

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛДАРА

(ALDARA)

Склад:

діюча речовина: іміквімод;

1 мг крему містить 0,05 мг іміквімоду;

допоміжні речовини: кислота ізостеаринова, спирт бензиловий, спирт стеариловий, спирт цетиловий, парафін білий м'який, полісорбат 60, сорбітанстеарат, гліцерин, метилпарагідроксибензоат (E218), пропілпарагідроксибензоат (E216), ксантанова камедь, вода очищена.

Лікарська форма. Крем.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідний крем від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Хіміотерапевтичні засоби для місцевого застосування. Протівірусні засоби. Іміквімод.

Код АТХ D06B B10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Іміквімод – модифікатор імунної відповіді. Дослідження насиченого зв'язування дають змогу припустити наявність на мембранах імуніцитів рецепторів білка, який реагує на іміквімод. Іміквімод не має прямої антивірусної активності. На експериментальних моделях на тваринах іміквімод проявляє ефективність проти вірусних інфекцій і діє як протипухлинний агент, головним чином індукуючи синтез α -інтерферону та інших цитокінів. Індукція синтезу α -інтерферону та інших цитокінів після нанесення крему на тканини, уражені гострокінцевими кондиломами, була також продемонстрована під час клінічних досліджень.

Підвищення системного рівня α -інтерферону та інших цитокінів після місцевого нанесення іміквімоду було продемонстровано у ході фармакокінетичних досліджень.

Зовнішні генітальні бородавки

Клінічна ефективність

Результати трьох основних досліджень ефективності III фази показали, що лікування іміквімодом протягом шістнадцяти тижнів було значно ефективнішим, ніж лікування плацебо, що визначали за повним видаленням оброблених бородавок.

У 119 пацієток, які отримували лікування іміквімодом, сукупне повне видалення становило 60 % порівняно з 20 % у 105 пацієток, які отримували лікування кремовою основою (95 % ДІ для різниці частоти випадків: 20 % до 61 %, $p < 0,001$). У пацієнтів, які отримували іміквімод та досягли повного видалення бородавок, середній час до видалення становив 8 тижнів.

У 157 пацієнтів-чоловіків, які отримували лікування іміквімодом, сукупне повне видалення становило 23 % порівняно з 5 % у 161 пацієнтів, що отримували кремову основу (95 % ДІ для різниці частоти випадків: 3 % до 36 %, $p < 0,001$). У пацієнтів, які отримували іміквімод та досягли повного видалення бородавок, середній час до видалення становив 12 тижнів.

Поверхнева базаліома

Клінічна ефективність

Ефективність застосування іміквімоду 5 разів на тиждень протягом 6 тижнів вивчали у двох подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Цільові пухлини були гістологічно підтверджені єдиними первинними поверхневими базаліомами з мінімальним розміром $0,5 \text{ см}^2$ та максимальним діаметром 2 см. Пухлини, розташовані в межах 1 см від очей, носа, рота, вух або лінії волосся, виключалися.

У об'єднаному аналізі цих двох досліджень гістологічний кліренс відзначався у 82 % (152/185) пацієнтів. За клінічною оцінкою, кліренс, що оцінювали за складеною кінцевою точкою, відзначався у 75 % (139/185) пацієнтів. Ці результати були статистично значущими ($p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками у групі застосування плацебо: 3 % (6/179) та 2 % (3/179) відповідно. Спостерігався суттєвий зв'язок між інтенсивністю місцевих шкірних реакцій (наприклад еритеми), виявленими під час лікування, та повним видаленням базаліоми.

Дані, отримані за п'ять років тривалого відкритого неконтрольованого дослідження, показують, що у 77,9 % [95 % ДІ (71,9%, 83,8 %)] всіх суб'єктів, які спочатку отримували лікування, спостерігалася клінічне зникнення ознак та цей стан зберігався протягом 60 місяців.

Актинічний кератоз (АК)

Клінічна ефективність

Ефективність застосування іміквімоду 3 рази на тиждень протягом одного або двох курсів по 4 тижні кожний, розділених періодом відсутності лікування тривалістю 4 тижні, вивчали у двох подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

У пацієнтів спостерігалися клінічно типові, видимі, дискретні, негіперкератотичні, негіпертрофічні ураження АК на лисючій шкірі голови або на обличчі в межах суміжних 2 зон обробки лікування по 25 см^2 . Лікували 4-8 уражень АК. Повна швидкість видалення (іміквімод

мінус плацебо) для комбінованих досліджень становила 46,1 % (ДІ 39,0 %, 53,1 %).

Однорічні дані двох комбінованих обсерваційних досліджень вказують на частоту рецидивів у 27 % (35/128 пацієнтів) тих пацієнтів, у яких зникли клінічні ознаки після одного або двох курсів лікування.

Частота рецидивів для окремих уражень становила 5,6 % (41/737). Відповідні показники рецидивів для кремової основи складала 47 % (8/17 пацієнтів) та 7,5 % (6/80 уражень).

У двох відкритих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з актинічним кератозом порівнювали довготривалі ефекти іміквімоду та диклофенаку для місцевого застосування щодо ризику прогресування в плоскоклітинну карциному (ПКК) *in situ* або інвазивну ПКК. Препарати призначали згідно з офіційними рекомендаціями. Якщо оброблена ділянка АК не очищувалася від уражень повністю, можна було розпочати додаткові цикли лікування. Спостереження за всіма пацієнтами проводили до виходу з дослідження або до 3 років після рандомізації. Результати отримано з метааналізу двох досліджень.

Загалом у ці дослідження було включено 482 пацієнти, з них 481 пацієнт отримав дослідне лікування: 243 пацієнтів лікували іміквімодом, а 238 пацієнтів – диклофенаком для місцевого застосування. Оброблена ділянка АК локалізувалася на обличчій шкірі голови або на обличчі з суміжною ділянкою площею приблизно 40 см², в обох групах лікування медіана кількості клінічно типових уражень АК становила 7 на початковому рівні. Наявний клінічний досвід 90 пацієнтів, які отримали 3 або більше циклів лікування іміквімодом, 80 пацієнтів отримали 5 і більше курсів лікування іміквімодом протягом 3-річного періоду дослідження.

Що стосується первинної кінцевої точки (гістологічне прогресування), то загалом у 13 з 242 пацієнтів (5,4 %) групи іміквімоду та у 26 з 237 пацієнтів (11,0 %) групи диклофенаку було виявлено гістологічне прогресування до ПКК *in situ* або до інвазивної ПКК протягом 3 років; різниця становила -5,6 % (95 % довірчий інтервал [ДІ]: від -10,7 % до -0,7 %). При цьому у 4 з 242 пацієнтів (1,7 %) групи іміквімоду та 7 з 237 пацієнтів (3,0 %) групи диклофенаку було виявлено гістологічне прогресування до інвазивної ПКК протягом 3-річного періоду.

Загалом у 126 з 242 пацієнтів, яких лікували іміквімодом (52,1 %), та у 84 з 237 пацієнтів, яких лікували диклофенаком для місцевого застосування (35,4 %), виявлено повне клінічне очищення обробленої ділянки АК на 20 тижні (тобто приблизно через 8 тижнів після закінчення початкового циклу лікування); різниця становила 16,6 % (95 % ДІ: 7,7-25,1 %). У цій групі пацієнтів з повним клінічним очищенням обробленої ділянки АК оцінювали рецидиви АК. У цих дослідженнях вважалось рецидивом, якщо у пацієнта спостерігалось принаймні одне вогнище ураження АК на повністю очищеній ділянці, відповідно до чого повторне ураження могло бути ураженням, яке виникло в тому ж місці, що і раніше вилікуване ураження, або вперше виявленим ураженням у будь-якому місці обробленої ділянки АК. Ризик рецидиву АК в обробленій ділянці (як визначено вище) становив 39,7 % (50 із 126 пацієнтів) у групі лікування іміквімодом порівняно з 50,0 % (42 з 84 пацієнтів) у групі лікування диклофенаком для місцевого застосування до 12 місяця (різниця становила -10,3 % [95 % ДІ: від -23,6 % до 3,3 %]); та 66,7 % (84 з 126 пацієнтів) у групі лікування іміквімодом і 73,8 % (62 із 84 пацієнтів) у групі лікування диклофенаком для місцевого застосування до 36 місяця (різниця становила -7,1 % [95 % ДІ: від -19,0 % до 5,7 %]). Імовірність знову повністю одужати у пацієнта з рецидивом АК (як визначено вище) на повністю очищеній ділянці становила приблизно 80 % після додаткового циклу лікування іміквімодом порівняно з імовірністю приблизно 50 % при повторному лікуванні диклофенаком для місцевого застосування.

Зареєстровані показання, генітальні бородавки, актинічний кератоз та поверхнева базаліома, як правило, не спостерігаються у дітей та не вивчалися.

Крем Алдара оцінювали у чотирьох подвійно сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у дітей віком від 2 до 15 років із контагіозним моллюском (іміквімод n = 576, плацебо n = 313).

Ці дослідження не змогли довести ефективність іміквімоду в будь-якій з перевірених схем лікування (3 рази / тиждень протягом ≤ 16 тижнів та 7 разів / тиждень протягом ≤ 8 тижнів).

Фармакокінетика.

Зовнішні генітальні бородавки, поверхнева базаліома та актинічний кератоз

При місцевому застосуванні менше 0,9 % однієї дози міченого іміквімоду поглиналося через шкіру у людей. Невелика кількість крему, яка всмоктувалась у систему загального кровообігу, швидко виводилася через сечову систему і кишечник в середньому у відношенні 3 : 1. Після одноразового або багаторазового місцевого застосування рівні (> 5 нг/мл) препарату в сироватці крові кількісно не визначалися.

Системний вплив (через шкірне проникнення) розраховувався за відновленням вуглецю-14 [^{14}C] з іміквімоду в сечі та фекаліях.

Мінімальна системна абсорбція крему іміквімоду 5 % через шкіру 58 пацієнтів з актинічним кератозом спостерігалася при застосуванні 3 рази на тиждень протягом 16 тижнів. Ступінь черезшкірної абсорбції між першою та останньою дозами цього дослідження суттєво не змінювався. Пік концентрації діючої речовини у сироватці крові на кінець 16 тижня досягався між 9 і 12 годинами після початку прийому і становило 0,1, 0,2 і 1,6 нг/мл при нанесенні на шкіру обличчя (12,5 мг, 1 саше разового використання), голови (25 мг, 2 саше) та кистей рук (75 мг, 6 саше) відповідно. Площа поверхні застосування не контролювалася в групах нанесення на шкіру голови та кистей рук/ рук. Пропорційність дози не спостерігалася. Очевидний період напіввиведення приблизно в 10 разів перевищував 2-годинний період напіввиведення, виявлений після підшкірного введення в попередньому дослідженні, що передбачає тривале утримання лікарського засобу в шкірі. Виведення з сечею у цих пацієнтів становило менше 0,6% від дози, яку наносили на 16 тижні.

Діти

Фармакокінетичні властивості іміквімоду після одноразового та багаторазового застосування були досліджені в педіатричній популяції із захворюванням на контагіозний моллюск (КМ). Дані системної експозиції показали, що ступінь абсорбції іміквімоду після застосування на шкіру у дітей віком 6–12 років з КМ була низькою і порівнянною з такою у здорових дорослих та дорослих з актинічним кератозом або поверхневою базаліомою. У молодших пацієнтів віком 2–5 років абсорбція на основі значень C_{max} була вищою порівняно з дорослими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Крем застосовують для місцевого лікування:

- зовнішніх генітальних і періанальних бородавок (гострокінцевих кондилом);
- невеликих поверхневих базаліом (BCC);
- клінічно типового, негіперкератичного, негіпертрофічного актинічного кератозу (АК) на шкірі обличчя або голови у пацієнтів з нормально функціонуючою імунною системою, коли розмір або кількість уражень обмежує ефективність і/або доцільність кріотерапії, а інші методи місцевого лікування протипоказані або менш доцільні.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Жодних досліджень взаємодії не проводилося, у т. ч. взаємодії з імуносупресивними препаратами. Взаємодія із препаратами системної дії обмежуватиметься мінімальним всмоктуванням кремів на основі іміквімоду через шкіру.

Оскільки Алдара стимулює імунітет, слід призначати крем з обережністю пацієнтам, які одержують імуносупресори (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Особливості застосування для всіх показань.

Слід уникати контакту зі слизовою оболонкою очей, губ и носа.

Іміквімод може загострювати запальні процеси на шкірі.

Крем слід обережно застосовувати пацієнтам з аутоімунними захворюваннями та пацієнтам, які перенесли трансплантацію органів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно розглядати співвідношення користі лікування іміквімодом для цих пацієнтів з можливим погіршенням їхнього аутоімунного захворювання та ризиком, пов'язаним з можливістю відторгнення органу, або реакції трансплантат проти господаря.

Лікування кремом не рекомендується у разі, якщо шкіра не загоїлася після попереднього медикаментозного або хірургічного лікування. Нанесення крему на уражену шкіру може підвищити системне всмоктування іміквімоду, що призведе до підвищення ризику виникнення побічних реакцій (див. розділи «Побічні реакції», «Передозування»).

Не рекомендується використання оклюзивної пов'язки.

Допоміжні речовини метилпарагідроксибензоат (Е218) та пропілпарагідроксибензоат (Е216) можуть викликати алергічні реакції (можливо, відтерміновані у часі). Спирт цетиловий та спирт стеариловий можуть спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад контактний дерматит).

У поодиноких випадках може спостерігатися гостра реакція запалення, в тому числі мокнуття або ерозія, після декількох нанесень крему з іміквімодом. Місцеві гострі реакції запалення

можуть супроводжувати або навіть передувати системним ознакам і симптомам, що нагадують грип, у тому числі нездужанню, гарячці, нудоті, болю у м'язах та ознобу. Слід розглянути питання припинення застосування.

Іміквімод слід обережно застосовувати пацієнтам з пониженим гематологічним резервом (див. розділ «Побічні реакції»).

Зовнішні генітальні кондиломи.

Існує обмежений досвід використання крему з іміквімодом для лікування чоловіків з бородавками, що знаходяться під крайньою плоттю. У базі даних щодо безпеки застосування чоловікам, яким не проводилося обрізання та які застосовували крем з іміквімодом тричі на тиждень та щоденно проводили гігієну крайньої плоті, зазначено менше 100 пацієнтів. В інших дослідженнях, в яких пацієнти не дотримувалися гігієни крайньої плоті, зареєстровано два випадки тяжкого фімозу та один випадок стриктури, що стало причиною обрізання.

Лікування чоловіків з кондиломами на ділянці крайньої плоті можливе тільки за умови бажання чи можливості проведення щоденних гігієнічних процедур. Ранніми ознаками стриктури можуть бути місцеві шкірні реакції (наприклад ерозія, виразка, набряк, ущільнення) або утруднення при зсовуванні крайньої плоті. При появі таких симптомів лікування слід негайно припинити.

Не рекомендується лікування уретральних, інтравагінальних, цервікальних, ректальних або інтраанальних бородавок. Лікування тканин з відкритими виразками або ранами до їх цілковитого загоєння не призначається.

Місцеві шкірні реакції, такі як почервоніння, ерозія, екскоріація, лущення та набряки, є поширеними. Також повідомлялося про інші місцеві реакції, такі як ущільнення, виразка, струп та везикули. У зв'язку з цим, якщо шкірна реакція стає нестерпною, ділянку нанесення крему потрібно промити теплою водою з м'яким милом. Лікування кремом можна поновити після послаблення шкірних реакцій. Ризик виникнення місцевих шкірних реакцій тяжкого ступеня може збільшуватися при застосуванні іміквімоду у дозах, що перевищують рекомендовані (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Однак у поодиноких випадках у пацієнтів, які застосовували іміквімод згідно з інструкцією, спостерігалися тяжкі місцеві реакції, які потребували лікування та/або ставали причиною тимчасової недієздатності. Якщо такі реакції спостерігалися в уретральному каналі, у деяких жінок виникли труднощі з сечовипусканням, що іноді потребувало екстреної катетеризації та лікування ураженої ділянки.

Немає клінічних даних щодо нанесення крему одразу після лікування генітальних і періанальних бородавок іншими лікарськими засобами.

Крем з іміквімодом потрібно змити перед статевим актом. Він може зменшити ефект презервативів і вагінальних діафрагм, тому їх одночасне використання з кремом на основі іміквімоду не рекомендується. Необхідно використовувати інші засоби контрацепції.

Пацієнтам з ослабленим імунітетом повторне лікування кремом не рекомендується.

Хоча обмежені дані свідчать про збільшення частоти випадків зменшення бородавок у ВІЛ-позитивних пацієнтів при лікуванні кондилом, у ВІЛ-позитивних пацієнтів використання крему виявилось не завжди ефективним.

Поверхневі базаліоми.

При лікуванні базаліоми крем слід наносити не ближче ніж на 1 см від межі росту волосся, краю очей, рота або носа.

Під час лікування і до повного одужання уражена шкіра значно відрізняється від здорової. Місцеві шкірні реакції є звичайними, але гострота цих реакцій зазвичай знижується під час лікування, і вони зникають після припинення лікування.

Існує залежність між ступенем повного очищення і проявом місцевих шкірних реакцій (наприклад еритеми). Ці місцеві шкірні реакції можуть бути пов'язані зі стимуляцією місцевої імунної реакції. Можна зробити перерву в лікуванні на декілька днів через дискомфортні відчуття у пацієнта або тяжкі місцеві шкірні реакції. Лікування можна відновити після послаблення шкірних реакцій.

Клінічний результат лікування можна оцінити після відновлення обробленої шкіри приблизно через 12 тижнів після закінчення лікування.

Відсутні клінічні дані щодо використання крему пацієнтами з ослабленим імунітетом.

Відсутні клінічні дані щодо використання крему пацієнтами з рецидивуючими та раніше лікованими базаліомами, тому терапія у даної категорії пацієнтів не рекомендується.

Дані відкритого клінічного дослідження показали, що великі пухлини ($>7,25 \text{ см}^2$) менш сприйнятливі до лікування іміквімодом.

Ділянку поверхні шкіри, що піддається лікуванню, слід захищати від впливу ультрафіолетового опромінення.

Актинічний кератоз.

Якщо ураження є клінічно атипovими для актинічного кератозу або наявна підозра на злоякісне новоутворення, слід провести біопсію для визначення відповідного лікування.

При лікуванні актинічного кератозу крем не слід наносити на повіки, на внутрішню поверхню носа або вух або на червону кайму губ.

Є дуже обмежені дані щодо використання крему для лікування в інших анатомічних локалізаціях, ніж шкіра обличчя або голови. Дані щодо лікування кератозу при пахвовій локалізації і кистях рук не підтверджують ефективність, тому таке лікування не рекомендоване.

Іміквімод не рекомендується для лікування актинічних уражень з вираженим гіперкератозом або гіпертрофією, які спостерігаються при роговій кератомі.

Під час лікування і до повного одужання уражена шкіра значно відрізняється від здорової. Місцеві шкірні реакції є звичайними, але гострота цих реакцій, як правило, знижується під час лікування, і вони зникають після припинення лікування кремом. Існує залежність між ступенем повного очищення і проявом місцевих шкірних реакцій (наприклад еритеми). Ці місцеві реакції можуть бути пов'язані зі стимуляцією місцевої імунної реакції. Можна зробити перерву в лікуванні на декілька днів у зв'язку з дискомфортом відчуттям у пацієнта або тяжкими місцевими реакціями шкіри. Лікування можна поновити після послаблення шкірних реакцій.

Кожний період лікування не повинен перевищувати 4 тижні через пропущені дози або періоди

відпочинку.

Клінічний результат лікування можна оцінити після відновлення обробленої шкіри приблизно через 4 – 8 тижнів після закінчення лікування.

Відсутні клінічні дані щодо використання крему пацієнтами з ослабленим імунітетом.

Інформація щодо повторної обробки вогнищ ураження актинічним кератозом, які очистилися після одного або двох курсів лікування, а згодом знову з'явилися, наведена у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка».

Дані відкритого клінічного дослідження свідчать про те, що у суб'єктів із більш ніж 8 АК ураженнями спостерігалось зниження частоти випадків повного очищення шкіри порівняно з пацієнтами, які мають менше 8 уражень.

Ділянки шкіри, які підлягають лікуванню, необхідно захищати від ультрафіолетового опромінення.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не рекомендується призначати вагітним та жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Крем Алдара не впливає або впливає незначною мірою на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Частоту і тривалість застосування визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта.

Зовнішні генітальні кондиломи у дорослих.

Крем з іміквімодом необхідно наносити тричі на тиждень (наприклад у понеділок, середу і п'ятницю або у вівторок, четвер і суботу) перед сном і залишати на шкірі протягом 6 – 10 годин. Лікування кремом з іміквімодом необхідно продовжувати до зникнення видимих генітальних і періанальних кондилом, але не більше 16 тижнів при кожній появі кондилом.

Крем слід наносити тонким шаром і втирати в чисту поверхню уражених кондиломами ділянок до повного всмоктування. Крем слід наносити тільки на уражені ділянки та уникати внутрішніх поверхонь. Протягом 6 – 10 годин після нанесення крему на шкіру слід уникати прийому душу або ванни. Після закінчення вказаного терміну крем потрібно змити теплою водою з м'яким милом. Нанесення надмірної кількості крему або більш тривалого контакту зі шкірою може спричинити реакцію в місці нанесення (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Передозування»). Крему з одного саше вистачає для нанесення на ділянку шкіри з кондиломами 20 см². Не можна повторно використовувати крем із відкритого раніше пакетика. До і після нанесення крему необхідно ретельно вимити руки теплою водою з милом.

Чоловіки, які не проходили обряд обрізання, під час лікування кондилом під крайньою плоттю

повинні зсовувати крайню плоть і мити ділянку під нею щоденно (див. розділ «Особливості застосування»).

Поверхнева базаліома у дорослих.

Наносити крем з іміквімодом підряд 5 днів на тиждень протягом 6 тижнів (наприклад з понеділка по п'ятницю) перед сном і залишати на шкірі приблизно на 8 годин.

Перед застосуванням крему з іміквімодом необхідно вимити уражені ділянки з м'яким милом і дати їм висохнути. Достатню кількість крему наносять на всю уражену поверхню, включаючи здорову шкіру на 1 сантиметр від краю пухлини. Крем слід втирати в уражену ділянку до повного всмоктування. Крем необхідно наносити перед сном, він повинен залишатися на шкірі протягом 8 годин. У цей час слід уникати прийому душу або ванни. Після закінчення вказаного терміну крем необхідно змити теплою водою з м'яким милом.

Не можна повторно використовувати крем із відкритого раніше саше. До і після нанесення крему необхідно ретельно вимити руки теплою водою з милом.

Реакцію обробленої пухлини на крем слід оцінити через 12 тижнів після закінчення лікування. Якщо оброблена пухлина не має достатньої реакції, необхідно застосувати інше лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо місцева шкірна реакція на крем спричиняє посилений дискомфорт пацієнту або якщо відбувається інфікування обробленої поверхні, необхідно перервати лікування на декілька днів (див. розділ «Особливості застосування»). В останньому випадку слід вжити інших відповідних заходів.

Актинічний кератоз у дорослих.

Лікування призначає і контролює лікар. Крем з іміквімодом необхідно наносити тричі на тиждень (наприклад, у понеділок, середу і п'ятницю або у вівторок, четвер і суботу) перед сном протягом 4 тижнів і залишати на шкірі протягом 8 годин. Достатню кількість крему слід наносити на всю уражену поверхню. Через 4 тижні після припинення лікування слід оцінити наявність актинічного кератозу. Якщо залишаються будь-які прояви, лікування необхідно продовжити ще на чотири тижні.

Максимальна рекомендована доза – одне саше.

Якщо спостерігається місцева гостра реакція запалення (див. розділ «Особливості застосування») або якщо відбувається інфікування обробленої поверхні, лікування слід припинити. В останньому випадку слід вжити відповідних заходів. Кожний період лікування не повинен перевищувати 4 тижнів через пропуски доз або відпочинок.

Якщо під час подальшого обстеження приблизно через 8 тижнів після останнього 4-тижневого курсу лікування не виявляється повного очищення обробленої ділянки, можна розглянути доцільність додаткового 4-тижневого курсу лікування препаратом Алдара.

Рекомендується інша терапія, якщо виявляється недостатня реакція обробленого(-их) ураження (уражень) на препарат Алдара.

Вогнища ураження актинічним кератозом, які очистилися після одного або двох курсів лікування та згодом знову з'явилися, можна повторно обробити кремом Алдара протягом одного або двох додаткових курсів після перерви у лікуванні не менше 12 тижнів (див. розділ

«Фармакодинаміка»).

Перед нанесенням крему слід вимити уражені ділянки з м'яким милом і дати їм висохнути. Достатню кількість крему нанести на всю уражену поверхню. Крем слід втирати в уражену ділянку до повного всмоктування. Крем слід наносити перед сном, він повинен залишатися на шкірі протягом приблизно 8 годин. У цей час слід уникати прийому душу або ванни. Після закінчення вказаного терміну крем необхідно змити теплою водою з м'яким милом.

Не можна повторно використовувати крем із відкритого раніше саше. До і після нанесення крему необхідно ретельно вимити руки теплою водою з милом.

Інформація щодо всіх показань.

Якщо доза пропущена, пацієнт повинен нанести крем, як тільки він згадає про це, а потім необхідно продовжити лікування за звичайним графіком. Однак слід пам'ятати про те, що крем можна наносити не більше одного разу на добу.

Діти. Застосування педіатричним пацієнтам не рекомендовано. Немає даних щодо застосування іміквімоду дітям і підліткам за затвердженими показаннями.

Алдару не слід застосовувати дітям з контагіозним моллюском у зв'язку з недостатньою ефективністю для цього показання (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Передозування. При місцевому нанесенні препарату загальне передозування крему з іміквімодом малоімовірно у зв'язку з низьким всмоктуванням препарату шкірою. Дослідження на тваринах показало, що летальна доза при місцевому застосуванні становить більш ніж 5 г/кг. Постійне передозування при місцевому застосуванні крему може спричинити тяжкі місцеві шкірні реакції.

Після випадкового проковтування однієї дози 200 мг іміквімоду, що відповідає вмісту приблизно 16 саше, можуть виникнути нудота, блювання, головний біль, біль у м'язах і гарячка. Найбільш серйозним небажаним явищем, яке спостерігалось після багаторазового прийому пероральної дози ³ 200 мг, була артеріальна гіпотензія, яка зникла після пероральної або внутрішньовенної інфузійної терапії.

Побічні реакції.

Загальний опис

Зовнішні генітальні бородавки

В основних дослідженнях застосування 3 рази на тиждень побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше та які, як вважали, ймовірно або можливо пов'язані з лікуванням кремом на основі іміквімоду, були реакції в місці нанесення крему для лікування бородавки (33,7 % пацієнтів, які отримували лікування іміквімодом). Повідомлялося також про деякі системні побічні реакції, включаючи головний біль (3,7 %), грипоподібні симптоми (1,1 %) та міалгію (1,5 %).

Побічні реакції, про які повідомлялося в плацебо-контрольованих та відкритих клінічних дослідженнях за участю 2292 пацієнтів, які отримували крем на основі іміквімоду, представлено далі. Вважається, що ці побічні реакції як мінімум мають можливий причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням іміквімодом.

Поверхнева базаліома

У дослідженнях застосування препарату 5 разів на тиждень у 58 % пацієнтів спостерігалася щонайменше одна побічна реакція. Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими в ході клінічних досліджень, які ймовірно або можливо пов'язані з лікуванням кремом на основі іміквімоду, були реакції в місці нанесення крему з частотою 28,1 %. Пацієнти, які застосовували крем на основі іміквімоду, повідомляли про деякі системні побічні реакції, включаючи біль у спині (1,1 %) та грипоподібні симптоми (0,5 %).

Побічні реакції, зареєстровані в плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази щодо поверхневої базаліоми, в якому брали участь 185 пацієнтів, що застосовували крем на основі іміквімоду, представлено нижче. Вважається, що ці побічні реакції як мінімум мають можливий причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням іміквімодом.

Актинічний кератоз

В основних дослідженнях застосування препарату 3 рази на тиждень протягом 2 курсів по 4 тижні кожний 56 % пацієнтів, що застосовували іміквімод, повідомили про щонайменше одну побічну реакцію. Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими в ході клінічних досліджень, які ймовірно або можливо пов'язані з лікуванням кремом на основі іміквімоду, були реакції в місці застосування (22 % пацієнтів, які отримували лікування іміквімодом). Пацієнти, які отримували лікування, повідомляли про деякі системні побічні реакції, включаючи міалгію (2 %).

Побічні реакції, зареєстровані в плацебо-контрольованому клінічному дослідженні фази III щодо актинічного кератозу за участю 252 пацієнтів, які застосовували крем на основі іміквімоду, представлено нижче. Вважається, що ці побічні реакції щонайменше мають можливий причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням іміквімодом.

Побічні реакції у вигляді таблиці

Побічні реакції за частотою визначають як дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) і непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Зовнішні генітальні бородавки. При застосуванні крему 3 рази на тиждень найчастішими небажаними реакціями були реакції на ділянці нанесення крему, а саме еритема, ерозія, лущення і набряк. Також спостерігались деякі системні небажані реакції, зокрема головний біль, грипоподібні симптоми і біль у м'язах.

Відстрочені шкірні реакції, головним чином еритема, спостерігалися і на неуражених ділянках, які могли контактувати з кремом Алдара. Більша частина цих реакцій зникала протягом 2 тижнів після закінчення лікування. Однак у деяких випадках ці реакції були тяжкими і ставали причиною дизурії у жінок.

Інфекції та інвазії.

Поширені: схильність до бактеріальних інфекцій.

Непоширені: простий герпес, генітальний кандидоз, вагініт, бактеріальна інфекція, мікоз, інфекції верхніх дихальних шляхів, вульвіт.

З боку крові та лімфатичної системи. Непоширені: лімфаденопатія.

З боку обміну речовин. Непоширені: анорексія.

З боку психіки. Непоширені: безсоння, депресія.

З боку нервової системи. Поширені: головний біль.

Непоширені: парестезії, запаморочення, гемікранія, сонливість.

З боку органів слуху та рівноваги. Непоширені: шум у вухах.

З боку судин. Непоширені: гіперемія.

З боку респіраторної системи. Непоширені: фарингіт, риніт.

З боку травної системи. Поширені: нудота.

Непоширені: блювання, біль у животі, діарея, болісні позиви до дефекації, порушення в ділянці прямої кишки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Непоширені: свербіж, дерматит, фолікуліт, еритематозне висипання, екзема, висипання, посилена пітливість, кропив'янка.

З боку м'язової та сполучної тканини.

Поширені: біль у м'язах.

Непоширені: біль у суглобах, спині.

З боку нирок та сечовидільної системи. Непоширені: дизурія.

З боку статевих систем.

Непоширені: біль у ділянці статевих органів у чоловіків, пенільні порушення, диспареунія, еректильна дисфункція, випадіння матки та піхви, вагінальні болі, атрофічний вагініт, порушення в ділянці вульви.

Загальні реакції. Дуже поширені: свербіж і біль в ділянці нанесення.

Поширені: печіння і подразнення в ділянці нанесення, підвищена втомленість.

Непоширені: гіпертермія, грипоподібні симптоми, біль, астенія, відчуття дискомфорту, озноб.

Поверхневі базаліоми.

Інфекції та інвазії.

Поширені: схильність до бактеріальних інфекцій, акне.

З боку лімфатичної системи.

Поширені: лімфаденопатія.

З боку психіки. Непоширені: дратівливість.

З боку травної системи. Непоширені: нудота, сухість у роті.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Непоширені: дерматит.

З боку м'язової та сполучної тканини. Поширені: біль у спині.

Загальні реакції. Дуже поширені: свербіж на ділянці нанесення.

Поширені: печіння, подразнення і біль у ділянці застосування, еритема, кровоточивість ділянки нанесення, утворення папул на ділянці нанесення, парестезія ділянки нанесення, висипання на ділянці нанесення.

Непоширені: грипоподібні симптоми, виділення на ділянці нанесення, запалення, опухання та набряк на ділянці застосування, утворення струпів, набряки, руйнування ділянки нанесення, утворення пухирців, загальмованість.

Актинічний кератоз.

Інфекції та інвазії.

Непоширені: схильність до бактеріальних інфекцій, акне, грип, риніт.

З боку крові та лімфатичної системи. Непоширені: лімфаденопатія.

З боку обміну речовин. Поширені: анорексія.

З боку психіки. Непоширені: депресія.

З боку нервової системи. Поширені: головний біль.

З боку органів зору. Непоширені: набряки повік, запалення кон'юнктиви.

З боку респіраторної системи. Непоширені: біль у горлі, закладеність носа.

З боку травної системи. Поширені: нудота.

Непоширені: діарея.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Непоширені: еритема, актинічний кератоз, набряки обличчя, виразки на шкірі.

З боку м'язової та сполучної тканини. Поширені: біль у м'язах, суглобах.

Непоширені: біль у кінцівках.

Загальні реакції. Дуже поширені: свербіж ділянки нанесення.

Поширені: підвищена втомленість, печіння, подразнення і біль у ділянці застосування, еритема,

реакція на місці нанесення.

Непоширені: кровоточивість ділянки нанесення, утворення папул, парестезія, гіпертермія, астения, озноб, дерматит, виділення на ділянці нанесення, гіперестезія ділянки нанесення, набряк, утворення струпів та рубців, опухання і утворення виразок на місці нанесення, утворення пухирців, відчуття жару в місці нанесення, відчуття дискомфорту, запалення.

Побічні реакції, що часто виникають

Зовнішні генітальні бородавки

У плацебо-контрольованих дослідженнях оцінювали клінічні ознаки, встановлені протоколом (шкірні реакції). Результати такого оцінювання вказують на те, що місцеві шкірні реакції, включаючи еритему (61 %), ерозію (30 %), екскоріацію/лущення/ утворення лусок (23 %) та набряки (14 %), були поширеними в цих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях застосування крему на основі іміквімоду тричі на тиждень (див. розділ «Особливості застосування»). Місцеві шкірні реакції, такі як еритема, ймовірно, є продовженням фармакологічних ефектів кремів на основі іміквімоду.

В плацебо-контрольованих дослідженнях також повідомлялося про відкладені місцеві шкірні реакції, переважно еритеми (44 %). Ці реакції відбувалися в місцях, в яких не має бородавок і на які, можливо, потрапив крем на основі іміквімоду.

Більшість шкірних реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості та зникали протягом 2 тижнів після припинення лікування. Однак у деяких випадках ці реакції були тяжкими, вимагали лікування та/або ставали причиною інвалідизації. У дуже рідкісних випадках тяжкі реакції в уретральному проході призводять до дизурії у жінок (див. розділ «Особливості застосування»).

Поверхнева базаліома

У плацебо-контрольованих дослідженнях оцінювали клінічні ознаки, встановлені протоколом (шкірні реакції). Результати такого оцінювання вказують на те, що тяжка еритема (31 %), тяжкі ерозії (13 %) та сильне лущення та утворення сухої кірки (19 %) були дуже поширеними в цих дослідженнях крему на основі іміквімоду, який застосовували 5 разів на тиждень. Місцеві шкірні реакції, такі як еритема, ймовірно, є продовженням фармакологічного ефекту крему на основі іміквімоду.

Під час лікування іміквімодом спостерігалися шкірні інфекції. Незважаючи на відсутність серйозних наслідків, завжди слід враховувати можливість появи інфекції у тріщинках на шкірі.

Актинічний кератоз

У клінічних дослідженнях застосування крему на основі іміквімоду 3 рази на тиждень протягом 4 або 8 тижнів найпоширенішими реакціями в місці нанесення були свербіж (14 %) та печіння на цільовій ділянці шкіри (5 %).

Дуже часто спостерігалися тяжка еритема (24 %) та сильне лущення й утворення сухої кірки (20 %). Місцеві шкірні реакції, такі як еритема, ймовірно, є продовженням фармакологічного ефекту крему на основі іміквімоду. Див. інформацію про періоди відсутності лікування у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Під час лікування іміквімодом спостерігалися шкірні інфекції. Незважаючи на відсутність

серйозних наслідків, завжди слід враховувати можливість появи інфекції у тріщинках на шкірі.

Побічні реакції, застосовні до всіх показань

Отримано повідомлення про локалізовану гіпопигментацію та гіперпигментацію після застосування крему на основі іміквімоду. Інформація щодо подальшого спостереження свідчить про те, що у деяких пацієнтів ці зміни кольору шкіри можуть бути постійними. Під час подальшого спостереження за 162 пацієнтами через п'ять років після лікування поверхневої базаліоми гіпопигментація легкого ступеня тяжкості спостерігалася у 37 % пацієнтів, а гіпопигментація помірного ступеня тяжкості спостерігалася у 6 % пацієнтів. У 56 % пацієнтів гіпопигментації не спостерігалася; випадків гіперпигментації не зареєстровано.

У клінічних дослідженнях використання іміквімоду для лікування актинічного кератозу було виявлено 0,4 % (5/1214) випадків алопеції у місці застосування або навколо нього. Отримано повідомлення про підозру на алопецію, яка виникає під час лікування поверхневої базаліоми та зовнішніх поверхневих бородавок під час післяреєстраційного застосування.

У клінічних дослідженнях спостерігалася зниження рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів, абсолютних нейтрофілів і тромбоцитів. Таке зниження не вважається клінічно значущими у пацієнтів із нормальним гематологічним резервом. Пацієнти зі зниженим гематологічним резервом не брали участі в клінічних дослідженнях.

Під час післяреєстраційного застосування повідомлялося про випадки зниження гематологічних показників, що потребують клінічного втручання. Під час післяреєстраційного застосування повідомлялося про підвищення печінкових ферментів.

Були отримані поодинокі повідомлення про загострення аутоімунних захворювань.

В ході клінічних досліджень повідомлялося про рідкісні випадки дерматологічних реакцій на лікарський засіб на віддалених ділянках шкіри, включаючи мультиформну еритему. Серйозні шкірні реакції, про які повідомлялося під час післяреєстраційного застосування, включають мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона та шкірний червоний вовчак.

Діти

Іміквімод досліджувався в контрольованих клінічних дослідженнях за участю дітей (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»). Доказів системних реакцій не було. Після застосування іміквімоду частота реакцій в місці застосування була більшою, ніж після застосування плацебо, проте частота та інтенсивність цих реакцій не відрізняються від таких у дорослих після застосування за зареєстрованими показаннями. Не було доказів серйозної побічної реакції, спричиненої іміквімодом, у дітей.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці!

Не допускається повторне використання розкритих саше.

Упаковка.

По 250 мг крему в саше з алюмінієвої фольги.

12 одноразових саше у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Свісс Кепс ГмбХ /

Swiss Caps GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грассінгер Штрассе 9, Бад Айблінг, Баварія, 83043, Німеччина /

Grassinger Strasse 9, Bad Aibling, Bavaria, 83043, Germany.

Дата останнього перегляду.

Якщо Вам стало відомо про будь-які побічні реакції, пов'язані із застосуванням продукту компанії, у т. ч. застосуванням у період вагітності або годування груддю, або про такі, що виникли у результаті медичних помилок, неправильного застосування, зловживання, передозування, взаємодії з іншими лікарськими засобами чи взаємодії лікарського засобу та їжі, застосування не за показаннями чи внаслідок впливу, пов'язаного з професійною та непрофесійною діяльністю, підозрюваною передачею інфекційного агента чи відсутністю ефективності, а також асоційовані з дефектом якості, необхідно повідомити про це особі, відповідальній за фармаконагляд, за електронною адресою infosafety.cis@viatris.com