

DISPRIBIAN Nº 068 1

BUENOS AIRES, 28 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019049-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada QUINILAN / IMIQUIMOD, Forma farmacéutica: CREMA, aprobada por Certificado Nº 53.499.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

J.



Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICION Nº Q 6 8 1

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada QUINILAN / IMIQUIMOD, Forma farmacéutica: CREMA, aprobada por Certificado N° 53.499 y Disposición N° 0404/07, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 68, 76 a 77 y 85 a 86, para los rótulos y de fojas 60 a 66, 69 a 75 y 78 a 84, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0404/07 los rótulos autorizados por las fojas 67 a 68 y los prospectos autorizados por las fojas 60 a 66 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

M

U



A.N.M.A.7.

Disposición de D 6 8 11

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.499 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019049-10-2

DISPOSICION Nº

Dr. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR A.N.M.A.T.

is

0681



ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

Nombre comercial / Genérico/s: QUINILAN / IMIQUIMOD, Forma

farmacéutica: CREMA.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0404/07.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-013320-04-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 0404/07	Rótulos de fs. 67 a 68, 76 a 77 y 85 a 86, corresponde desglosar de fs. 67 a 68. Prospectos de fs. 60 a 66, 69 a 75 y 78 a 84, corresponde desglosar de fs. 60 a 66

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.



S.



A.N.M.A.7.

Expediente Nº 1-0047-0000-019049-10-2
DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR A.N.M.A.T.

is

0681



PROYECTO DE PROSPECTO

QUINILAN

IMIQUIMOD

Crema 5%

Industria Argentina	Venta Ba	ajo Receta
FORMULA CUALICUANTITATIVA		
QUINILAN Crema 5%		
Composición por cada 100 g		
Imiquimod	5,00 g	
Alcohol Cetoestearílico	2,00 g	
Vaselina Sólida	4,00 g	
Vaselina Líquida	4,00 g	
Miristato de Isopropilo	1,00 g	
Metilparabeno	0,10 g	
Propilparabeno	0,10 g	
Propilenglicol	5,00 g	
Cera autoemulsionable PW no iónica	6,00 g	
Agua purificada csp	100,00 g	

CODIGO ATC

D06BB10

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador

INDICACIONES

QUINILAN está indicado en el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (condilomas acuminados) en pacientes adultos, queratosis actínicas y carcinoma basocelular superficial.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Farmacocinética

La absorción percutánea de Imiquimod (C14) fue mínima en un estudio con 6 pacientes sanos tratados con una única aplicación tópica de Imiquimod (C14) (5 mg). No fue detectada radiactividad en el suero (límite más bajo de cuantificación: 1 ng/ml) y 0.9% de la dosis radiomarcada fue excretada en orina y heces después de la aplicación tópica.

Farmacodinamia

Imiquimod no tiene actividad antiviral directa en cultivos çelulares. Un estudio

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.



sobre el mecanismo de acción en 22 pacientes con verrugas genitales/perianales comparando Imiquimod y vehículo, demostró que Imiquimod induce citoquinas incluyendo el interferón-á en el sitio de tratamiento.

Además, el ARNm y ADN del virus del papiloma humano están significativamente disminuidos después del tratamiento.

Un estudio con 18 pacientes con queratosis actínicas, comparando Imiquimod crema y vehículo, demostró aumento de CD3, CD4, CD8, CD11c y CD68 en pacientes tratados con Imiquimod.

Un estudio abierto con 6 sujetos con carcinoma basocelular superficial sugiere que Imiquimod crema puede aumentar la infiltración de linfocitos, células dendríticas y macrófagos en las lesiones tumorales.

De todos modos, no se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Farmacología clínica

En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, Imiquimod al 5% aplicado 3 veces por semana ha demostrado ser seguro y efectivo para el tratamiento de verrugas genitales y perianales. En este estudio, el grupo tratado con Imiquimod obtuvo porcentajes de desaparición de verrugas mayores que los del grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la desaparición completa de sus verrugas genitales o perianales, fue 72% para mujeres y 33% para hombres.

Pasadas algunas semanas ocurrieron cambios visibles en las verrugas y el tiempo promedio para alcanzar la desaparición total fue de 10 semanas; sin embargo, algunos pacientes requirieron 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes en los que persiste tejido verrugoso después del tratamiento con Imiquimod pueden continuar teniendo desaparición de sus verrugas. De los pacientes que obtuvieron desaparición, 6% a 19% experimentaron recidiva de sus verrugas durante el periodo de seguimiento de doce semanas.

Resultados en pacientes tratados

Tratamiento	Régimen de aplicación	Grupo tratamiento	Pacientes con desaparición completa de verrugas	Tasas de recidiva	Reducción parcial del área de verrugas (> 50%) ^b
Mujeres	3 veces por	Imiquimod	72% (33/46)	19% (5/27)	85% (39/46)
	semana	5%			
		Vehículo	20% (8/40)	14% (1/7)	38% (15/40)
Hombres	3 veces por	Imiquimod	33% (21/63)	6% (1/18)	70% (44/63)
	semana	5%			
		Vehículo	5% (3/60)	0% (0/3)	22% (13/60)

Desaparición total y reducción > 50%, todas las prespuestas fueror estadísticamente significativas cuando se compararon con control placebo.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.



Pacientes con desaparición total que tuvieron recidiva en área inicial/blanco de verrugas durante el periodo de 12 semanas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para verrugas genitales o perianales, se debe aplicar Imiquimod Crema al 5% una vez al día, tres veces por semana, previo a las horas habituales de sueño, dejándola en la piel de 6 a 10 horas. Pasado el periodo de tratamiento se debe quitar la crema lavando el área tratada con jabón neutro y agua. Un par de ejemplos de los programas de aplicación 3 veces por semana son: aplicación antes de acostarse, lunes, miércoles y viernes o martes, jueves y sábado. Se debe continuar el tratamiento con Imiquimod Crema al 5% hasta que las verrugas cicatricen, o por un máximo de 16 semanas.

Se debe instruir a los pacientes sobre la aplicación de Imiquimod Crema al 5% en las verrugas genitales y perianales. Se aplica una capa fina sobre la verruga y se frota hasta que la crema ya no se vea. No se debe ocluir el sitio de aplicación.

En queratosis actínicas se deberá aplicar 1 vez al día, 2 veces por semana, con intervalos de 3 ó 4 días, durante 16 semanas completas aunque todas las queratosis actinicas hayan desaparecido, a menos que su médico le indique lo contrario. Se debe dejar la crema sobre la piel durante 8 horas. Un ejemplo de esquema de aplicación sería: lunes y jueves o martes y viernes.

En carcinoma basocelular superficial debe ser aplicado 5 días por semana, durante 6 semanas, por ejemplo: de lunes a viernes. El tumor a tratar deberá tener un diámetro máximo de 2 cm y estar localizado en tronco, cuello o extremidades, excluyendo la piel anogenital, manos y pies. Se deberá incluir en el área a tratar un margen de 1 cm rodeando al tumor.

Lesiones que no responden a la terapia deberán considerarse ser reevaludas o buscar una alternativa terapéutica.

La eficacia y seguridad de esquemas repetidos de Imiquimod crema al 5% no han sido establecidas.

Son frecuentes las reacciones cutáneas locales (eritema) en el lugar del tratamiento. Si la molestia del paciente o la severidad de la reacción cutánea así lo requieran, se puede dejar descansar el área varios días.

Se puede continuar con el tratamiento una vez que haya cedido la reacción. En el manejo de las reacciones cutáneas se pueden utilizar curaciones no oclusivas como gasa de algodón o ropa de algodón. El médico debería mostrar la técnica para la administración de la dosis apropiada para maximizar el efecto del tratamiento con Imiquimod Crema al 5%. Se recomienda lavar las manos antes y después de aplicar-la crema. Se debe evitar el uso de una dantidad excesiva del

3

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.

0681



medicamento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Son frecuentes las reacciones cutáneas locales, como eritema, erosión, excoriación/formación de escamas y edema. Si se produce una reacción cutánea intolerable, se debe eliminar la crema lavando la zona con un jabón suave y agua. El tratamiento con Imiquimod Crema al 5% se puede reanudar una vez que disminuye la reacción cutánea.

No se cuenta con experiencia clínica en la terapia con Imiquimod Crema al 5% inmediatamente después del tratamiento de las verrugas perianales y genitales externas con otros fármacos de aplicación cutánea, por tanto, en estos pacientes no se recomienda emplear la crema hasta que el tejido genital-perianal haya cicatrizado de cualquier tratamiento previo con drogas o quirúrgico. Imiquimod Crema al 5% tiene el potencial de exacerbar los trastornos inflamatorios de la piel.

Los pacientes que usen Imiquimod Crema al 5% deben recibir la siguiente información e instrucciones:

El efecto de Imiquimod Crema al 5% en la transmisión de verrugas genitales/perianales es desconocido. Imiquimod Crema al 5% puede debilitar los diafragmas vaginales y preservativos. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo.

Este medicamento debe ser utilizado según indicación médica. Es para uso externo solamente. Se debe evitar el contacto con los ojos.

El área a ser tratada no debe ser vendada o cubierta de ninguna manera de forma oclusiva.

El contacto sexual (genital, anal, oral) debe ser evitado mientras la crema se encuentre en la piel.

Pasadas 6-10 horas de la aplicación de Imiquimod Crema al 5%, se recomienda el lavado del área de tratamiento con jabón neutro y agua.

Es habitual que los pacientes experimenten reacciones locales en piel como eritema, erosión, excoriación/descamación y edema, en el lugar de aplicación y áreas circundantes. La mayoría de las reacciones dérmicas son suaves a moderadas. Pueden ocurrir reacciones severas en la piel y deben ser informadas de inmediato al médico tratante.

Los hombres no circuncidados tratando verrugas debajo del prepucio deben retraer el prepucio y limpiar el área diariamente.

Los pacientes deben saber que nuevas verrugas pueden desarrollarse durante la terapia, ya que Imiquimod Crema al 5% no es una cura.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.

0 6 8 11 FOUNT OF ENTRE

Imiquimod crema no ha sido evaluado para el tratamiento de verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales.

Reacciones sistémicas: signos y síntomas seudogripales como fiebre, náuseas y mialgias pueden acompañar o preceder reacciones locales inflamatorias. En estos casos se deberá considerar interrumpir su administración.

Se deberá evitar la exposición a la luz solar o el uso de camas solares por la susceptibilidad a quemaduras solares.

No han sido evaluadas la seguridad y eficacia en el uso repetido en queratosis actínicas, por ejemplo más de un curso de tratamiento en la misma área.

No ha sido establecida la seguridad de Imiquimod crema en áreas mayores de 25cm².

Imiquimod Crema no está recomendado para el tratamiento de otros tipos de carcinoma basocelular que la variedad superficial. La seguridad y eficacia en otros tipos de carcinomas basocelulares, incluidos el nodular o esclerodermiforme, no han sido establecidas.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes menores de 18 años.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Imiquimod no demostró ser teratogénico en los estudios sobre teratogenicidad en ratas y conejos. En la rata se observó una reducción de peso de la cría al nacer y un retardo en la osificación a dosis altamente tóxicas para las madres (28 veces la dosis humana en base a mg/m²).

No se observaron efectos adversos en estudios del desarrollo en crías de ratas tratadas con Imiquimod durante el embarazo (8 veces la dosis humana).

Madres en periodo de lactancia

Se desconoce si el Imiquimod aplicado tópicamente se excreta o no con la leche materna.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis Y Sobre La Fertilidad

Imiquimod fue negativo en los ocho diferentes sistemas de ensayo, incluyendo: Ames, linfoma de ratón, aberración cromosómica, células hámster chino, aberración cromosómica de linfocitos humanos, transformación celular (SHE), citogenética de la médula ósea de hámster y rata, y letal dominante en el ratón. La administración oral diaria de Imiquimod a ratas, a dosis hasta 8 veces superiores que la dosis humana con base en mg/m durante el apareamiento gestación, parto

5

DRA. PATRICIA ELSA PUTOWICZ APODERADA LABORAȚORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.

¢Ċ



y lactancia, demostró no afectar la reproducción. El Imiquimod aplicado tópicamente no fue carcinogénico en ratones.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas declaradas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados fueron las reacciones cutáneas locales y del sitio de aplicación: algunos pacientes también reportaron reacciones sistémicas. Generalmente fueron reacciones de intensidad leve a moderada, sin embargo, se han descrito reacciones severas con la aplicación tres veces por semana. Dichas reacciones fueron más frecuentes y más intensas con la aplicación diaria, que con la aplicación tres veces por semana. En total en los estudios clínicos de aplicación tres veces por semana, 1,2% (4/327) de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones cutáneas locales o del lugar de aplicación.

También se describieron reacciones cutáneas lejanas al sitio de aplicación en pacientes varones y mujeres tratados tres veces por semana con Imiquimod crema al 5%. Las reacciones cutáneas severas lejanas al sitio de aplicación descritas para las mujeres fueron eritema (3%), ulceración (2%) y edema (1%); para los varones fueron erosión (2%), y eritema, edema, induración y excoriación/formación de escamas (cada uno 1%).

SOBREDOSIFICACION

Es poco probable que se produzca una sobredosis de Imiquimod Crema al 5% en humanos debido a que la absorción percutánea es mínima. Los estudios en animales muestran una dosis letal dérmica en conejos de más de 1,600 mg/m² Una sobredosis tópica persistente de Imiquimod Crema al 5% podría provocar reacciones cutáneas locales severas. La complicación clínica más grave que se ha descrito luego de múltiples dosis orales de Imiquimod de > 200 mg fue la hipotensión, que revirtió con la administración de fluidos intravenosos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal, (011) 4801-5555

PRESENTACION

QUINILAN Crema 5% Envases con 1, 100, 500 y 1000 pomos y se presenta en pomo de 1, 2, 3, 4 y 5 g de crema, siendo los tres últimos para uso Hospitalario. QUINILAN Crema 5% Envases conteniendo 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 100, 500 Y 1000 sobres cada uno conteniendo 250 mg de crema siendo los tres últimos para uso Hospitalario.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.

CONSERVACION

Conservar a temperatura no mayor de 25 °C y protegido de la luz

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

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

"Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia".

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº 53499

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaboración: Calle 23 esquina 66, Villa Zagala, Provincia de Buenos

Aires, Argentina.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión: Noviembre 2010

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEÙTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.



PROYECTO DE ROTULO

QUINILAN IMIQUIMOD

Crema 5%

Industria Argentina		Venta Bajo Receta
FORMULA CUALICUANTITATIVA		
QUINILAN Crema 5%		
Composición por cada 100 g		
Imiquimod	5,00 g	
Alcohol Cetoestearílico	2,00 g	
Vaselina Sólida	4,00 g	
Vaselina Líquida	4,00 g	
Miristato de Isopropilo	1,00 g	
Metilparabeno	0,10 g	
Propilparabeno	0,10 g	
Propilenglicol	5,00 g	
Cera autoemulsionable PW no iónica	6,00 g	
Agua purificada csp	100,00 g	

PRESENTACION

- * QUINILAN Crema 5% Envases con 1 pomo y se presenta en pomo de 1, 2, 3, 4 y 5 g de crema.
- ** QUINILAN Crema 5% Envases conteniendo 3 sobres cada uno conteniendo 250 mg de crema.

CONSERVACION

Conservar a temperatura no mayor de 25°C y protegido de la luz.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

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

"Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia".

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministeri

de Salud "

DRA. PATRICIA ELSA RUTÓWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZISMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.

Č



Certificado Nº 53499

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaboración: Calle 23 esquina 66, Villa Zagala, Provincia de Buenos

Aires, Argentina.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión: Noviembre 2010

- * Mismo texto para 100, 500 y 1000 pomos y se presenta en pomo de 1, 2, 3, 4 y 5 g de crema, siendo los tres para uso Hospitalario.
- ** Mismo texto para 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 100, 500 Y 1000 sobres cada uno conteniendo 250 mg de crema siendo los tres últimos para uso Hospitalario.

M

DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ APODERADA LABORATORIO LKM. S.A. FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI CO-DIRECTOR TECNICO LABORATORIO LKM. S.A.

9