

IXIUM[®]

Farmoquímica S/A
Creme Dermatológico
50 mg/g

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IXIUM®

imiquimode

APRESENTAÇÕES:

Creme dermatológico – imiquimode 50 mg/g – embalagem contendo 12 saches com 250 mg cada sache.

VIA TÓPICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada grama do creme contém:

imiquimode.....50 mg

Excipientes: ácido isoesteárico, álcool benzílico, álcool cetílico, álcool estearílico, glicerol, goma xantana, estearato de sorbitana, petrolato branco, polissorbato 60, metilparabeno, propilparabeno e água

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1-INDICAÇÕES

Ixium® é indicado para o tratamento tópico de:

- condiloma acuminado (verrugas externas, genitais e anais), uma doença sexualmente transmissível causada pelo vírus HPV (*Human Papillomavirus*);
- ceratoses actínicas clinicamente típicas, não-hipertróficas, não-hiperceratóticas, na face ou no couro cabeludo em adultos imunocompetentes;
- carcinoma basocelular superficial primário em adultos imunocompetentes, confirmado por biópsia, com um diâmetro máximo de 2,0 cm, localizado no tronco (excluindo mucosa anogenital), pescoço ou extremidades (excluindo mãos e pés), somente quando métodos cirúrgicos são clinicamente menos apropriados e o acompanhamento do tratamento pode ser razoavelmente assegurado para os pacientes tratados.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Verrugas genitais externas

Um estudo randomizado controlado com placebo, com pacientes imunocompetentes, mulheres e homens apresentando verrugas externas genitais/penianas, testou a eficácia de um creme com 5% de imiquimode aplicado nas verrugas genitais três vezes por semana até a remissão da verruga ou por dezesseis semanas. Foram

examinadas as taxas de remissão em subgrupos baseados nas variáveis de gênero, linha de base da área da verruga, duração da erupção normal da verruga, utilização de algum pré-tratamento e uso de fumo. Para cada um destes subgrupos o imiquimode foi estatisticamente mais efetivo que o placebo em erradicar as verrugas externas vaginais e perianais. O imiquimode 5% foi considerado um tratamento efetivo e provedor de um benefício significativo em comparação com o placebo, independentemente do uso de fumo ou do gênero, tamanho prévio ou inicial ou duração da erupção. ⁽¹⁾

Ceratose actínica

Um estudo de revisão avaliou os resultados de cinco estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, envolvendo 1.293 pacientes, em relação aos benefícios e à eficácia do tratamento da ceratose actínica com imiquimode creme a 5%. Todos os pacientes apresentavam ceratose actínica visível, diagnosticada clinicamente e, em dois estudos, este diagnóstico foi complementado com biópsia e avaliação histológica. A população estudada variou de 37 a 94 anos de idade (média entre 64 e 71). A maioria dos pacientes tinha o tipo de pele I e II, de acordo com a classificação de Fitzpatrick, mas indivíduos com tipos de pele I a IV foram incluídos. Dois dos cinco estudos apresentavam aproximadamente 40 pacientes e outros três, 280 a 500 pacientes cada. Os estudos duraram de 12 a 16 semanas. Todos os estudos utilizaram sachês com imiquimode creme 5% ou a base de placebo, duas ou três vezes por semana. Nenhum outro princípio ativo foi utilizado. Os cremes foram aplicados em áreas específicas expostas ao sol, usualmente 20 a 25 cm², na face e/ou couro cabeludo, mas em um dos estudos incluiu-se pescoço, antebraços e mãos. A completa remissão das lesões ocorreu em 50% dos pacientes tratados com imiquimode, versus 4,7% com placebo. A remissão parcial das lesões (desaparecimento de 75% das lesões clinicamente visíveis) ocorreu em 65% dos pacientes tratados com imiquimode, contra 11% dos tratados com placebo. O estudo conclui que o imiquimode creme a 5% é eficaz e seguro no tratamento de ceratose actínica. ⁽²⁾

Carcinoma basocelular superficial

Para avaliar a segurança e eficácia clínica do creme de imiquimode a 5% no tratamento do carcinoma basocelular superficial foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, paralelo, veículo controlado, duplo-cego. Foram incluídos 166 sujeitos com pelo menos um carcinoma basocelular histologicamente confirmado, randomizados para aplicar imiquimode ou veículo na célula-alvo tumoral, sete dias por semana, por seis semanas. O local do tumor tratado foi clinicamente avaliado na décima segunda semana após o tratamento, sendo então retirado para avaliação histológica. Os resultados demonstraram uma diferença significativa entre imiquimode e o veículo para ambas as taxas de remissão clínica composta (avaliação clínica e histológica) e de remissão histológica. A remissão composta foi demonstrada em 77% e 6% dos sujeitos tratados com imiquimode e veículo, respectivamente. A remissão histológica foi demonstrada em 80% e 6% dos sujeitos tratados com imiquimode e veículo, respectivamente. Os relatos de segurança encontrados foram espontaneamente relatados pelos sujeitos e avaliados pelo investigador (reações locais na pele). Tais relatos ocorreram mais frequentemente no grupo imiquimode do que no grupo controle. O estudo concluiu que o creme de imiquimode 5% administrado sete vezes

por semana durante seis semanas é um tratamento seguro e eficaz para o carcinoma basocelular superficial quando comparado com controle. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Sauder DN, *et al.* Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sexually Transmitted Diseases*. 30(2):124-8, 2003.

⁽²⁾ Hadley G. *et al.* Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J. Invest. Dermatol.*, 126: 1251-1255, 2006.

⁽³⁾ Schulze HJ, *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol.* 152(5):939-47, 2005.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O imiquimode é um modulador da resposta imunológica. Estudos sugerem que existe um receptor de membrana para o imiquimode nas células imunológicas em que se observa uma resposta. O imiquimode não possui atividade antiviral direta. Em modelos animais, o imiquimode é eficaz contra as infecções virais e atua como agente antitumoral, principalmente pela indução do interferon alfa e de outras citocinas. A indução de interferon alfa e de outras citocinas, após aplicação de imiquimode no tecido das verrugas genitais, foi também demonstrada em estudos clínicos. Aumentos na concentração sistêmica do interferon alfa e de outras citocinas, após aplicação tópica de imiquimode, foram demonstrados num estudo farmacocinético.

FARMACODINÂMICA

Verrugas genitais externas

Estudos *in vitro* demonstraram que o imiquimode não tem atividade antiviral direta. Entretanto, a droga exibe efeito antiviral e antitumoral *in vivo*. Um estudo envolvendo 22 pacientes comparou imiquimode com veículo e mostrou que ele induz o mRNA que codifica as citocinas, inclusive o alfa interferon, no local do tratamento. Além disso, a quantidade de mRNA do HPVL1 e de DNA do HPV é significativamente menor após o tratamento.

Ceratose actínica

O mecanismo de ação do imiquimode no tratamento da ceratose actínica não é conhecido. Em estudo comparativo de imiquimode e veículo realizado com 18 pacientes foi observado um aumento, na segunda semana de tratamento, dos níveis dos biomarcadores CD3, CD4, CD8, CD11c e CD68.

Carcinoma basocelular superficial

O mecanismo de ação do imiquimode no tratamento tópico do carcinoma basocelular superficial é desconhecido. Estudos em pacientes com carcinoma basocelular superficial sugerem que o imiquimode tópico pode aumentar a infiltração dos linfócitos, células dendríticas e macrófagos na lesão tumoral.

FARMACOCINÉTICA

Em dose única tópica de imiquimode, marcado radioativamente, menos de 0,9% de imiquimode foi absorvido através da pele humana. A pequena quantidade de fármaco absorvida para a circulação sistêmica foi imediatamente excretada por via urinária e fecal na proporção de cerca de 3 para 1. Não foram detectados, no soro, níveis quantificáveis de fármaco (>5 ng/ml) após aplicação tópica única ou múltipla. A exposição sistêmica (penetração percutânea) foi calculada a partir da recuperação de carbono-14 [¹⁴C] do imiquimode na urina e nas fezes.

4-CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao imiquimode ou a qualquer outro componente da fórmula.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A segurança e a eficácia de Ixium[®] não foram estabelecidas em pacientes com verrugas genitais/anais externas com idade inferior a 12 anos.
- A segurança e a eficácia de Ixium[®] não foram estabelecidas em pacientes com ceratose actínica ou com carcinoma basocelular superficial com idade inferior a 18 anos.
- Antes de iniciar o tratamento, o diagnóstico de carcinoma basocelular superficial deve ser definido histologicamente, uma vez que a segurança e a eficácia de imiquimode não foram estabelecidas para outros tipos de carcinoma basocelular, incluindo o tipo nodular e o tipo escleroderma localizado (fibrosante ou esclerosante).
- Não se recomenda a administração de Ixium[®] em ulceração do pênis, ulceração da vulva, queimaduras solares e situações em que a pele não esteja completamente recuperada e/ou íntegra.

- Ixium[®] é um medicamento destinado apenas para uso externo, não deve ser usado na uretra, na vagina, no colo uterino ou na parte interna do ânus.
- O contato sexual sem proteção deve ser evitado pelo paciente com condiloma acuminado, afim de não contaminar o parceiro. Também não se deve realizar relação sexual após a utilização do produto, antes de realizar a lavagem da área tratada.
- Ixium[®] pode reduzir a eficácia dos preservativos e diafragmas, assim, não se recomenda a sua utilização concomitante.
- O contato de Ixium[®] com a boca, os olhos e o nariz deve ser evitado.
- A exposição da pele à luz solar (inclusive ao bronzamento artificial) durante o tratamento com Ixium[®] deve ser evitada, em razão do aumento da sensibilidade da pele a queimaduras. Deve-se usar protetor solar e chapéu/boné para se proteger do sol quando o Ixium[®] estiver sendo utilizado na face.
- A área tratada com Ixium[®] não deve ser coberta por gaze, bandagem ou ser ocluída de qualquer outra forma. Roupas íntimas de algodão podem ser usadas.
- Homens não circuncidados que estiverem tratando verrugas localizadas sob o prepúcio devem retrair-lo e limpar a região diariamente.
- A aplicação de Ixium[®] na infecção genital/anal por HPV não destrói o vírus, mas auxilia na eliminação da verruga. Portanto, novas verrugas podem aparecer durante o tratamento com Ixium[®].
- Ixium[®] deve ser utilizado com precaução em pacientes transplantados e o benefício do tratamento nestes pacientes deverá ser avaliado devido ao risco associado de possibilidade de rejeição de órgãos ou doença enxerto contra hospedeiro (DECH).
- A inflamação provocada pelo Ixium[®] é o seu mecanismo de ação terapêutico, portanto será observada uma irritação e eritema no local do tratamento.

Lactação

Não se sabe se o imiquimode aplicado por via tópica é excretado no leite materno, portanto, Ixium[®] somente deve ser usado pela mãe durante a lactação se os benefícios justificarem o risco potencial para o lactente.

Gravidez

Não há estudos controlados avaliando o uso deste medicamento em mulheres grávidas, portanto, Ixium[®] somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

Categoria C de risco na gravidez: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações com outros medicamentos não foram estudadas. Portanto, não se recomenda a administração de Ixium® até que a pele esteja completamente recuperada dos efeitos de qualquer medicamento usado anteriormente.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Ixium® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), em sua embalagem original. Não congelar.

Abra sempre um novo sachê a cada aplicação do produto. Após o uso, jogue-o fora. Nunca guarde a sobra do sachê para usá-la posteriormente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Creme homogêneo de coloração branca a amarelada. Livre de partículas estranhas. Odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar



Antes de se deitar, lave as mãos e a área a ser tratada com água e sabonete neutro. Seque bem a área limpa. Abra um sachê novo de Ixium®. Esprema-o, a fim de liberar o creme na ponta de seu dedo indicador.



Aplique uma camada fina de Ixium® sobre a região afetada e esfregue suavemente até o creme desaparecer.



Após a aplicação, jogue fora o sachê e lave as mãos com água e sabão.



Deixe o creme agir por 6 a 10 horas sobre as verrugas genitais externas ou por aproximadamente 8 horas sobre as lesões de ceratose actínica ou carcinoma basocelular superficial. Durante este período, evite qualquer banho ou ducha.



Após este período, lave a região tratada com água e sabonete suave.

Abra sempre um novo sachê a cada aplicação do produto. Após o uso, jogue-o fora. Nunca guarde a sobra do sachê para usá-la posteriormente.

Doses maiores que as recomendadas podem levar a um aumento de reações adversas no local de aplicação.

Posologia

- Para as verrugas externas genitais/anais, as aplicações devem ser realizadas em dias alternados (três vezes por semana), por exemplo, segundas, quartas e sextas ou terças, quintas e sábados. O tratamento com Ixium® deve ser mantido até o desaparecimento das verrugas ou por um período máximo de dezesseis semanas por cada episódio de verrugas.
- No caso de lesões de ceratose actínica, as aplicações devem ser realizadas duas vezes por semana, por exemplo, segundas e quintas ou terças e sextas, durante dezesseis semanas.
- No caso de carcinoma basocelular superficial, as aplicações devem ser realizadas cinco vezes por semana, por exemplo de segunda a sexta-feira, durante seis semanas.

9-REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem variar, dependendo da condição da pele e de seu tipo (branca, morena etc.). Porém, a maioria das reações é geralmente de intensidade leve ou moderada.

As reações adversas mais comuns ocorrem na área de aplicação do produto e incluem: vermelhidão, descamação, erosão da pele, escoriação e inchaço. Também podem ocorrer alterações na cor da pele (às vezes irreversíveis), coceira, ardência, queimação ou dor nas áreas tratadas com Ixium[®]. Essas reações podem ser causadas pela resposta do sistema imunológico ao medicamento.

Menos frequentemente, podem ocorrer endurecimento debaixo da pele, pequenas feridas abertas e formação de pequenas bolhas.

Mais raramente, podem ocorrer reações adversas em outras partes do corpo como, por exemplo, dor de cabeça, dor nas costas, dores musculares, cansaço, sintomas semelhantes aos gripais, diarreia e infecções por fungos.

Se surgir alguma reação grave, o tratamento deverá ser interrompido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10-SUPERDOSE

É pouco provável que ocorra superdose sistêmica de Ixium[®], uma vez que a absorção deste medicamento através da pele é mínima. Entretanto, o uso de superdose tópica repetida de Ixium[®] pode resultar em reações cutâneas locais graves.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0176

Farm. Resp: Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108.

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Envasado por:

Mappel Indústria de Embalagens Ltda.

Rua Miro Vetorazzo, 1619

São Bernardo do Campo – SP

Indústria brasileira



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2014	0758815/14-1	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	12/09/2014	0758815/14-1	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	–	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	50,0 MG/G CREM DERM CT 12 SACH X 0,25 G
05/11/2014		(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	05/11/2014		(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	–	-Advertências e Precauções	VP e VPS	50,0 MG/G CREM DERM CT 12 SACH X 0,25 G