

# VIROSUPRIL

## IMIQUIMOD 5%

### Crema dérmica

Venta bajo receta - Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN:

Cada 100 g contiene:

Imiquimod 5 g; Ácido esteárico 5 g; Alcohol Cetílico 5 g; Vaselina 8 g; Polisorbato 80 8 g; Sorbitan Estearato 9 g; Glicerina 17 g; Alcohol Bencilico 2 g; Goma Xantana 1 g; Agua Purificada c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunomodulador - Citoquina - Código ATC D06BB10.

#### INDICACIONES:

Tratamiento tópico de la queratosis actínica típica (no hipertrófica, no hiperqueratósica) en la cara y cuero cabelludo de individuos adultos inmunocompetentes.

Tratamiento tópico del carcinoma basocelular superficial primario -confirmado por biopsia en adultos inmunocompetentes- de menos de 2 cm de diámetro y localizado en el tronco (excluyendo la piel del área anogenital), cuello o extremidades (excepto manos y pies); siempre que los métodos quirúrgicos se consideren poco apropiados y pueda asegurarse razonablemente el seguimiento y control del paciente durante su evolución.

Debe establecerse el diagnóstico histológico antes del tratamiento, ya que la seguridad y eficacia del Imiquimod ha sido establecida para otros tipos de carcinomas basocelulares (nodular, tipo morfea-fibrosante o esclerosante).

Tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (Condiloma acuminata), en pacientes mayores de 12 años.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

##### Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción antiviral del Imiquimod es desconocido, de todas formas sus efectos están relacionados con sus propiedades inmunomoduladoras. Aunque los estudios in vitro no mostraron actividad antiviral en cultivos celulares, el Imiquimod muestra efectos antivirales y antimorales in vivo, a través de la inducción de citoquinas y aumento de la actividad antiviral citolítica mediado por células. Imiquimod estimula la respuesta inmune innata, a través de la inducción de citoquinas y brazo celular de la inmunidad adquirida, a través de la inducción de a- interferón (IFN- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$  e interleukina-12. (J. Am. Acad. Dermatol. 2000 Jul; 43 (1 Pt 2): S6-11)

##### Farmacocinética:

Imiquimod ha mostrado una absorción sistémica mínima, en un estudio realizado con 58 pacientes con queratosis actínica, observados durante 16 semanas. Se realizaron mediciones de Imiquimod y sus metabolitos en suero y orina. La recuperación urinaria fue menor al 0.6% de la dosis aplicada, en todos los pacientes. Los niveles séricos fueron muy bajos, reflejando una mínima absorción dérmica que se incrementa con la dosis, si bien no en forma proporcional. Los niveles máximos al final de la dosificación, fueron de 0,1, 0,2 y 1,6 ng/ml para las aplicaciones en rostro, cuero cabelludo y brazos respectivamente. (Arch. Dermatol. Res. 2004, Jun; 296 (1):6-11)

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La frecuencia de aplicación de VIROSUPRIL es diferente para cada indicación.

##### Tratamiento tópico de queratosis actínica:

Se debe aplicar VIROSUPRIL crema 5% 2 veces por semana (Ej: lunes y jueves ó martes y viernes) durante 16 semanas, en la zona de tratamiento seleccionada, ya sea en la cara o en el cuero cabelludo (pero no en ambos al mismo tiempo). El área de tratamiento no debería ser mayor de un área única de aproximadamente 25 cm<sup>2</sup> (por ej: 5 x 5 cm). VIROSUPRIL crema 5% debería ser aplicado en la totalidad del área de

tratamiento (Por ej: la frente, el cuero cabelludo o una mejilla).

Antes de aplicar VIROSUPRIL se debe lavar la zona con jabón neutro y agua, y dejar secar el área completamente. Se debe aplicar VIROSUPRIL crema 5% antes de acostarse dejándola actuar sobre la piel aproximadamente 8 horas. Pasado el período de tratamiento se debe quitar la crema lavando el área tratada con jabón neutro y agua.

Se debe aplicar una capa fina sobre el área a tratar y frotar hasta que la crema ya no se vea. Debe evitarse el contacto con los ojos, labios, y orificios nasales.

El tratamiento debe continuarse por 16 semanas. Sin embargo, el período de tratamiento no debe extenderse más allá de las 16 semanas debido al olvido de dosis o períodos de descanso.

Es frecuente que se presenten reacciones cutáneas locales (eritema) en el sitio de aplicación de la crema (ver Modo de Uso).

Si la molestia del paciente o la severidad de la reacción así lo requieren, se puede descansar el área varios días y continuar el tratamiento una vez que haya cedido la reacción.

El médico deberá explicar detalladamente la técnica para la aplicación de la crema para maximizar el efecto del tratamiento. Se recomienda lavar las manos antes y después de aplicar la crema.

Las lesiones que no responden al tratamiento deberían ser cuidadosamente reevaluadas, y se deberían reconsiderar su manejo terapéutico.

##### Tratamiento tópico del carcinoma basocelular superficial:

VIROSUPRIL crema 5% debe aplicarse 5 veces por semana (Ej: lunes a viernes) durante un período de 6 semanas. El área de tratamiento debe incluir un margen de 1 cm de piel alrededor de la lesión.

Se recomienda lavar previamente el área a tratar con agua y jabón neutro, secando luego cuidadosamente. Aplicar una cantidad de crema suficiente para cubrir la zona a tratar y masajear hasta que la crema no sea visible. Debe evitarse el contacto de la crema con los ojos. Se recomienda aplicar VIROSUPRIL antes de acostarse y dejar actuar el producto aproximadamente 8 horas para luego quitar el remanente lavando la zona con agua y jabón neutro. Es aconsejable lavar las manos antes y después de aplicar la crema.

Las reacciones cutáneas locales son frecuentes. Si éstas son de tal intensidad que interfieren las actividades diarias del paciente o dificultan la prosecución del tratamiento, se puede suspender por algunos días la aplicación de la crema.

La resolución precoz de las lesiones no puede ser correctamente evaluada hasta la desaparición de la reacción cutánea local. Se recomienda realizar la primera visita de control a las 12 semanas de finalizado el tratamiento (a menos que ocurran complicaciones o reacciones locales que requieran una consulta previa). Si en ese momento se observa persistencia de la lesión, debe evaluarse la necesidad de realizar una biopsia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de repetir el curso de tratamiento con Imiquimod.

##### Tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (Condiloma acuminata):

VIROSUPRIL crema 5% debe aplicarse 3 veces por semana (ej: lunes, miércoles y viernes ó martes, jueves y sábados) antes de acostarse, dejándola en la piel de 6 a 10 horas. Se recomienda lavar las manos antes y después de aplicar la crema. Se debe aplicar una capa fina sobre la verruga y frotar hasta que la crema ya no se vea. No debe ocluir el sitio de aplicación. Pasado el período de tratamiento se debe quitar la crema lavando el área tratada con jabón neutro y agua. Se debe continuar el tratamiento con Imiquimod hasta que desaparezcan totalmente las verrugas genitales o perianales; o por un máximo de 16 semanas.

Es frecuente que se presenten reacciones cutáneas locales (eritema) en el sitio de aplicación de la crema. Si la molestia del paciente o la severidad de la reacción así lo requieren, se puede descansar el área varios días y continuar el tratamiento una vez que haya cedido la reacción. En el manejo de las reacciones cutáneas se pueden usar curaciones no oclusivas tales como gasa de algodón o ropa de algodón.

El médico deberá explicar detalladamente la técnica para la aplicación de la crema para maximizar el efecto del tratamiento.

agua ocho horas después de la aplicación.

La mayoría de los pacientes en tratamiento con Imiquimod crema 5% experimentan alguna reacción cutánea local. Las reacciones posibles incluyen enrojecimiento (eritema), hinchazón (edema), induración, erosiones, exudación, descamación, sequedad y formación de costras. Estas reacciones generalmente disminuyen o desaparecen al suspender el tratamiento. También puede presentarse picazón o sensación de quemazón en el sitio de aplicación. Si las reacciones locales son muy intensas, puede ser necesario realizar un período de descanso. Cuando la reacción haya pasado, el tratamiento puede reiniciarse si el médico lo autoriza.

Durante el tratamiento y hasta la curación, el área tratada puede aparecer claramente diferente de la piel normal.

Los pacientes deben evitar la exposición al sol y a toda otra radiación ultravioleta artificial (cama solar, lámpara solar) mientras utilicen Imiquimod.

El resultado clínico puede determinarse luego de la regeneración de la piel tratada, aproximadamente 12 semanas después del fin del tratamiento.

Los pacientes deben consultar al médico si presentan molestias locales de tal intensidad que interfieren con sus actividades diarias o dificultan la continuación del tratamiento.

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con Imiquimod crema sean controlados y reevaluados periódicamente.

##### Pacientes tratados por Verrugas Genitales:

El recomendable lavar el área de piel tratada con un jabón suave (neutro) y agua seis a diez horas después de la aplicación.

Es común experimentar alguna reacción cutánea local, que puede extenderse a la piel de alrededor de la lesión. Estas reacciones generalmente disminuyen o desaparecen al suspender el tratamiento. Las reacciones posibles incluyen enrojecimiento (eritema), hinchazón (edema), exorciaciones y descamación, en su mayoría de intensidad leve a moderada. Si las reacciones locales son muy intensas, debe consultarse rápidamente al médico y lavar la zona con jabón suave (neutro) y agua. Cuando la reacción haya pasado, el tratamiento puede reiniciarse si el médico lo autoriza.

No debe haber contacto sexual alguno (genital, anal u oral) mientras está aplicada la crema.

Debe evitarse la aplicación de VIROSUPRIL en la vagina. Debe tenerse especial precaución al aplicar la crema cerca de la entrada de la vagina, ya que las reacciones locales en estas zonas delicadas pueden producir dolor e hinchazón y podría dificultar el pasaje de la orina en la micción.

Los pacientes deben saber que pueden aparecer nuevas verrugas durante el tratamiento.

El efecto de VIROSUPRIL sobre el contagio de verrugas genitales o perianales es desconocido.

VIROSUPRIL puede debilitar los diafragmas vaginales y preservativos, por lo que no se recomienda su uso simultáneo.

##### Carcinogénesis, mutagénesis y daños en la fertilidad:

El Imiquimod fue negativo en los ocho ensayos que incluyen Test de Ames, linfoma de ratón, aberración cromosómica-celular (SHE), citogenética de la médula ósea de hámster y rata y test letal dominante en el ratón. La administración de dosis 8 veces superiores a las recomendadas para humanos, en base mg/m<sup>2</sup>, a ratas durante el apareamiento, gestación, parto y lactancia, demostró no afectar la reproducción. El Imiquimod aplicado en forma tópica, no fue carcinogénico en ratones.

##### Embarazo:

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios realizados en animales no siempre son predictivos de los efectos en humanos, no se recomienda el uso de Imiquimod en mujeres embarazadas.

##### Lactancia:

Debido a que se desconoce si el Imiquimod aplicado tópicamente se excreta por la leche materna, no se recomienda su aplicación en mujeres en período de lactancia.

##### Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia no se ha establecido en menores de 18 años.

#### REACCIONES ADVERSAS:

##### Verrugas Genitales (Condiloma acuminata):

Las reacciones adversas declaradas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados, publicados en el PDR, fueron las reacciones cutáneas locales y el sitio de aplicación. Algunos pacientes reportaron reacciones sistemáticas. Ambas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, aunque se han descrito reacciones severas. Estas reacciones fueron mas frecuentes y mas intensas con la aplicación diaria que con la aplicación de tres veces por semana. El 1,2% de los pacientes (4/427) interrumpieron el tratamiento debido a reacciones cutáneas locales o del lugar de aplicación. La tabla 1 muestra la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas locales durante los ensayos clínicos controlados, donde se aplicó Imiquimod crema 5% o vehículo, tres veces por semana.

También se describieron reacciones cutáneas lejanas al sitio de aplicación en pacientes varones y mujeres, tratados con Imiquimod crema 5%, tres veces por semana:

Mujeres: eritema (3%), ulceración (2%) y edema (1%).

Varones: erosión (2%) y eritema, edema (1%), induración (1%) y exorciación/formación de escamas (1%).

En la tabla 2 se indican las complicaciones posibles o probablemente relacionadas con el uso de Imiquimod crema 5%, que han sido reportadas en más del 5% de los pacientes.

Complicaciones posibles o probablemente relacionadas con el uso de Imiquimod crema 5%, que han sido reportadas en más del 1% de los pacientes:

Reacciones en el sitio de aplicación: ardor, hipopigmentación, irritación, prurito, erupción, dolor exquisito a la palpación, molestia, parestesias, sensibilidad.

Reacciones en lugar lejano: ardor, sangrado, prurito, dolor a la palpación, tiña crural. A nivel sistémico: fatiga, fiebre, síntomas de impregnación viral.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: cefalea. Trastornos del sistema gastrointestinal: diarrea. Trastornos del aparato locomotor: mialgia.

##### Queratosis Actínica:

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones cutáneas locales de eritema, exorciación, formación de escamas, sequedad y formación de costras.

##### Carcinoma basocelular:

En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron reacciones locales cutáneas y en el sitio de aplicación, tales como eritema, edema, induración, erosión, exorciación/formación de escamas, formación de costras, prurito y sensación de quemazón.

Tabla 1

	Leve / Moderada (%)				Severa (%)			
	Mujeres		Varones		Mujeres		Varones	
	Imiquimod	Vehículo	Imiquimod	Vehículo	Imiquimod	Vehículo	Imiquimod	Vehículo
	n=14	n=99	n=156	n=157	n=114	n=99	n=156	n=157
Eritema	65	21	58	22	4	0	4	0
Erosión	31	8	30	6	1	0	1	0
Exorciación/escamas	18	8	26	8	0	0	1	0
Edema	18	5	12	1	1	0	0	0
Induración	5	2	7	2	0	0	0	0
Ulceración	8	1	4	1	3	0	0	0
Formación de costras	4	0	13	3	0	0	0	0
Vesículas	3	0	2	0	0	0	0	0

#### CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con historial de reacciones de hipersensibilizada alguno de los componentes. Debería ser discontinuado de observarse hipersensibilidad a algunos de los componentes.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

No se ha estudiado el uso de Imiquimod en el tratamiento de las verrugas genitales internas, por lo cual no se debe usar para tratar verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso del Imiquimod crema 5% para el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales localizados en la cara, en el cuello y en el área anogenital.

Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia del Imiquimod crema 5% en pacientes con síndrome de nuevos basocelulares o xeroderma pigmentoso.

##### Generales:

No se ha establecido la seguridad de VIROSUPRIL crema en pacientes inmuno-comprometidos.

No se recomienda emplear VIROSUPRIL crema hasta que la piel genital-perianal haya cicatrizado de cualquier tratamiento previo, con drogas o quirúrgico. El Imiquimod puede exacerbar los trastornos inflamatorios de la piel. No se ha establecido la seguridad y eficacia del Imiquimod para el tratamiento repetido (en el mismo sitio) de queratosis actínica. Tampoco se ha establecido la seguridad de su uso en superficies mayores de 25 cm<sup>2</sup>. Debe evitarse la exposición a la luz solar o lámparas solares durante el tratamiento con VIROSUPRIL, por la posibilidad de una mayor susceptibilidad a las quemaduras solares. Los pacientes deben ser advertidos de utilizar vestimenta protectora (sombrero) adecuada.

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

##### General:

Este medicamento se debe usar como lo indique el médico. Es únicamente para uso externo. Debe evitarse su contacto con los ojos.

El área de tratamiento no debe vendarse, cubrirse ni envolverse de manera oclusiva.

Se han informado casos de cambios de coloración de la piel (decoloración o manchas oscuras) luego de la aplicación de Imiquimod: cambios que en algunos casos pueden ser permanentes.

##### Pacientes tratados por Queratosis actínica:

Es recomendable lavar el área de piel tratada con un jabón suave (neutro) y agua ocho horas después de la aplicación.

Es común experimentar alguna reacción cutánea local, que puede extenderse a la piel de alrededor de la lesión. Estas reacciones generalmente disminuyen o desaparecen al suspender el tratamiento. Las reacciones posibles incluyen enrojecimiento (eritema), hinchazón (edema), vesículas, erosiones, exudación, descamación, sequedad y formación de costras. En el caso de la Queratosis actínica, es más frecuente observar enrojecimiento, descamación, sequedad o formación de costras sobre las lesiones. También puede presentarse picazón o sensación de quemazón en el sitio de aplicación. Si las reacciones locales son muy intensas, puede ser necesario realizar un período de descanso. Cuando la reacción haya pasado, el tratamiento puede reiniciarse si el médico lo autoriza.

Debido a la reacción cutánea local, el área tratada puede aparecer claramente diferente de la piel normal, durante el tratamiento y hasta la curación. La piel circundante puede también verse afectada, pero en menor medida.

Debe evitarse el contacto de la crema con ojos, labios y orificios nasales.

Se recomienda el uso de pantalla solar. Los pacientes deben evitar la exposición al sol y a toda radicación, ultravioleta artificial (crema solar, lámpara solar) mientras utilicen Imiquimod.

Durante el tratamiento pueden volverse visibles otras lesiones de queratosis actínicas existentes en el área tratada.

El período de tratamiento no debe superar las 16 semanas de duración.

##### Pacientes tratados por Carcinoma Basocelular Superficial:

Es recomendable lavar el área de piel tratada con un jabón suave (neutro) y

Tabla 2

	Trastorno en el lugar de aplicación (%)			
	Mujeres		Varones	
	Imiquimod	Vehículo	Imiquimod	Vehículo
	n=117	n=103	n=156	n=158
Prurito	32	20	22	10
Ardor	26	12	9	5
Dolor	8	2	2	1
Molestia	3	0	0	1
Infección fúngica/reacciones sistémicas	11	3	2	1
Cefalea	4	3	5	2
Síntomas tipo impregnación viral	3	2	1	0
Mialgias	1	0	1	1

#### SOBREDOSIFICACIÓN:

Es poco probable que se produzca una sobredosis de imiquimod crema 5% debido a que la absorción percutánea es mínima.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde: (011) 4300-2115/4362-6063

Hospital de Pediatría Sor María Ludovico: (0221) 451-5555

#### PRESENTACIÓN:

1 pomo conteniendo 5 g

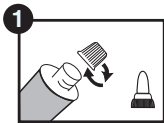
#### CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, CERRADO, A TEMPERATURA AMBIENTE, NO MAYOR DE 30°C.

#### MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

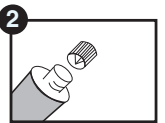
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 54.832

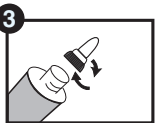
Fecha de última revisión: 16/12/08



1 Retire la tapa provista con el envase original (pomo).



2 Utilice la tapa provista con el envase original (pomo) para perforar el pomo y descartarlo.



3 Enrosque la tapa aplicadora adjunta que permitirá la correcta dosificación del producto.



Laboratorios RAYMOS SACI

Cuba 2760 - Buenos Aires

Director Técnico: Carlos A. González - Farmacéutico

## VIROSUPRIL® 3.75

## IMIQUIMOD 3.75 %

### Crema dérmica

Venta bajo receta - Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN:

Cada 100 g de VIROSUPRIL® 3,75 contiene:

Imiquimod 3,75 g.

Excipientes: Vaselina; Goma Xantana; Polisorbato 80; Glicerina; Agua purificada; Ácido Estéarico; Alcohol Cetílico; Sorbitán Estearato; Alcohol Bencilíco.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunomodulador. Citoquina.

Código ATC: D06BB10.

#### INDICACIONES:

VIROSUPRIL® 3,75 está indicado para el tratamiento tópico de la queratosis actínica (QA), clínicamente típica, visible o palpable de toda la cara y cuero cabelludo calvo en adultos inmunocompetentes y para el Tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (*Condioloma acuminata*), en pacientes mayores de 12 años.

No es apto para uso oftálmico o intravaginal.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

##### Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción antiviral del Imiquimod es desconocido, de todas formas sus efectos están relacionados con sus propiedades inmunomoduladoras. Aunque los estudios *in vitro* no mostraron actividad antiviral en cultivos celulares, el Imiquimod muestra efectos antivirales y antitumorales *in vivo*, a través de la inducción de citoquinas y aumento de la actividad antiviral citolítica mediado por células. Imiquimod estimula la respuesta inmune innata, a través de la inducción de citoquinas y brazo celular de la inmunidad adquirida, a través de la inducción de α-interferón (IFN-α), IFN-γ e interleukina-12 (J. Am. Acad. Dermatol. 2000 Jul; 43 (1 Pt 2): S611).

##### Farmacocinética:

Imiquimod ha demostrado una absorción sistémica mínima, en un estudio realizado con 58 pacientes con queratosis actínica, observados durante 16 semanas. Se realizaron mediciones de Imiquimod y sus metabolitos en suero y orina. La recuperación urinaria fue menor al 0.6 % de la dosis aplicada, en todos los pacientes. Los niveles séricos fueron muy bajos, reflejando una mínima absorción dérmica que se incrementa con la dosis, si bien no en forma proporcional. Los niveles máximos al final de la dosificación, fueron de 0,1; 0,2 y 1,6 ng/ml para las aplicaciones en rostro, cuero cabelludo y brazos respectivamente. [Arch. Dermatol. Res. 2004, Jun; 296(1):6-11].

La absorción sistémica de Imiquimod [superior a 9.4 mg (un sobre)] la piel afectada de los 18 sujetos con EGW se observó con una sola dosis durante 3 semanas en todos los sujetos. Fueron ingresados al estudio sujetos que tuvieron un mínimo de 8 verrugas (rango de 8-13) o una superficie del área lesionada mayor a 100 mm² (rango 15-620 mm²). El promedio de pico sérico de concentración de Imiquimod al día 21 fue de 0,488 ± 0,368 ng/ml. El tiempo medio para las concentraciones máximas (T<sub>máx</sub>) ocurrieron luego de las 12 horas de la administración de la dosis. Basados sobre la vida media de Imiquimod observada al final del estudio, 24,1 ± 12,4 horas, las concentraciones a estado estable pueden anticiparse que ocurren alrededor del día 7 con una sola dosis diaria. Debido al pequeño número de los sujetos presentados en el estudio (13 hombres y 5 mujeres) no es posible seleccionar o hacer un análisis de la absorción basadas en las aplicaciones sexo/sitio de la aplicación.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La frecuencia de aplicación de VIROSUPRIL® 3,75 es diferente para cada

#### INDICACIONES:

VIROSUPRIL® 3,75 está indicado para el tratamiento tópico de la queratosis actínica (QA), clínicamente típica, visible o palpable de toda la cara y cuero cabelludo calvo en adultos inmunocompetentes y para el Tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (*Condioloma acuminata*), en pacientes mayores de 12 años.

#### USO PEDIÁTRICO:

La queratosis actínica es una condición que no se observa generalmente dentro de la población pediátrica. No se determinó la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 para queratosis actínica en pacientes menores de 18 años de edad.

Tampoco, se estableció la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 en pacientes con verrugas genitales externas o perianales en niños menores de 12 años.

#### USO EN GERIATRÍA:

No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre estos y sujetos más jóvenes.

#### INTERACCIONES:

Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores: riesgo de reducción del efecto farmacológico de ambas drogas.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Los pacientes pueden experimentar reacciones cutáneas locales durante el tratamiento con VIROSUPRIL® 3,75.

Las potenciales reacciones cutáneas locales incluyen eritema, edema, vesículas, erosiones/ulceraciones, supuración/exudado, descamación/ sequedad y formación de costras. Estas reacciones pueden variar de leve a grave en intensidad y pueden extenderse más allá del sitio de aplicación de la piel circundante. Los pacientes también pueden experimentar reacciones en el sitio de aplicación como picazón y/o ardor.

Las reacciones cutáneas locales pueden tener tal intensidad que los pacientes pueden requerir períodos de descanso del tratamiento. Se puede reiniciar el tratamiento con VIROSUPRIL® 3,75 después de que la reacción cutánea remitió, como lo determine su médico. Sin embargo, pueden contactarse con el profesional de inmediato si experimentan algún signo o síntoma en el sitio de aplicación que pudieran restringir o prohibir sus actividades diarias o si la aplicación continuada de la crema las dificulta. Debido a las reacciones cutáneas locales, durante el tratamiento y hasta la curación, el área de tratamiento puede resultar probablemente diferente respecto de la piel normal. Puede aparecer en raras oportunidades hipopigmentación e hiperpigmentación localizada con el uso de VIROSUPRIL® 3,75. Estos cambios de color de la piel pueden ser permanentes en algunos pacientes.

Los pacientes pueden experimentar signos y síntomas sistémicos como de gripe durante el tratamiento con VIROSUPRIL® 3,75. Los signos y síntomas sistémicos pueden incluir cefalea, fatiga, náuseas, fiebre, migraja, pirexia, anorexia, mareo, herpes simple, dolor en el sitio de aplicación, diarrea, artralgia y escalofríos. Se debe considerar la interrupción de la dosificación o el ajuste de dosis y se debe considerar una valoración del paciente.

##### Reacciones adversas para queratosis actínica:

Los datos que se describen en la *Tabla 1* reflejan la exposición a Imiquimod 3,75 % o placebo en 479 pacientes enrolados en dos estudios clínicos doble-ciego, placebo controlado. Los pacientes se aplicaron diariamente más de dos sobres de Imiquimod 3,75 o placebo sobre el área afectada (toda la cara o cuero cabelludo calvo) con un tratamiento de 2 semanas separadas por un período de 2 semanas sin tratamiento.

indicación.

##### Tratamiento tópico de queratosis actínica:

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema, una vez al día antes de acostarse sobre la piel del área afectada (ya sea sobre toda la cara o cuero cabelludo calvo). La duración del tratamiento es de 2 ciclos de 2 semanas cada uno con un intervalo de 2 semanas entre ambos.

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema como una capa delgada sobre todo el área bajo tratamiento y frotar hasta que la crema ya no sea visible. Se pueden aplicar hasta 2 veces (0,5 g) VIROSUPRIL® 3,75 sobre todo en el área bajo tratamiento en cada aplicación.

Se debe dejar VIROSUPRIL® 3,75 sobre la piel durante aproximadamente 8 horas, tras lo cual se debe remover la crema lavando la zona con jabón suave y agua.

Los pacientes deben lavar sus manos antes y después de la aplicación de producto.

Se debe evitar el uso en y sobre los labios y ventanas de la nariz. No utilizar en/o cerca de los ojos.

El área de tratamiento no debe ser vendada u obstruida.

Las reacciones cutáneas locales en la zona de tratamiento son comunes. Se puede tomar un período de descanso de varios días si es requerido por el malestar del paciente o la gravedad de las reacciones cutáneas locales. Sin embargo, el ciclo de tratamiento de 2 semanas no debe extenderse debido a dosis olvidadas o períodos de descanso.

Se puede observar un aumento transitorio de recuentos de lesiones de queratosis actínica durante el tratamiento. La respuesta al tratamiento no puede valorarse adecuadamente hasta la resolución de reacciones cutáneas locales.

El paciente puede continuar con las dosis como fuera indicado. El tratamiento debe continuar durante todo el período de tiempo prescripto incluso si pareciera que todas las queratosis actínicas desaparecieron. Las lesiones que no responden al tratamiento deben ser cuidadosamente re-evaluadas y se debe reconsiderar el tratamiento.

##### Tratamiento tópico de verrugas genitales externas:

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema una vez al día, en forma de capa fina, sobre las verrugas genitales/perianales externas hasta la desaparición total o por un período de 8 semanas.

Se debe utilizar hasta 0,25 g por cada aplicación, las cuales son suficiente cantidad de crema para cubrir el área de la verruga.

VIROSUPRIL® 3,75 debe aplicarse antes de acostarse y dejarla sobre la piel aproximadamente 8 horas, luego ser removida lavando la zona con jabón suave y agua.

El médico prescriptor debe demostrar la técnica de aplicación apropiada para maximizar el beneficio de la terapia con VIROSUPRIL® 3,75.

Los pacientes deben lavar sus manos antes y después de la aplicación de producto.

Las reacciones cutáneas locales en la zona de tratamiento son comunes. Se puede tomar un período de descanso de varios días si es requerido por el malestar del paciente o la gravedad de las reacciones cutáneas locales. Sin embargo, el ciclo de tratamiento de 2 semanas no debe extenderse debido a dosis olvidadas o períodos de descanso.

#### CONTRAINDICACIONES:

VIROSUPRIL® 3,75 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (Imiquimod) o cualquier otro componente del producto.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Reacciones inflamatorias locales comúnmente aparecen o se exacerban con Imiquimod, recomendándose suspender el tratamiento hasta su desaparición. Evitar su administración a pacientes con lesiones debidas al tratamiento químico o quirúrgico de las verrugas.

El Imiquimod no fue evaluado para el tratamiento de enfermedad por papilomavirus uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales, no recomendándose por ello su uso en dichas condiciones.

Imiquimod probó no ser efectivo en pruebas en niños de 2-12 años con molusco contagioso.

#### USO PEDIÁTRICO:

La queratosis actínica es una condición que no se observa generalmente dentro de la población pediátrica. No se determinó la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 para queratosis actínica en pacientes menores de 18 años de edad.

Reacciones adversas	Imiquimod 3.75 <span> </span> % crema (n=160)	Placebo (n=159)
Dolor de cabeza	10 (6%)	5 (3%)
Prurito en el sitio de aplicación	7 (4%)	1 (<1%)
Fatiga	7 (4%)	0
Náuseas	6 (4%)	2 (1%)
Signos o síntomas similares a la gripe	1 (<1%)	6 (4%)
Irritación en sitio de aplicación	5 (3%)	4 (3%)
Pirexia	5 (3%)	0
Anorexia	4 (3%)	0
Vértigo	4 (3%)	0
Herpes simple	4 (3%)	0
Dolor en el sitio de aplicación	5 (3%)	0
Linfadenopatía	3 (2%)	0
Herpes oral	0	0
Artralgia	2 (1%)	0
Quellitis	0	0
Diarrea	3 (2%)	0

Las reacciones locales fueron registradas como tales solo si se extendieron más allá del área de tratamiento, si requirieron intervención médica o si resultaron en la discontinuación del paciente dentro del estudio.

La incidencia y severidad de la reacciones sobre el área de piel seleccionada se muestran en la *Tabla 2*.

***Tabla 2 - Reacciones locales de la piel en el área tratada con Imiquimod evaluado por el investigador en queratosis actínica***

Todos los grados de severidad (*)	Imiquimod 3.75 <span> </span> % crema (n=160)	Placebo (n=159)
Eritema	96%	78%
Eritema severo	25%	0%
Formación de costras/costras	93%	45%
Formación de costras/costras severas	14%	0%
Edema	75%	19%
Edema severo	6%	0%
Todos los grados de severidad (*)	Imiquimod 3.75 <span> </span> % crema (n=160)	Placebo (n=159)
Erosión/ulceración	6%	9%
Erosión/ulceración severas	11%	0%
Exudado	51%	4%
Exudado severo	6%	0%
Descamación/ampliación de la descamación/sequedad	91%	77%
Descamación/ampliación de la descamación/sequedad severas	8%	1%

(\*) todos los grados de severidad: leve, moderado o severo.

Total, en todos los estudios clínicos, 11 % (17/160) de los pacientes en el grupo Imiquimod 3.75% crema y 0 % de los pacientes en el grupo placebo

Usa seguridad y eficacia no fueron evaluadas en pacientes pediátricos ni en embarazadas, recomendándose no utilizarlo en estos pacientes. Nuevas verrugas pueden aparecer durante el tratamiento con Imiquimod, no debiendo por ello suspender su aplicación. VIROSUPRIL® 3,75 es sólo para uso externo. Deberá evitarse el contacto con los ojos y mucosas.

Se recomienda el uso de pantalla solar y los pacientes deben minimizar o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial (camas solares o tratamiento UVA/B).

##### Reacciones locales en la piel:

Las reacciones locales más intensas en la piel incluyen exudado de la piel o erosión que pueden aparecer luego de algunas aplicaciones de VIROSUPRIL® 3,75 y puede requerir la interrupción del tratamiento (*Ver Reacciones Adversas*). VIROSUPRIL® 3,75 puede posibilitar la exacerbadión de las condiciones inflamatorias de la piel, incluyendo injerto crónico vs. Enfermedad huésped crónica.

Una severa reacción local en la genitalidad externa femenina puede conducir a una hinchazón vulvar severa que a su vez puede derivar en retención urinaria. La aplicación del producto debe interrumpirse o discontinuarse si aparece esta condición.

La administración de VIROSUPRIL® 3,75 no está recomendada antes de que la piel sea tratada con otras drogas o a un tratamiento quirúrgico.

##### Reacciones sistémicas:

Signos parecidos a la gripe y síntomas específicos pueden acompañar o preceder a las reacciones cutáneas severas e incluir fatiga, náuseas, fiebre, migraja, artralgias, malestar, escalofríos. Debe considerarse la interrupción de la aplicación del producto y una evaluación del paciente.

El 2 % de los pacientes tratados por queratosis actínica con VIROSUPRIL® 3,75 pueden desarrollar linfadenopatía. Esta reacción se resuelve en todos los sujetos en las 4 semanas posteriores de completado el tratamiento.

##### Riesgos a la exposición ultravioleta:

En un estudio sobre animales para detectar la foto-carcinogenicidad, Imiquimod crema demostró acortar el tiempo de formación de tumores cutáneo. El acrecentamiento de la carcinogenicidad ultravioleta no es necesariamente dependiente de los mecanismos fototóxicos. No obstante, los pacientes deben minimizar o evitar la exposición solar natural o artificial, o cubrirse en caso que deben estar expuestos por períodos considerables.

##### Aumento de las reacciones con el uso concomitante de Imiquimod:

El uso concomitante de VIROSUPRIL® 3,75 con otros productos que contengan Imiquimod, en la misma área de tratamiento, debe evitarse ya que ambos productos contienen el mismo principio activo lo que aumentaría el riesgo de severidad de las reacción locales en la piel. No se ha establecido la seguridad del uso concomitante de VIROSUPRIL® 3,75 con otros productos que contengan Imiquimod.

##### Activación inmuno-celular en enfermedad autoinmune:

VIROSUPRIL® 3,75 debe ser usado con precaución en pacientes con condiciones autoinmunes preexistentes ya que la droga –Imiquimod– puede activar las células inmunes.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

En un estudio de carcinogenicidad en ratas Wistar, se administró en forma oral (por sonda) imiquimod con un esquema de dosificación de 2X/semana (hasta 6 mg/kg/día) o diariamente (3 mg/kg/día) durante 24 meses. No se observaron tumores relacionados con el tratamiento en la carcinogénesis en ratas por vía oral hasta las dosis más altas probadas en este estudio que fueron de 6 mg/kg, administrada 2X/semana en ratas hembras (7,1 MRHD según las comparaciones semanales de AUC), 4 mg/kg administrada 2X/semana en ratas macho (6,1X MRHD basado en comparaciones semanales de AUC) o 3 mg/kg administrdos a 7X/semana para ratas macho y hembra (12X MRHD basada sobre comparaciones semanales de AUC). En un estudio de carcinogénesis dérmica realizada en ratones, la crema de imiquimod (hasta 5 mg/kg/aplicación o imiquimod crema al 0,3%) se aplicó en los lomos de los ratones 3X/semana durante 24 meses. Un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas y carcinomas de hígado se observaron en ratones machos a dosis altas en comparación con

#### CONTRAINDICACIONES:

VIROSUPRIL® 3,75 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (Imiquimod) o cualquier otro componente del producto.

La queratosis actínica es una condición que no se observa generalmente dentro de la población pediátrica. No se determinó la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 para queratosis actínica en pacientes menores de 18 años de edad.

#### USO PEDIÁTRICO:

La queratosis actínica es una condición que no se observa generalmente dentro de la población pediátrica. No se determinó la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 para queratosis actínica en pacientes menores de 18 años de edad.

Tampoco, se estableció la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 en pacientes con verrugas genitales externas o perianales en niños menores de 12 años.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La frecuencia de aplicación de VIROSUPRIL® 3,75 es diferente para cada

indicación.

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema, una vez al día antes de acostarse sobre la piel del área afectada (ya sea sobre toda la cara o cuero cabelludo calvo). La duración del tratamiento es de 2 ciclos de 2 semanas cada uno con un intervalo de 2 semanas entre ambos.

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema como una capa delgada sobre todo el área bajo tratamiento y frotar hasta que la crema ya no sea visible. Se pueden aplicar hasta 2 veces (0,5 g) VIROSUPRIL® 3,75 sobre todo en el área bajo tratamiento en cada aplicación.

Se debe dejar VIROSUPRIL® 3,75 sobre la piel durante aproximadamente 8 horas, tras lo cual se debe remover la crema lavando la zona con jabón suave y agua.

Los pacientes deben lavar sus manos antes y después de la aplicación de producto.

Se debe evitar el uso en y sobre los labios y ventanas de la nariz. No utilizar en/o cerca de los ojos.

El área de tratamiento no debe ser vendada u obstruida.

Las reacciones cutáneas locales en la zona de tratamiento son comunes. Se puede tomar un período de descanso de varios días si es requerido por el malestar del paciente o la gravedad de las reacciones cutáneas locales. Sin embargo, el ciclo de tratamiento de 2 semanas no debe extenderse debido a dosis olvidadas o períodos de descanso.

Se puede observar un aumento transitorio de recuentos de lesiones de queratosis actínica durante el tratamiento. La respuesta al tratamiento no puede valorarse adecuadamente hasta la resolución de reacciones cutáneas locales.

El paciente puede continuar con las dosis como fuera indicado. El tratamiento debe continuar durante todo el período de tiempo prescripto incluso si pareciera que todas las queratosis actínicas desaparecieron. Las lesiones que no responden al tratamiento deben ser cuidadosamente re-evaluadas y se debe reconsiderar el tratamiento.

Se puede observar un aumento transitorio de recuentos de lesiones de queratosis actínica durante el tratamiento. La respuesta al tratamiento no puede valorarse adecuadamente hasta la resolución de reacciones cutáneas locales.

La frecuencia y la severidad de la reacciones sobre el área de piel seleccionada se muestran en la *Tabla 4*.

***Tabla 4 - Reacciones locales de la piel en el área de tratamiento evaluado por el investigador para verrugas genitales externas.***

Todos los grados de severidad (*)	Imiquimod 3.75 <span> </span> % crema (n=400)	Placebo (n=202)
Eritema*	70%	27%
Eritema severo	9%	<1%
Todos los grados de severidad (*)	Imiquimod 3.75 <span> </span> % crema (n=400)	Placebo (n=202)
Edema*	41%	8%
Edema severo	2%	0%
Erosión/ulceración*	36%	4%
Erosión/ulceración severa	11%	<1%
Exudado*	34%	2%
Exudado severo	2%	0%

(\*) leve, moderado o severo.

Total, en todos los estudios clínicos, 11 % (17/160) de los pacientes en el grupo Imiquimod 3.75% crema y 0 % de los pacientes en el grupo placebo

El control en ratones machos (21X MRHD según las comparaciones semanales de AUC). Se observó un mayor número de papilomas de la piel en la zona tratada en animales del grupo control.

En un estudio de 52 semanas de carcinogénesis foto-dermal, el tiempo promedio de inicio de la formación de tumores de piel se redujo en los ratones sin pelo tras la aplicación crónica tópica (3X/semana; 40 semanas de tratamiento seguido de 12 semanas de observación) con exposición simultánea a radiación UV (5 días a la semana) con el vehículo solo. Ningún efecto adicional en el desarrollo del tumor más allá del efecto del vehículo se observó con el agregado del Imiquimod a la crema vehículo.

Imiquimod no reveló evidencia de potencial mutagénico o clastogénico basada sobre los resutados de cinco ensayos *in vitro* de genotoxicidad (ensayo de Ames, ensayo sobre linfoma de ratón L5178Y, ensayo sobre aberración cromosómica de células ováricas de hamsters chinos, ensayos sobre aberración cromosómica de linfocitos humanos y ensayo de transformación celular SHELL) y tres ensayos de genotoxicidad *in vivo* (ensayos citogenéticos de médula ósea de ratas y hamsters y prueba letal dominante a ratones).

La administración diaria oral en ratas de Imiquimod durante el apareamiento, gestación, trabajo de parto y lactancia no demostró efectos sobre el crecimiento, fertilidad o reproducción a dosis superiores a 25X (dosis máxima recomendad en humanos) basados sobre las comparaciones de AUC.

#### EMBARAZO. Embarazo Categoría C:

No hay estudios adecuados y bien contralados en mujeres embarazadas. VIROSUPRIL® 3,75 deberá ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

El valor de AUC máximo en humanos obtenido en el tratamiento de verrugas genitales externas y perianal fue más alto que el obtenido en el tratamiento de queratosis actínica y fue usado en el cálculo de la equivalencia en animales del MRHD basados en la comparación de AUC.

Se realizaron estudios en ratas y conejos sobre el desarrollo sistémico embriofetal. Se administraron dosis orales de 1,5 y 20 mg/kg/día de Imiquimod durante el período de organogénesis (días gestacionales 6 - 15) para ratas preñadas. En presencia de toxicidad materna, se notaron efectos sobre el feto con 20 mg/kg/día (163X MRHD basadas en las comparaciones de AUC) que incluyeron aumento de reabsorciones, disminución del peso corporal fetal, retraso en la calcificación del esqueleto, flexión de los huesos de las extremidades y en dos fetos de una camada (2 de 1567 fetos) se encontró encefalopatía, lengua sobresaliente y implantación baja de la oreja. Los efectos no relacionados con el tratamiento sobre toxicidad embriofetal o teratogenicidad se evidenciaron con 5 mg/kg/día (28X MRHD basada en comparaciones de AUC).

Dosis intravenosas de 0,5; 1 y 2 mg/kg/día de Imiquimod fueron administradas durante el período de organogénesis (días gestacionales 6 – 18) en conejos hembra preñadas. Los efectos no relacionados con el tratamiento sobre la toxicidad o teratogenicidad embriofetal se evidenciaron con 2 mg/kg/día (2,1X MRHD basado en comparaciones de BSA), la más alta dosis evaluada en este estudio o con 1 mg/kg/día (115X MRHD basada en comparaciones de AUC).

Se realizaron estudios combinados sobre la fertilidad y el desarrollo peri y post-natal. Las dosis orales de 1; 1,5; 3 y 6 mg/kg/día de Imiquimod se administró a ratas macho desde los 70 días previos al período de apareamiento y a ratas hembra desde los 14 días previos al período de apareamiento y durante el parto y la lactancia. No hubo efectos sobre el crecimiento, fertilidad, reproducción y desarrollo post-natal en dosis igual o mayores a 6 mg/kg/día (25X MRHD basada en comparaciones de AUC), esta fue la dosis más alta en este estudio. Ausencia de toxicidad materna y flexión de los huesos de las extremidades se evidenciaron en los fetos F1 a dosis de 6 mg/kg/día (25X MRHD basado en comparaciones de AUC). Este efecto fetal fue también notado en el estudio de desarrollo embriofetal con administración oral de Imiquimod. Se evidenciaron efectos no relacionados con el tratamiento con dosis de 3 mg/kg/día (12X MRHD basados en comparaciones de AUC).

La frecuencia de aplicación de VIROSUPRIL® 3,75 es diferente para cada

indicación.

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema, una vez al día antes de acostarse sobre la piel del área afectada (ya sea sobre toda la cara o cuero cabelludo calvo). La duración del tratamiento es de 2 ciclos de 2 semanas cada uno con un intervalo de 2 semanas entre ambos.

Se debe aplicar VIROSUPRIL® 3,75 crema como una capa delgada sobre todo el área bajo tratamiento y frotar hasta que la crema ya no sea visible. Se pueden aplicar hasta 2 veces (0,5 g) VIROSUPRIL® 3,75 sobre todo en el área bajo tratamiento en cada aplicación.

Se debe dejar VIROSUPRIL® 3,75 sobre la piel durante aproximadamente 8 horas, tras lo cual se debe remover la crema lavando la zona con jabón suave y agua.

Los pacientes deben lavar sus manos antes y después de la aplicación de producto.

#### USO PEDIÁTRICO:

La queratosis actínica es una condición que no se observa generalmente dentro de la población pediátrica. No se determinó la seguridad y eficacia de VIROSUPRIL® 3,75 para queratosis actínica en pacientes menores de 18 años