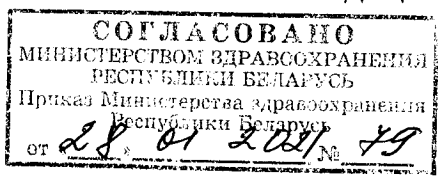


**ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**  
по медицинскому применению препарата



**АЛДАРА  
(ALDARA)**



**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ**  
Имиквимод/Imiquimod

**Состав**

*действующее вещество:* 1 мг крема содержит 0,05 мг имиквимода;  
*вспомогательные вещества:* кислота изостеариновая, спирт бензиловый, спирт цетиловый, спирт стеариловый, парафин белый мягкий, полисорбат 60, сорбитанстеарат, глицерин, метилпарагидроксибензоат (E218), пропилпарагидроксибензоат (E216), ксантановая камедь, вода очищенная.

**Лекарственная форма**

Крем 5%.  
Крем от белого до светло-желтого цвета.

**Показания к применению**

Крем применяют для местного лечения:

- наружных генитальных и перианальных бородавок (остроконечных кондилом) у взрослых;
- небольших поверхностных базалиом (ВСС) у взрослых;
- клинически типичного, негиперкератического, негипертрофического актинического кератоза (АК) на коже лица или головы у пациентов с нормально функционирующей иммунной системой, когда размер или количество поражений ограничивает эффективность и/или целесообразность криотерапии, а другие методы местного лечения противопоказаны или менее целесообразны.

**Способ применения и дозы**

Частоту и продолжительность применения определяет врач индивидуально для каждого пациента.

*Наружные генитальные кондиломы у взрослых*

Крем с имиквимодом необходимо наносить трижды в неделю (например, в понедельник, среду и пятницу или во вторник, четверг и субботу) перед сном и оставлять на коже в течение 6-10 часов. Лечение кремом с имиквимодом необходимо продолжать до исчезновения видимых генитальных и перианальных кондилом, но не дольше 16 недель при каждом появлении кондилом.

О наносимых количествах см. раздел «Способ применения» ниже.

*Поверхностные базалиомы у взрослых*

Наносят крем с имиквимодом подряд 5 дней в неделю в течение 6 недель (например, с понедельника по пятницу) перед сном и оставляют на коже приблизительно на 8 часов.

О наносимых количествах см. раздел «Способ применения» ниже.

*Актинический кератоз у взрослых*

Лечение назначается и контролируется врачом. Крем необходимо наносить 3 раза в неделю (например, в понедельник, среду и пятницу или во вторник, четверг и субботу) перед сном в течение 4 недель и оставлять на коже на 8 часов. Достаточное количество крема наносится на всю пораженную поверхность. Через 4 недели после прекращения лечения необходимо

оценить исчезновение проявлений актинического кератоза. Если какие-либо проявления остаются, лечение необходимо продолжить еще на четыре недели.

Максимальная рекомендованная доза – один пакетик.

Если наблюдается местная острая воспалительная реакция или если происходит инфицирование обработанной поверхности, лечение необходимо приостановить (см. раздел «Меры предосторожности»). В последнем случае необходимо предпринять соответствующие меры. Каждый период лечения не следует продлевать более 4 недель из-за пропущенных доз или периодов отдыха.

Если при последующем осмотре приблизительно через 8 недель после последнего 4-недельного курса лечения на обработанной поверхности не наблюдается полного очищения обработанного участка, можно рассмотреть целесообразность дополнительного 4-недельного курса лечения препаратом.

Рекомендуется другая терапия, если наблюдается недостаточная реакция обработанного (ых) очага (очагов) на лечение препаратом Алдара.

Очаги поражения актиническим кератозом, которые очистились после одного или двух курсов лечения и вскоре вновь появились, можно повторно обработать кремом Алдара в течение одного или двух дополнительных курсов после перерыва в лечении не менее 12 недель (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### Информация, применимая ко всем показаниям:

Если доза пропущена, пациент должен нанести крем, как только он вспомнит об этом, затем необходимо продолжить лечение по обычному графику. Однако следует помнить о том, что крем можно наносить не более одного раза в сутки.

#### Применение у детей

Использование у детей не рекомендовано. Нет доступных данных об использовании имиквимода у детей и подростков по утвержденным показаниям.

Алдара не должна использоваться у детей при контагиозном моллюске ввиду отсутствия эффективности по данному показанию.

#### Способ применения

##### Наружные генитальные кондиломы

Крем следует наносить тонким слоем и втирать в чистую поверхность пораженных кондиломами участков до полного впитывания. Крем следует наносить только на пораженные участки и избегать внутренних поверхностей. Крем следует наносить перед сном. В течение 6-10 часов после нанесения крема на кожу следует избегать приема душа или ванны. По истечении указанного времени крем необходимо смыть теплой водой с мягким мылом. Нанесение избыточного количества крема или более длительный контакт с кожей может вызвать реакцию в месте нанесения (см. разделы «Меры предосторожности», «Нежелательные явления», «Передозировка»). Крема из одного пакетика хватает для нанесения на участок кожи с кондиломами в 20 см<sup>2</sup>. Нельзя повторно использовать крем из вскрытого ранее пакетика. До и после нанесения крема необходимо тщательно вымыть руки теплой водой с мылом.

Не подвергавшиеся обряду обрезания мужчины, которые проводят лечение кондилом под крайней плотью, должны сдвигать крайнюю плоть и мыть область под ней ежедневно (см. раздел «Меры предосторожности»).

##### Поверхностные базалиомы

Перед применением крема с имиквимодом необходимо вымыть пораженные области с мягким мылом и дать им высохнуть. Достаточное количество крема наносят на всю пораженную поверхность, включая здоровую кожу на 1 сантиметр от края опухоли. Крем следует втирать в пораженный участок до полного впитывания. Крем необходимо наносить перед сном, он должен оставаться на коже в течение 8 часов. В это время следует избегать приема душа или ванны. По истечении указанного времени крем необходимо смыть теплой водой с мягким мылом.

Нельзя повторно использовать крем из вскрытого ранее пакетика. До и после нанесения крема необходимо тщательно вымыть руки теплой водой с мылом.

Реакцию обработанной опухоли на крем необходимо оценить через 12 недель после окончания лечения. Если обработанная опухоль не демонстрирует достаточной реакции, необходимо применить другое лечение (см. раздел «Меры предосторожности»).

Если местная кожная реакция на крем причиняет повышенный дискомфорт пациенту или если происходит инфицирование обрабатываемой поверхности, необходимо прервать лечение на несколько дней (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Актинический кератоз

Перед нанесением крема необходимо вымыть пораженные области с мягким мылом и дать им высохнуть. Достаточное количество крема наносят на всю пораженную поверхность. Крем следует втирать в пораженный участок до полного впитывания. Крем необходимо наносить перед сном, он должен оставаться на коже в течение примерно 8 часов. В это время следует избегать приема душа или ванны. По истечении указанного времени крем необходимо смыть теплой водой с мягким мылом. Нельзя повторно использовать крем из вскрытого ранее пакетика. До и после нанесения крема необходимо тщательно вымыть руки теплой водой с мылом.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам.

#### **Меры предосторожности**

##### *Особенности применения для всех показаний*

Следует избегать контакта со слизистой глаз, губ и носа.

Имиквимод может обострять воспалительные процессы на коже.

Крем следует применять с осторожностью пациентам с аутоиммунными заболеваниями и пациентам, перенесшим трансплантацию органов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует рассмотреть соотношение пользы лечения имиквимодом у данных пациентов с возможным ухудшением их аутоиммунного заболевания и риском, связанным с возможностью отторжения органа или реакции трансплантат против хозяина.

Лечение кремом не рекомендуется в случае, если кожа не зажила после предыдущего медикаментозного или хирургического лечения. Нанесение крема на поврежденную кожу может повысить системное всасывание имиквимода, что приведет к повышению риска возникновения побочных реакций (см. разделы «Нежелательные явления», «Передозировка»).

Не рекомендуется использование окклюзионной повязки.

Входящие в состав препарата метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилпарагидроксибензоат (E216) могут вызывать аллергические реакции (возможно отсроченные). Цетиловый и стеариловый спирт могут вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).

В редких случаях может наблюдаться острая воспалительная реакция, в том числе мокнутие или эрозия после нескольких нанесений крема. Местные острые воспалительные реакции могут сопровождаться или даже предшествовать системным признакам и симптомам, напоминающим грипп, в том числе недомогание, лихорадка, тошнота, боль в мышцах и озноб. Следует рассмотреть вопрос прекращения применения.

Имиквимод необходимо применять с осторожностью у пациентов с пониженным гематологическим резервом (см. раздел «Нежелательные явления»).

#### Наружные генитальные кондиломы

Существует ограниченный опыт применения крема с имиквимодом для лечения мужчин с бородавками, которые находятся под крайней плотью. В базе данных по безопасности применения у мужчин, не подвергшимся обряду обрезания и которые применяли крем с имиквимодом три раза в неделю и выполняющие ежедневные гигиенические процедуры

крайней плоти, указано менее ста пациентов. В других исследованиях, в которых пациенты не придерживались ежедневной гигиены крайней плоти, зарегистрированы два случая тяжелого фимоза и один случай стриктуры, что стало причиной обрезания. Таким образом, лечение мужчин с кондиломами в области крайней плоти рекомендовано только тем пациентам, которые способны (имеют желание или возможность) проводить ежедневные гигиенические процедуры. Ранними симптомами стриктуры могут быть местные кожные реакции (например, эрозия, язва, отек, уплотнение) или трудности при сдвигании крайней плоти. Если возникают данные симптомы, то следует немедленно прекратить лечение. Основываясь на текущих сведениях, не рекомендуется лечение уретральных, интравагинальных, цервикальных, ректальных или интраанальных бородавок. Лечение тканей с открытыми язвами или ранами не следует начинать до их полного заживления.

Местные кожные реакции, такие как покраснение, эрозия, эксфолиация, шелушение и отек являются распространенными. Также сообщалось о других местных реакциях, таких как образование уплотнений, язв, корочек и везикул. В связи с этим, если кожная реакция становится непереносимой, участок нанесения крема необходимо промыть теплой водой с мягким мылом. Лечение кремом можно возобновить после ослабления кожных реакций.

Риск возникновения острых местных реакций может увеличиваться при использовании доз препарата выше рекомендованных (см. раздел «Способ применения и дозы»). Однако в редких случаях острые кожные реакции, которые требовали лечения и/или были причиной временной потери трудоспособности, наблюдались у пациентов, которые использовали имиквимод в соответствии с инструкцией. Когда такие реакции возникали в зоне наружного отверстия уретры, то у некоторых женщин наблюдались затруднения мочеиспускания, иногда требовавшие экстренной катетеризации и лечения пораженной области.

Клинические данные об использовании крема непосредственно после лечения генитальных и перианальных бородавок другими лекарственными средствами отсутствуют. Крем с имиквимодом следует смыть перед половым актом. Он может ослабить эффект презервативов и вагинальных диафрагм, поэтому одновременное использование с кремом на основе имиквимода не рекомендуется. Необходимо использовать другие средства контрацепции.

Пациентам с ослабленным иммунитетом повторное лечение кремом не рекомендуется.

Хотя ограниченные данные свидетельствуют об увеличении частоты случаев уменьшения бородавок у ВИЧ-положительных пациентов при лечении кондилом, у ВИЧ-положительных пациентов применение крема с имиквимодом оказалось не всегда эффективным.

#### Поверхностные базалиомы

При лечении базалиом крем следует наносить не ближе чем на 1 см от границы роста волос, края глаз, рта или носа.

Во время лечения и до полного выздоровления пораженная кожа заметно отличается от здоровой. Местные кожные реакции являются обычными, но острота этих реакции обычно снижается в течение периода лечения, и они исчезают после его прекращения. Существует зависимость между степенью полного очищения и выраженностью местных кожных реакций (например, эритема). Такие местные кожные реакции могут быть связаны со стимуляцией местного иммунного ответа. При необходимости можно сделать перерыв в лечении на несколько дней вследствие дискомфорта, испытываемого пациентом, или из-за тяжести местных кожных реакций. Лечение можно возобновить после ослабления кожных реакций.

Клинический результат лечения можно оценить после восстановления кожи примерно через 12 недель после окончания лечения.

Клинические данные о применении крема пациентами с ослабленным иммунитетом отсутствуют.

Нет клинических данных о применении крема у пациентов с рецидивирующими и уже подвергавшимися лечению базалиомами, поэтому использование у данной категории пациентов не рекомендуется.

Данные открытого клинического исследования показали, что большие опухоли (>7,25 см<sup>2</sup>) менее восприимчивы к лечению имиквимодом.

Участок кожной поверхности, подвергающийся лечению, необходимо защищать от воздействия ультрафиолетового облучения.

#### Актинический кератоз

Если поражения являются клинически атипичными для актинического кератоза, или существует подозрение на злокачественное новообразование, необходимо провести биопсию для определения соответствующего лечения.

При лечении актинического кератоза крем не следует наносить на веки, на внутреннюю поверхность носа или ушей, или на красную кайму губ.

Существуют очень ограниченные данные о применении крема на коже других анатомических областей, кроме лица и головы. Данные по лечению кератоза в подмышечных локализациях и кистях рук не подтверждают эффективность крема при таких показаниях, поэтому данное лечение не рекомендуется.

Имиквимод не рекомендуется для лечения актинических поражений с выраженным гиперкератозом или гипертрофией, которые наблюдаются при роговой кератоме.

Во время лечения и до полного выздоровления пораженная кожа заметно отличается от здоровой. Местные кожные реакции являются обычными, но острота этих реакции обычно снижается в течение периода лечения или они исчезают после прекращения лечения кремом.

Существует зависимость между степенью полного очищения и выраженностью местных кожных реакций (например, эритема). Такие местные реакции могут быть связаны со стимуляцией местного иммунного ответа. При необходимости можно сделать перерыв в лечении на несколько дней вследствие дискомфорта, испытываемого пациентом, или из-за тяжести местных кожных реакций. Лечение можно возобновить после ослабления кожных реакций.

Каждый период лечения не должен превышать 4 недель из-за пропущенных доз или периодов отдыха.

Клинический результат лечения можно оценить после восстановления обработанной кожи примерно через 4-8 недель после окончания лечения.

Отсутствуют клинические данные об использовании крема пациентами с ослабленным иммунитетом.

Информация о повторном лечении рецидивов очагов актинического кератоза, которые исчезли после одного или двух курсов лечения, дана в разделах «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика».

Данные открытого клинического исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с более чем 8 очагами актинического кератоза наблюдается меньшая степень исчезновения очагов по сравнению с пациентами, у которых таких очагов менее 8.

Участок кожной поверхности, подвергающийся лечению, необходимо защищать от воздействия ультрафиолетового облучения.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Не проводилось исследований изучения взаимодействия. Это включает и исследования с иммуносупрессивными лекарственными средствами. Взаимодействие с препаратами, действующими на организм в целом, может быть ограничено вследствие минимальной абсорбции крема через кожу.

Поскольку Алдара стимулирует иммунитет, следует с осторожностью применять крем у пациентов, принимающих иммуносупрессоры (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### **Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Клинические данные об использовании препарата беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных не показали непосредственного или опосредованного негативного влияния на течение беременности, эмбриональное развитие, рождение или постнатальное развитие. Назначать беременным женщинам следует с осторожностью.

Лактация

Так как после единичного и множественного применения количественное содержание имиквимода в сыворотке ( $> 5$  нг/мл) определить не удастся, невозможно предоставить четкие рекомендации о применении или запрете применения у женщин в периоде лактации.

**Влияние на способность вождения и пользования техникой**

Отсутствует влияние крема Алдара на способность вождения и пользования техникой, или его влияние ничтожно мало.

**Нежелательные явления***а) Общее описание:*Наружные генитальные кондиломы

В опорном исследовании с применением крема 3 раза в неделю наиболее частыми нежелательными реакциями, которые вероятно или возможно были связаны с применением имиквимода, были реакции в месте нанесения крема (33,7% пациентов, получавших лечение имиквимодом). Также наблюдались некоторые системные нежелательные реакции, а именно головная боль (3,7%), гриппоподобные симптомы (1,1%) и боль в мышцах (1,5%).

Нежелательные реакции, наблюдаемые у 2292 пациентов, которые получали лечение данным препаратом в плацебо-контролируемых открытых клинических исследованиях, представлены ниже. Данные нежелательные явления считаются, по меньшей мере, возможно причинно связанными с лечением имиквимодом.

Поверхностные базалиомы

В исследованиях с 5-кратным применением в неделю у 58% пациентов наблюдалось как минимум одно нежелательное явление. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными эффектами являются реакции в месте применения, частота которых составляет 28,1%. Некоторые системные нежелательные реакции, в том числе боль в спине (1,1%) и гриппоподобные симптомы (0,5%) были зарегистрированы у пациентов, которые получали лечение препаратом. Сообщаемые нежелательные реакции, наблюдавшиеся у 185 пациентов, получавших лечение имиквимодом в плацебо контролируемых клинических исследованиях III фазы с поверхностными базалиомами, представлены ниже. Данные нежелательные явления считаются, по крайней мере, возможно причинно связанными с лечением имиквимодом.

Актинический кератоз

В опорных исследованиях с применением 3 раза в неделю до 2 курсов продолжительностью 4 недели каждый у 56% пациентов в группе лечения имиквимодом отмечалось, как минимум, одно нежелательное явление. Наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением в данных исследованиях, вероятно связанным с имиквимодом, были реакции в месте применения (22% пациентов, получавших имиквимод). Некоторые системные нежелательные реакции, включая миалгию (2%), были зарегистрированы у пациентов, получавших имиквимод. Сообщаемые нежелательные реакции у 252 пациентов, получавших крем имиквимод в плацебо-контролируемых клинических исследованиях применения имиквимода при актиническом кератозе III фазы, приведены ниже. Данные нежелательные явления считаются, по крайней мере, возможно причинно связанными с лечением имиквимодом.

*б) Табличный перечень нежелательных явлений:*

Частота нежелательных реакций определяется как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Более низкая частота нежелательных явлений из клинических испытаний здесь не приведена.

<b>Внешние генитальные кондиломы</b> (3 раза в неделю, 16	<b>Поверхностные базалиомы</b> (5 раз в неделю, 6 недель)	<b>Актинический кератоз</b> (3 раза в неделю, 4 или 8 недель)
--	--	--

	недель) Общее число пациентов = 2292	Общее число пациентов = 185	Общее число пациентов = 252
<b>Инфекции и инвазии:</b>			
Инфекция	Часто	Часто	Нечасто
Пустулы		Часто	Нечасто
Простой герпес	Нечасто		
Генитальный кандидоз	Нечасто		
Вагинит	Нечасто		
Бактериальная инфекция	Нечасто		
Грибковая инфекция	Нечасто		
Инфекция верхних дыхательных путей	Нечасто		
Вульвит	Нечасто		
Ринит			Нечасто
Грипп			Нечасто
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</b>			
Лимфаденопатия	Нечасто	Часто	Нечасто
<b>Нарушения метаболизма и питания:</b>			
Анорексия	Нечасто		Часто
<b>Психические нарушения:</b>			
Бессонница	Нечасто		
Депрессия	Нечасто		Нечасто
Раздражительность		Нечасто	
<b>Нарушения со стороны нервной системы:</b>			
Головная боль	Часто		Часто
Парестезия	Нечасто		
Головокружение	Нечасто		
Мигрень	Нечасто		
Сонливость	Нечасто		
<b>Нарушения со стороны органа зрения:</b>			
Воспаление конъюнктивы			Нечасто
Отек века			Нечасто
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:</b>			
Тиннит (звон в ушах)	Нечасто		
<b>Нарушения со стороны сосудов:</b>			
Гиперемия	Нечасто		
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</b>			
Фарингит	Нечасто		

Ринит	Нечасто		
Заложенность носа			Нечасто
Боль в гортани и глотке			Нечасто
<b>Желудочно-кишечные нарушения:</b>			
Тошнота	Часто	Нечасто	Часто
Боль в животе	Нечасто		
Диарея	Нечасто		Нечасто
Рвота	Нечасто		
Ректальные нарушения	Нечасто		
Болезненный позыв к дефекации	Нечасто		
Сухость во рту		Нечасто	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</b>			
Зуд	Нечасто		
Дерматит	Нечасто	Нечасто	
Фолликулит	Нечасто		
Эритематозная сыпь	Нечасто		
Экзема	Нечасто		
Сыпь	Нечасто		
Повышенное потоотделение	Нечасто		
Крапивница	Нечасто		
Актинический кератоз			Нечасто
Эритема			Нечасто
Отек лица			Нечасто
Язвы кожи			Нечасто
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</b>			
Миалгия	Часто		Часто
Артралгия	Нечасто		Часто
Боль в пояснице	Нечасто	Часто	
Боль в конечности			Нечасто
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</b>			
Дизурия	Нечасто		
<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:</b>			
Боль в области гениталий у мужчин	Нечасто		
Пениальные нарушения	Нечасто		
Диспареуния	Нечасто		
Эректильная дисфункция	Нечасто		
Маточно-влагалищный пролапс	Нечасто		



Вагинальная боль	Нечасто		
Атрофический вагинит	Нечасто		
Вульварные нарушения вульвы	Нечасто		
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения:</b>			
Зуд в месте нанесения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Боль в месте нанесения	Очень часто	Часто	Часто
Жжение в месте нанесения	Часто	Часто	Часто
Раздражение в месте нанесения	Часто	Часто	Часто
Эритема в месте нанесения		Часто	Часто
Реакции в месте нанесения			Часто
Кровотечение в месте нанесения		Часто	Нечасто
Папулы в месте введения		Часто	Нечасто
Парестезия в месте нанесения		Часто	Нечасто
Сыпь в месте нанесения		Часто	
Повышенная усталость	Часто		Часто
Гипертермия	Нечасто		Нечасто
Гриппоподобное заболевание	Нечасто	Нечасто	
Боль	Нечасто		
Астения	Нечасто		Нечасто
Чувство общего недомогания	Нечасто		
Озноб	Нечасто		Нечасто
Дерматит в месте нанесения			Нечасто
Выделения в месте нанесения		Нечасто	Нечасто
Гиперестезия в месте нанесения			Нечасто
Воспаление в месте нанесения		Нечасто	
Отек в месте нанесения		Нечасто	Нечасто
Корки в месте нанесения		Нечасто	Нечасто
Шрам в месте нанесения			Нечасто
Разрушение кожных покровов в месте нанесения		Нечасто	
Опухание в месте нанесения		Нечасто	Нечасто
Язва в месте введения			Нечасто
Пузырьки в месте нанесения		Нечасто	Нечасто

Ощущение потепления кожи в месте нанесения			Нечасто
Заторможенность		Нечасто	
Дискомфорт			Нечасто
Воспаление			Нечасто

*с) частота возникновения нежелательных явлений:*

*Наружные генитальные кондиломы:*

Исследователям плацебо-контролируемых исследований необходимо было оценить запрототолированные обязательные клинические признаки (кожные реакции). Данные оценки клинических признаков указывают на то, что локальные кожные реакции, включая эритему (61%), эрозию (30%), эксфолиацию/шелушение/образование псориазических чешуек (23%) и отек (14%) появлялись часто в данных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с имиквимодом при применении три раза в неделю (см. раздел «Меры предосторожности»). Локальные кожные реакции, такие как эритема, вероятно, являются продолжением фармакологического действия крема имиквимода. Сообщалось также о реакциях на удаленных участках кожи, в основном эритеме (44%), в плацебо-контролируемых исследованиях. Данные реакции проявлялись в местах, где нет кондилом, и на которые возможно попал крем на основе имиквимода. Большинство кожных реакций были от легкой до умеренной степени тяжести и проходили в течение 2 недель после прекращения лечения. Однако в некоторых случаях данные реакции были серьезными, требовавшими лечения, и/или были причиной потери трудоспособности. В очень редких случаях тяжелые реакции в уретральном проходе приводили к дизурии у женщин (см. раздел «Меры предосторожности»).

*Поверхностные базалиомы:*

Исследователям плацебо-контролируемых клинических исследований необходимо было оценить запрототолированные обязательные клинические признаки (кожные реакции). Данные оценки клинических признаков указывают на то, что тяжелая эритема (31%), тяжелая эрозия (13%) и тяжелая форма образования стягивания и корок (19%) были очень частыми нежелательными явлениями в данных исследованиях при применении крема имиквимода, применявшегося 5 раз в неделю. Локальные кожные реакции, такие как эритема, вероятно, являются продолжением фармакологического действия крема имиквимода.

Наблюдались инфекции кожи при лечении имиквимодом. Несмотря на то, что серьезных осложнений не было выявлено, всегда следует учитывать вероятность инфицирования пораженной кожи.

*Актинический кератоз:*

В клинических исследованиях с кремом имиквимодом, применявшегося 3 раза в неделю в течение 4 или 8 недель, наиболее часто встречавшимися реакциями в месте введения были зуд (14%) и жжение на участке нанесения крема (5%). Тяжелая эритема (24%), а также тяжелая форма образования стягивания и корок (20%) наблюдались очень часто. Локальные кожные реакции, такие как эритема, вероятно, являются продолжением фармакологического действия крема имиквимода. См. разделы «Меры предосторожности» и «Способ применения и дозы» для периодов отсутствия лечения.

Наблюдались инфекции кожи при лечении имиквимодом. Несмотря на то, что серьезных осложнений не было выявлено, всегда следует учитывать вероятность инфицирования пораженной кожи.

*d) нежелательные явления, характерные для всех показаний:*

Получены сообщения о локализованной гипопигментации и гиперпигментации после использования крема имиквимода. Последующая информация позволяет предполагать, что данные изменения цвета кожи могут быть постоянными у некоторых пациентов. После-

наблюдения за 162 пациентами через 5 лет после лечения поверхностных базалиом умеренная гипопигментация наблюдалась у 37% пациентов, а умеренная гипопигментация наблюдалась у 6% пациентов. У 56% пациентов не наблюдалось гипопигментации; о случаях гиперпигментации не сообщалось.

Клинические исследования применения имиквимода при лечении актинического кератоза продемонстрировали частоту появления аллопеции 0,4% (5/1214) на участке лечения или рядом с ним. В постмаркетинговый период были получены отчеты о случаях нежелательных явлений с подозрением на облысение, возникающие во время лечения поверхностных базалиом и внешних генитальных кондилом.

В клинических исследованиях наблюдались снижение уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, абсолютных нейтрофилов и тромбоцитов. Данное снижение не считается клинически значимым у пациентов с нормальным гематологическим резервом. Пациенты со сниженным гематологическим резервом не изучались в клинических исследованиях. Из постмаркетингового опыта сообщается о снижении гематологических параметров, требующем клинического вмешательства. Имеются постмаркетинговые сообщения о повышении ферментов печени.

Получены сообщения об обострении аутоиммунных состояний с частотой - редко. Из клинических исследований сообщалось о редких дерматологических лекарственных реакциях на отдаленных участках, включая полиморфную эритему. Серьезные кожные реакции из постмаркетингового опыта включают полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и кожную красную волчанку.

#### *e) дети*

Имиквимод изучали в контролируемых клинических исследованиях у детей (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»). Не было отмечено никаких признаков системных реакций. Реакции в месте нанесения случались чаще после применения имиквимода, чем после нанесения плацебо, однако частота и интенсивность данных реакций не отличались от случаев, отмеченных по утвержденным показаниям у взрослых. Не было отмечено признаков серьезной нежелательной реакции, вызванной имиквимодом у детей.

### **Передозировка**

При местном нанесении препарата общая передозировка кремом Алдара маловероятна из-за низкой всасываемости препарата кожей. Исследования на кроликах показали, что летальной является доза более 5 г/кг при накожном применении. Постоянная передозировка при накожном применении крема могла вызывать тяжелые местные кожные реакции.

После случайного проглатывания одной дозы 200 мг имиквимода, что соответствует содержимому примерно 16 капсул (пакетиков), могут возникнуть тошнота, рвота, головная боль, боль в мышцах и лихорадка. Самым клинически серьезным нежелательным явлением, наблюдаемым после многократного приема пероральной дозы  $\geq 200$  мг, была гипотония, которая устранялась после пероральной или внутривенной инфузионной терапии.

### **Фармакологические свойства**

#### *Фармакодинамика*

Фармакотерапевтическая группа. Химиотерапевтические средства для местного применения, противовирусные. Код АТХ D06BB10.

Имиквимод – модификатор иммунного ответа. Исследование насыщенного связывания позволяют предположить наличие рецепторов белка, который реагирует на имиквимод, на мембране иммуноцитов. Имиквимод не обладает прямой антивирусной активностью. На экспериментальных моделях на животных имиквимод проявляет эффективность против вирусных инфекций и действует как противоопухолевый агент, главным образом индуцируя синтез  $\alpha$ -интерферона и других цитокинов. Индукция синтеза  $\alpha$ -интерферона и других цитокинов после нанесения крема на ткани, пораженные остроконечными кондиломами, была

также продемонстрирована в ходе клинических исследований. Повышение системного уровня  $\alpha$ -интерферона и других цитокинов после местного нанесения имиквимода было продемонстрировано в ходе фармакокинетических исследований.

#### Наружные генитальные бородавки

##### Клиническая эффективность

Результаты 3 базовых исследований эффективности III фазы показали, что лечение имиквимодом в течение шестнадцати недель было более эффективным, чем при лечении кремовой основой, при измерении общего клиренса пролеченных бородавок.

У 119 пациенток, получавших имиквимод, суммарный клиренс составил 60% по сравнению с 20% у 105 пациентов, получавших лечение кремовой основой (95% ДИ для разницы частоты случаев: от 20% до 61%,  $p < 0,001$ ). У пациентов, получавших лечение имиквимодом, с полным исчезновением бородавок, среднее время исчезновения составило 8 недель.

У 157 пациентов мужского пола, получавших имиквимод, суммарная доля элиминации бородавок составила 23% по сравнению с 5% у 161 пациентов, получавших лечение кремовой основой (95% ДИ для разницы частоты случаев: от 3% до 36%,  $p < 0,001$ ). У пациентов, получавших лечение имиквимодом, с полным исчезновением бородавок, среднее время исчезновения составило 12 недель.

#### Поверхностные базалиомы

##### Клиническая эффективность

Эффективность имиквимода, применяемого 5 раз в неделю в течение 6 недель изучали в двух двойных слепых клинических исследованиях с контролем кремовой основой. Лечение подлежали гистологически подтвержденные единичные первичные поверхностные базальноклеточные карциномы с минимальным размером 0,5 см<sup>2</sup> и максимальным диаметром 2 см. Опухоли, расположенные на расстоянии 1 см от глаз, рта, ушей и линии роста волос, были исключены. В обобщенном анализе этих 2 исследований гистологическое излечение наблюдалось у 82% (152/185) пациентов. При включении также данных клинического осмотра излечение с учетом такого комбинированного критерия оценки наблюдалось у 75% (139/185) пациентов. Эти результаты были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ) по сравнению группой получавших кремовую основу, 3% (6/179) и 2% (3/179), соответственно. Существовала значимая связь между интенсивностью очаговых реакций кожи (например, эритема) во время периода лечения и полным излечением базалиомы.

Пятилетние данные из долгосрочного открытого неконтролируемого исследования показали, что по оценкам, 77,9% [95% доверительный интервал (71,9%, 83,8%)] всех субъектов, которые клинически излечились и рецидива заболевания у них не наблюдалось в течение 60 месяцев.

#### Актинический кератоз (АК)

##### Клиническая эффективность

Эффективность имиквимода, применяемого 3 раза в неделю одним или двумя курсами по 4 недели с 4-недельным перерывом между курсами, была изучена в двух двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. У пациентов наблюдались клинически типичные, видимые, отдельные, негипертрофические поражения АК на облысевшей области головы или коже лица с непрерывным участком, подлежащим лечению, площадью 25 см<sup>2</sup>. Лечение подвергали 4-8 поражений АК. Степень полного излечения (имиквимод минус плацебо) для комбинации исследований составила 46,1% (ДИ 39,0%, 53,1%).

Данные двух комбинированных наблюдательных исследований за 1 год показали, что частота рецидивов составила 27% (35/128 пациентов) у тех пациентов, которые продемонстрировали клиническое излечение после одного или двух курсов лечения. Частота рецидивов для отдельных поражений составила 5,6% (41/737). Частота рецидивов для плацебо составила 47% (8/17 больных) и 7,5% (6/80 поражений).

В двух открытых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях сравнивали долгосрочный эффект имиквимода с эффектом от местного применения диклофенака у пациентов с актиническим кератозом (АК) в отношении риска развития рака *in situ* или инвазивной плоскоклеточной карциномы (ПКК). Лечение было назначено согласно

официальным рекомендациям. Если на пролеченной области с АК не наблюдалось полное исчезновение очагов, мог быть назначен дополнительный курс лечения. Все пациенты находились под наблюдением до отмены применения препарата или до 3 лет после рандомизации. Результаты взяты из метаанализа обоих исследований.

Всего 482 пациента были включены в исследования, из которых 481 пациент получал лечение в ходе исследования, из них 243 пациента получали лечение имиквимодом, а 238 пациентов получали лечение диклофенаком для местного применения. Область лечения АК располагалась на лысеющей коже головы или лице с зоной поражения около 40 см<sup>2</sup> в обеих исследуемых группах, которые были представлены со средним количеством 7 клинических типичных поражений АК в начале исследования.

Существует клинический опыт применения у 90 пациентов, которые получили 3 или более курса лечения имиквимодом, 80 пациентов получили 5 или более курсов лечения имиквимодом на протяжении 3-летнего периода исследования.

Согласно первичному критерию оценки гистологическая прогрессия до рака *in situ* или инвазивной плоскоклеточной карциномы была обнаружена всего у 13 из 242 пациентов (5,4%) в группе имиквимода и у 26 из 237 пациентов (11,0%) в группе диклофенака в течение 3 лет, разница -5,6% (95% ДИ: -10,7% до -0,7%). Из них у 4 из 242 пациентов (1,7%) в группе имиквимода и у 7 из 237 пациентов (3,0%) в группе диклофенака была обнаружена гистологическая прогрессия до инвазивной ПМК в течение 3 лет.

Всего у 126 из 242 пациентов в группе лечения имиквимодом (52,1%) и 84 из 237 пациентов в группе лечения диклофенаком (35,4%) наблюдалось полное клиническое выздоровление на участках, где проводилось лечение АК, на 20 неделе (т.е. около 8 недель после окончания первоначального курса лечения); разница 16,6% (95% ДИ: 7,7% до 25,1%). У пациентов с полным клиническим излечением на участке, где проводили лечение АК, оценивали частоту рецидивов. Пациент зачислялся к пациентам с рецидивом в данных исследованиях, если, по меньшей мере, одно поражение АК наблюдалось в полностью вылеченной области, при этом рецидивирующее поражение могло быть очагом, появившимся в той же области как в прошлом пролеченное поражение, так и как новое поражение, появившееся где угодно в ранее пролеченном поле АК. Риск рецидива поражений АК в области лечения (как обозначено выше) в период до 12 месяцев составил 39,7% (50 из 126 пациентов) у пациентов, которые получали лечение имиквимодом, в сравнении с 50,0% (42 из 84 пациентов) для пациентов, получавших лечение диклофенаком для местного применения, разница -10,3% (95% ДИ: -23,6% до 3,3%); и 66,7% (84 из 126 пациентов) для лечения имиквимодом, а в период до 36 месяцев составил 73,8% (62 из 84 пациентов) для диклофенака для местного применения, разница -7,1% (95% ДИ: -19,0% до 5,7%).

Пациенты с рецидивами АК (как обозначено выше) в полностью вылеченной области имели шанс около 80% полностью излечиться снова после последующего курса лечения имиквимодом, в сравнении с шансом около 50% после повторного лечения диклофенаком для местного применения.

### Дети

Зарегистрированные показания в отношении лечения генитальных кондилом, актинического кератоза и поверхностной базалиомы являются состояниями, которые обычно не наблюдаются у детей и у них не изучались. Крем Алдара был оценен в четырех рандомизированных, плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с участием детей в возрасте от 2 до 15 лет с контагиозным моллюском (группа имиквимода n = 576, плацебо n = 313).

Эти исследования не продемонстрировали эффективность имиквимода при любом из применявшихся режимов дозирования (3 раза в неделю в течение ≤ 16 недель и 7 раз в неделю в течение ≤ 8 недель).

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после окончания срока годности.

8635 - 2018

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не допускается повторное использование вскрытых саше.

#### **Упаковка**

По 250 мг крема в саше из полиэстер/алюминиевой фольги.

12 одноразовых саше в картонной коробке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

МЕДА АБ, Швеция

#### **Производитель**

3М Хелс Кеа Лимитед, Дерби Роуд, Лафборо, Лейчестершир, LE11 5СФ, Великобритания  
(3M Health Care Limited, Derby Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5SF, United Kingdom)

*Если Вам стали известны какие-либо нежелательные реакции, связанные с применением продукта компании, в т. ч. применением во время беременности или кормления грудью, либо возникшие в результате медицинских ошибок, неправильного применения, злоупотребления, передозировки, применения не по показаниям или вследствие влияния, связанного с профессиональной и непрофессиональной деятельностью, подозреваемой передачей инфекционного агента или отсутствием эффективности, а также ассоциируемые с дефектом качества, необходимо сообщить об этом лицу, ответственному за фармаконадзор, по электронному адресу [info.safety@mylan.com](mailto:info.safety@mylan.com).*

**МЕДА**