provocar desfiguración, especialmente en el rostro, por lo que es fundamental la detección precoz y el tratamiento.
- Queratosis actínica  
La queratosis actínica consiste en zonas ásperas de la piel que se encuentran en personas que se han expuesto a mucha luz solar durante su vida. Algunas son pieles coloreadas, otras son grisáceas, rosas, rojas o marrones. Pueden ser lisas y escamosas, o abultadas, duras y verrugosas. Aldara debe ser utilizada exclusivamente para queratosis actínicas lisas en cara y cuero cabelludo de pacientes con sistema inmune sano cuando su doctor decida que Aldara es el tratamiento más apropiado.

Aldara crema ayuda al propio sistema inmunitario del cuerpo para producir sustancias naturales que ayudan a combatir su carcinoma basocelular, la queratosis actínica o el virus que ha provocado la aparición de la verruga.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Aldara crema**

**No use Aldara crema**

- si es alérgico a imiquimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Aldara crema.

- Si ha usado antes Aldara crema u otros preparados similares, debe consultar a su médico antes de iniciar este tratamiento.
- Si padece trastornos autoinmunes.
- Si ha tenido un trasplante de órgano
- No debe usar Aldara crema hasta que la zona a tratar se haya curado después de un tratamiento farmacológico o quirúrgico anterior.
- Evite el contacto con los ojos, labios y fosas nasales. En caso de contacto accidental, retirar la crema lavando con agua.
- No aplique la crema internamente.
- No debe utilizar más crema de la que su doctor le aconseje.
- No cubra la zona tratada con vendas u otros apósitos después de aplicar Aldara crema.
- Si en el área tratada se producen demasiadas molestias, debe eliminarse la crema con un jabón suave y agua. Tan pronto como se haya resuelto el problema, puede volver a aplicar la crema.
- Coméntele a su médico si sufre alteraciones en el recuento sanguíneo.

Debido al modo de acción de Aldara, existe la posibilidad de que la crema agrave la inflamación existente en la zona de tratamiento.

- Si le están tratando verrugas genitales, siga estas precauciones adicionales:

Los varones con verrugas bajo el prepucio deben empujar hacia atrás la piel del prepucio todos los días y lavarse por debajo. Si no se hace un lavado diario del prepucio es más probable que se produzcan signos de tirantez, hinchazón y descamación de la piel, y como resultado que se produzcan más dificultades para retirar hacia atrás el prepucio. Si se producen estos síntomas, interrumpa el tratamiento inmediatamente y póngase en contacto con su médico.

Si tiene úlceras abiertas: no empiece a utilizar Aldara crema hasta que las úlceras hayan sanado por completo.

Si tiene verrugas internas: no utilice Aldara crema en la uretra (el orificio a través del que pasa la orina), en la vagina (canal del parto), el cuello uterino (órgano femenino interno) ni en ninguna zona del interior del ano (recto).

No debe usar esta medicación durante más de un ciclo de tratamiento si tiene problemas del sistema inmune, tanto si es debido a una enfermedad como a medicamentos que esté tomando. Si piensa que éste pueda ser su caso, consulte con su médico.

Si está infectado por VIH (SIDA) debe informar a su médico, ya que no está demostrado que el tratamiento con Aldara crema sea igual de eficaz en estos pacientes.

Si decide mantener relaciones sexuales mientras todavía tenga las verrugas, aplique Aldara después, nunca antes, del acto sexual. Aldara crema puede debilitar los preservativos y los diafragmas, por lo que la crema no debe dejarse puesta durante la actividad sexual. Recuerde que Aldara crema no protege de la transmisión del VIH ni de otras enfermedades de transmisión sexual a otras personas.

- Si le están tratando de carcinoma basocelular o queratosis actínica siga estas precauciones adicionales:

No debe utilizar lámparas solares ni aparatos de bronceado y evite la luz solar lo máximo posible durante el tratamiento con Aldara crema. Para salir de casa, utilice prendas protectoras y sombreros de ala ancha.

Durante el uso de Aldara crema y hasta la curación, es probable que la zona de tratamiento tenga un aspecto notablemente distinto al de la piel normal.

### **Niños y adolescentes**

No está recomendado para uso en niños y adolescentes.

### **Otros medicamentos y Aldara crema**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que

utilizar cualquier otro medicamento.

No se conocen medicamentos que sean incompatibles con Aldara crema.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Éste se encargará de evaluar los riesgos y beneficios de utilizar Aldara crema durante el embarazo. Los estudios en animales no indican que se produzcan efectos perjudiciales directos o indirectos durante el embarazo.

No dé el pecho a su bebé mientras esté utilizando Aldara crema, puesto que no se sabe si imiquimod se elimina por la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Aldara crema contiene hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol bencílico.**

Hidroxibenzoato de metilo (E 218) e hidroxibenzoato de propilo (E 216) pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Alcohol cetílico y alcohol estearílico pueden producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol bencílico en cada sobre. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas e irritación local moderada.

## **3. Cómo usar Aldara crema**

### **Niños y adolescentes:**

No está recomendado para uso en niños y adolescentes.

### **Adultos:**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Lávese las manos cuidadosamente antes y después de la aplicación de la crema. No cubra la zona tratada con vendas u otros vendajes después de que se haya aplicado Aldara crema.

Abra un nuevo sobre cada vez que aplique la crema. Deseche toda la crema que quede en el sobre después de su aplicación. No guarde el sobre abierto para utilizarlo otro día.

La frecuencia y la duración del tratamiento difieren en el caso de las verrugas genitales, el carcinoma basocelular y la queratosis actínica (consulte las instrucciones específicas para cada indicación).

### **Instrucciones de Aplicación de Aldara Crema**



### **• Si está siendo tratado de verrugas genitales:**

Instrucciones para la correcta utilización del medicamento: (Lu, Mi y Vi)

1. Antes de acostarse, lávese las manos y la zona de tratamiento con un jabón suave y agua. Seque bien.
2. Abra un sobre nuevo y deposite la crema en la punta de su dedo.
3. Aplique una capa fina de Aldara crema en una zona verrugosa limpia y seca y extiéndala suavemente por la piel hasta que la crema desaparezca.
4. Después de aplicar la crema, tire el sobre abierto y lávese las manos con agua y jabón.
5. Deje actuar la crema sobre las verrugas entre 6 y 10 horas. Durante este tiempo no se duche ni se bañe.
6. Después de 6-10 horas, lave la zona donde aplicó la crema con agua y un jabón suave.

Aplique Aldara 3 veces a la semana. Por ejemplo, aplique la crema los lunes, miércoles y viernes. Un sobre contiene cantidad de crema suficiente para cubrir un área verrugosa de 20 cm<sup>2</sup>.

Los hombres que se traten verrugas situadas debajo del prepucio deberán empujarlo hacia atrás y lavarse la zona todos los días (consulte la sección 2 “Advertencias y precauciones”).

Continúe utilizando Aldara crema tal como le hayan indicado hasta que sus verrugas hayan desaparecido completamente (la mitad de las mujeres a las que les desaparecen las verrugas, les sucede a las 8 semanas, la mitad de los hombres a los que les desaparecen las verrugas, les sucede a las 12 semanas, sin embargo, en algunos pacientes las verrugas pueden desaparecer hasta en 4 semanas).

No utilice Aldara crema durante más de 16 semanas para el tratamiento de cada episodio de verrugas.

Si estima que la acción de Aldara crema es demasiado fuerte o débil, coménteselo a su médico o farmacéutico.

- **Si está siendo tratado de carcinoma basocelular:**

Instrucciones para la correcta utilización del medicamento- (Lu, Ma, Mi, Ju y Vi)

1. Antes de acostarse, lávese las manos y la zona de tratamiento con jabón suave y agua. Seque bien.
2. Abra un sobre nuevo y deposite un poco de crema en la punta del dedo.
3. Aplique Aldara crema en la zona afectada y 1 cm más alrededor de la zona afectada (aproximadamente un dedo). Y extiéndala suavemente por la piel hasta que la crema desaparezca.
4. Después de aplicar la crema, tire el sobre abierto y lávese las manos con agua y jabón.
5. Deje actuar Aldara crema sobre la piel durante unas 8 horas. Durante este tiempo no se duche ni se bañe.
6. Después de unas 8 horas, lave la zona donde aplicó Aldara crema con jabón suave y agua.

Aplique la cantidad suficiente de Aldara crema para cubrir la zona de tratamiento y 1 cm adicional alrededor de la zona de tratamiento diariamente, durante 5 días consecutivos cada semana, durante 6 semanas. Por ejemplo, aplique la crema de lunes a viernes. No aplique la crema ni el sábado ni el domingo.

- **Si está siendo tratado de queratosis actínica:**

Instrucciones para la correcta utilización del medicamento: (Lu, Mi y Vi)

1. Antes de acostarse, lávese las manos y la zona de tratamiento con jabón suave y agua. Seque bien.
2. Abra un sobre nuevo y deposite un poco de crema en la punta del dedo.
3. Aplique Aldara crema a la zona afectada. Extiéndala suavemente por la zona hasta que la crema desaparezca.
4. Después de aplicar la crema, tire el sobre abierto y lávese las manos con agua y jabón.
5. Deje actuar Aldara crema sobre la piel durante unas 8 horas. Durante este tiempo no se duche ni se bañe.
6. Después de unas 8 horas, lave la zona donde aplicó Aldara crema con jabón suave y agua.

Aplique Aldara crema 3 veces a la semana. Por ejemplo, aplique la crema los lunes, miércoles y viernes. Un sobre contiene cantidad de crema suficiente para cubrir un área de 25 cm<sup>2</sup>.

Continúe el tratamiento durante 4 semanas. Cuatro semanas después de acabar el primer tratamiento, su médico evaluará su piel. Si no han desaparecido todas las lesiones pueden ser necesarias otras cuatro semanas de tratamiento.

#### **Si usa más Aldara crema de la que debe**

Elimine el sobrante con agua y un jabón suave. Cuando desaparezca la reacción cutánea puede proseguir el tratamiento.

En caso de ingestión accidental de Aldara crema, consulte a su médico.

#### **Si olvidó usar Aldara crema**

Si olvidó una dosis, aplique la crema tan pronto como sea posible y continúe la pauta habitual. No aplique la crema más de una vez al día.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Las frecuencias de los efectos adversos se definen como:

Efectos adversos muy frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes).

Efectos adversos frecuentes (observados en menos de 1 de cada 10 pacientes).

Efectos adversos poco frecuentes (observados en menos de 1 de cada 100 pacientes).

Efectos adversos raros (observados en menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

Efectos adversos muy raros (observados en menos de 1 de cada 10.000 pacientes).

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico o farmacéutico si no se siente bien durante la administración de Aldara crema.

Algunos pacientes han presentado cambios de coloración de la piel en la zona donde se aplicó Aldara. Aunque estos cambios tienden a mejorar con el tiempo, podrían ser permanentes en algunos pacientes. Si su piel presenta una reacción adversa al utilizar Aldara crema, interrumpa la aplicación de la crema, lave la zona con agua y un jabón suave y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

En algunos individuos se ha detectado una disminución en los recuentos sanguíneos. Una disminución en los recuentos sanguíneos puede hacerle más susceptible a las infecciones, producirle contusiones más fácilmente o causarle fatiga. Si nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Algunos pacientes que padecen trastornos autoinmunes pueden experimentar empeoramiento de su enfermedad. Consulte a su médico, si experimenta cualquier cambio durante el tratamiento con Aldara crema.

En raras ocasiones, se han producido reacciones dermatológicas graves. Interrumpa el tratamiento con Aldara y comuníquese a su médico inmediatamente si nota lesiones dérmicas o manchas en la piel que comienzan como pequeñas zonas rojas y evolucionan hasta parecer pequeñas dianas posiblemente con inflamación, fiebre, sensación de malestar general, problemas visuales, quemazón, ojos hinchados o doloridos y boca inflamada.

Un número reducido de pacientes ha experimentado pérdida de cabello en la zona tratada o en la zona que rodea a la misma.

#### **● Si está siendo tratado de verrugas genitales:**

Muchos de los efectos adversos de Aldara crema se deben a su acción local sobre la piel.

Los efectos **muy frecuentes** incluyen enrojecimiento (61% de los pacientes), descamación de la piel (30% de los pacientes), formación de escamas e hinchazón. También pueden producirse endurecimientos debajo de la piel, pequeñas úlceras abiertas, costras formadas durante la cicatrización o pequeñas ampollas debajo de la piel. También puede sentir picor (32% de los pacientes), sensación

de quemazón (26% de los pacientes) o dolor en las áreas donde aplica Aldara crema (8% de los pacientes). La mayor parte de estas reacciones cutáneas son moderadas y la piel vuelve a adquirir un aspecto normal en aproximadamente dos semanas después de terminar el tratamiento.

**Con frecuencia** algunos pacientes (4% o menos) han experimentado dolor de cabeza, **con poca frecuencia** fiebre, síntomas gripales, dolores articulares y musculares, prolapso uterino, dolor durante el coito en la mujer, dificultades para la erección, aumento de la sudoración, mareos, síntomas estomacales e intestinales, zumbido en los oídos, rubor, cansancio, vértigo, migraña, hormigueo, insomnio, depresión, pérdida del apetito, inflamación de las glándulas, infecciones bacterianas, virales y fúngicas (por ejemplo, úlceras frías), infección vaginal (incluida afta), tos y resfriados con dolor de garganta.

**Muy raramente** se han producido reacciones graves y dolorosas, particularmente cuando se ha utilizado más cantidad de crema de la recomendada. Reacciones cutáneas dolorosas en la abertura de la vagina han hecho en muy raras ocasiones que algunas mujeres tuvieran dificultad para orinar. Si esto le ocurre debe buscar asistencia médica de inmediato.

● Si le están tratando un carcinoma basocelular:

Muchos de los efectos adversos de Aldara crema se deben a la acción local sobre su piel. Las reacciones cutáneas locales pueden ser un signo de que el fármaco está actuando de la manera prevista.

**Con mucha frecuencia** la piel tratada puede presentar ligeros picores.

**Efectos frecuentes** son: hormigueo, pequeñas zonas inflamadas en la piel, dolor, quemazón, irritación, hemorragia, enrojecimiento o erupción. Si alguna reacción cutánea resulta demasiado molesta durante el tratamiento, consulte con su médico. Éste puede aconsejarle dejar de aplicarse Aldara crema durante unos días (es decir, un breve descanso del tratamiento). Si aparece pus u otro signo de infección, comuníquese a su médico. Aparte de las reacciones cutáneas, otros efectos habituales son inflamación de las glándulas y dolor de espalda.

**Con poca frecuencia** algunos pacientes experimentan alteraciones en el lugar de aplicación (secreción, inflamación, hinchazón, formación de escamas, piel agrietada, ampollas, dermatitis) o irritabilidad, mareos, boca seca, síntomas gripales y cansancio.

● Si le están tratando queratosis actínica

Muchos de los efectos adversos de Aldara crema se deben a la acción local sobre su piel. Las reacciones cutáneas locales pueden ser un signo de que el fármaco está actuando de la manera prevista.

**Con mucha frecuencia** la piel tratada puede presentar ligeros picores.

**Los efectos frecuentes** incluyen: dolor, quemazón, irritación, o enrojecimiento.

Si alguna reacción cutánea resulta demasiado molesta durante el tratamiento, consulte con su médico. Éste puede aconsejarle dejar de aplicarse Aldara crema durante unos días (es decir, un breve descanso del tratamiento).

Si aparece pus u otro signo de infección, comuníquese a su médico. Aparte de las reacciones cutáneas, otros efectos frecuentes son cefalea, anorexia, náuseas, dolor muscular y articular y cansancio.

**Con poca frecuencia** algunos pacientes experimentan alteraciones en el lugar de aplicación (hemorragia, inflamación, secreción, sensibilidad, hinchazón, pequeñas zonas inflamadas en la piel, hormigueo, formación de escamas, formación de cicatrices, ulceración o sensación de calor o molestia), o inflamación de la piel que recubre la nariz, obstrucción nasal, gripe o síntomas pseudogripales, depresión, irritación ocular, inflamación del párpado, dolor de garganta, diarrea,

queratosis actínica, enrojecimiento, hinchazón de la cara, úlceras, dolor en una extremidad, fiebre, debilidad o temblores.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Aldara crema**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta después de CAD.

Una vez abiertos los sobres no se deben volver a utilizar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Aldara crema**

- El principio activo es imiquimod. Cada sobre contiene 250 mg de crema (100 mg de crema contienen 5 mg de imiquimod).
- Los demás componentes son ácido isosteárico, alcohol bencílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, vaselina blanca, polisorbato 60, estearato de sorbitano, glicerol, hidroxibenzoato de metilo (E 218), hidroxibenzoato de propilo (E 216), goma de xantano y agua purificada (ver también sección 2 “Aldara crema contiene hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol bencílico”).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Cada sobre de Aldara 5% crema contiene 250 mg de una crema blanca o amarillenta.
- Cada envase contiene 12 o 24 sobres de poliéster/papel de aluminio de un solo uso. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

### **Responsable de la fabricación**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Alemania



Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

1138 Budapest

Váci út 150.

Tel: +36 1 465 2100

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21 22 01 74

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Nederland**

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Norge**

Viatis AS

Hagaløkkveien 26

1383 Asker

Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: +372 63 63 052

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Guglgasse 15

1110 Wien

Tel: + 43 (0)1 86 390 0

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 010 0002

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 546 6400

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.

Av. D. João II,

Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4

1990-095 Lisboa

Tel: +351 214 127 200

**France**

Viatis Santé

1 bis place de la Défense – Tour Trinity

92400 Courbevoie

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

**România**

BGP PRODUCTS SRL

Tel.: +40 372 579 000

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 2350 599

**Ireland**

Viatrix Limited Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatrix Italia  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrix SIA  
101 Mūkusalas str.  
Rīga LV-1004  
Tāl: +371 67616137

**Lietuva**

Viatrix UAB  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
+46 (0) 8 630 19 00

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

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