

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Роаккутан, 10 мг, капсулы

Роаккутан, 20 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изотретиноин.

Роаккутан, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг изотретиноина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: соевых бобов масло рафинированное, соевых бобов масло гидрогенизированное, соевых бобов масло частично гидрогенизированное (см. разделы 4.3, 4.4), сорбитол (см. раздел 4.4).

Роаккутан, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 20 мг изотретиноина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: соевых бобов масло рафинированное, соевых бобов масло гидрогенизированное, соевых бобов масло частично гидрогенизированное (см. разделы 4.3, 4.4), сорбитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Роаккутан, 10 мг, капсулы

Капсулы овальной формы, коричнево-красного цвета, непрозрачные; на поверхности капсулы четкая надпись «ROA 10»; содержимое капсулы – однородная суспензия темно-желтого цвета.

Длина: 8.3 – 10.7 мм

Диаметр: 5.3 – 7.7 мм

Роаккутан, 20 мг, капсулы

Капсулы овальной формы, одна половина коричнево-красного цвета, непрозрачная, другая половина белая, непрозрачная; на поверхности капсулы четкая надпись «ROA 20»; содержимое капсулы – однородная суспензия темно-желтого цвета.

Длина: 12.4 – 14.2 мм

Диаметр: 7.3 – 9.1 мм

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Роаккутан показан к применению у взрослых и детей в возрасте с 12 лет.

- Тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне и акне с риском образования рубцов).
- Акне, не поддающиеся другим видам терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию изотретиноином должны назначать или контролировать врачи, имеющие опыт в применении системных ретиноидов для терапии тяжелых форм акне с полным пониманием рисков, связанных с терапией изотретиноином, а также требований по мониторингу.

Режим дозирования

Взрослые пациенты, подростки и пациенты пожилого возраста

Лечение изотретиноином следует начинать с дозы 0.5 мг/кг в сутки. Терапевтическая эффективность изотретиноина и некоторые его нежелательные явления зависят от дозы и варьируют у разных пациентов. Это и диктует необходимость индивидуального подбора дозы в ходе лечения. У большинства пациентов доза колеблется от 0.5 до 1.0 мг/кг массы тела в сутки.

Частота долгосрочной ремиссии и рецидивов более тесно связаны с общей курсовой дозой, чем с длительностью терапии или суточной дозой. Курсовая доза, превышающая 120-150 мг/кг (на курс лечения) не обладает существенным дополнительным преимуществом.

Продолжительность терапии у конкретных пациентов меняется в зависимости от суточной дозы. Полной ремиссии акне обычно удается добиться за 16-24 недели лечения.

У большинства пациентов акне полностью исчезают после однократного курса лечения. При явном рецидиве показан повторный курс лечения препаратом Роаккутан в той же суточной и курсовой дозе, как и первый. Поскольку улучшение может продолжаться вплоть до 8 недель после отмены препарата, повторный курс следует назначать не раньше окончания этого срока.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью лечение препаратом Роаккутан следует начинать с меньшей дозы (например, 10 мг/сутки) и далее увеличивать до 1 мг/кг/сутки или максимально переносимой (см. раздел 4.4).

Пациенты с непереносимостью

У пациентов с тяжелой непереносимостью рекомендованной дозы лечение можно продолжать в более низкой дозе с учетом последствий более продолжительной терапии и более высокого риска рецидива. Для достижения максимально возможной эффективности у таких пациентов обычно лечение следует продолжать в максимально переносимой дозе.

Дети

Препарат Роаккутан не следует использовать для терапии препубертатных акне.

Безопасность и эффективность препарата Роаккутан у детей в возрасте от 0 до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, во время еды один или два раза в день.

4.3. Противопоказания

Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Женщины с детородным потенциалом, если только состояние женщины не удовлетворяет всем критериям Программы по предотвращению беременности (см. раздел 4.4).

Гиперчувствительность к изотретиноину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, в том числе к сое и арахису в анамнезе.

Печеночная недостаточность, гипервитаминоз А, выраженная гиперлипидемия.

Сопутствующая терапия тетрациклинами (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Тератогенные эффекты

Препарат Роаккутан является мощным тератогеном, часто вызывающим тяжелые и угрожающие жизни врожденные пороки у человека.

Препарат Роаккутан строго противопоказан:

- беременным женщинам;
- женщинам с детородным потенциалом, если только состояние женщины не удовлетворяет всем критериям Программы по предотвращению беременности.

Программа по предотвращению беременности

Изотретиноин – препарат с ТЕРАТОГЕННЫМ действием.

Изотретиноин противопоказан женщинам с детородным потенциалом, если только состояние женщины не удовлетворяет всем нижеперечисленным критериям Программы по предотвращению беременности:

- тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов), акне, не поддающиеся другим видам терапии (см. раздел 4.1);
- возможность возникновения беременности должна быть оценена для всех пациенток;
- пациентка должна понимать тератогенный риск;
- пациентка должна понимать необходимость обязательного посещения врача каждый месяц;
- пациентка должна понимать и непрерывно использовать эффективные методы контрацепции в течение одного месяца до лечения изотретиноином, во время лечения и в течение месяца после его окончания. Необходимо использовать, как минимум, один высокоэффективный способ контрацепции (т.е. способ контрацепции, который не зависит от пользователя) или 2 различных способа контрацепции одновременно (которые зависят от пользователя);
- при выборе способа контрацепции в каждом отдельном случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, с вовлечением пациентки в обсуждение с целью гарантии ее обязательств и использования выбранного способа контрацепции;
- даже в случае аменореи необходимо следовать всем рекомендациям по эффективной контрацепции;
- пациентка должна быть информирована и понимать потенциальные последствия беременности и необходимость срочной консультации в случаях, когда существует риск возникновения беременности, или она может быть беременна;
- пациентка понимает необходимость и дает согласие на прохождение регулярных тестов на беременность до начала терапии, предпочтительно ежемесячно во время терапии и через 1 месяц после завершения терапии;
- пациентка подтверждает понимание рисков и необходимых мер предосторожности, связанных с применением изотретиноина.

Данные условия также касаются женщин, которые на данный момент не ведут половую жизнь, если только врач не считает, что есть веские причины, указывающие на отсутствие риска возникновения беременности.

Врач должен быть уверен, что:

- пациентка соответствует всем вышеперечисленным условиям по предотвращению беременности, включая подтверждение, что она имеет надлежащий уровень понимания;
- пациентка ознакомлена с вышеперечисленными условиями;
- пациентка понимает необходимость постоянного и правильного использования одного высокоэффективного способа контрацепции (т.е. способа контрацепции, который не зависит от пользователя) или 2 различных способов контрацепции одновременно (которые зависят от

пользователя), как минимум, в течение одного месяца до начала лечения изотретиноином, во время лечения и, как минимум, в течение месяца после его окончания;

- получен отрицательный результат теста на беременность до начала приема препарата, во время терапии и через месяц после окончания терапии; даты и результаты проведения теста на беременность должны быть задокументированы.

В случае возникновения беременности у пациентки, получающей изотретиноин, лечение следует прекратить, а пациентка должна быть направлена к врачу, специализирующемуся или имеющему опыт в тератологии для проведения оценки и получения рекомендаций.

Если беременность возникла после прекращения лечения, риск тяжелых и серьезных пороков развития плода сохраняется до тех пор, пока препарат не будет полностью выведен из организма, что происходит через 1 месяц после окончания терапии.

Контрацепция

Пациенткам должна быть предоставлена полная информация в отношении предотвращения беременности и предоставлены рекомендации для пациенток, которые не используют эффективные способы контрацепции. Если лечащий врач не может предоставить такую информацию, пациентку следует направить к другому врачу соответствующей специализации и квалификации.

Минимальное требование к женщинам с детородным потенциалом – использование одного высокоэффективного способа контрацепции (т.е. способа контрацепции, который не зависит от пользователя) или 2 различных способов контрацепции одновременно (которые зависят от пользователя) в течение, как минимум, одного месяца до начала лечения изотретиноином, во время лечения и, как минимум, в течение месяца после его окончания, даже у пациенток с аменореей.

При выборе способа контрацепции в каждом отдельном случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, вовлекая пациентку в обсуждение для гарантии ее обязательств и использования выбранного способа контрацепции.

Тест на беременность

В соответствии с существующей практикой, тест на беременность с минимальной чувствительностью 25 мМЕ/мл следует проводить под руководством медицинского специалиста согласно следующим рекомендациям.

До начала терапии

Тест на беременность следует проводить, как минимум, через 1 месяц после начала контрацепции и в кратчайшие сроки (предпочтительно несколько дней) перед первичным назначением препарата. Тест на беременность следует проводить под руководством

медицинского специалиста. Данный тест позволяет убедиться, что пациентка не беременна перед началом приема изотретиноина.

Во время терапии

Пациентка должна посещать врача регулярно, предпочтительно ежемесячно. Необходимость ежемесячного тестирования на беременность определяется в соответствии с локальной практикой и с учетом сексуальной активности, предшествующих нарушений менструального цикла (аномальные менструации, отсутствие очередной менструации, аменорея) и способа контрацепции. При наличии показаний тест на беременность проводится в день визита или за три дня до визита к врачу.

Окончание терапии

Через месяц после окончания терапии проводится заключительный тест для исключения беременности.

Рецепт и отпуск препарата

Рецепт на препарат Роаккутан женщине с детородным потенциалом должен быть выписан предпочтительно на 30 дней лечения с целью обеспечения регулярного наблюдения, включая тесты на беременность и мониторинг. Тест на беременность, выписку рецепта и получение препарата желательно проводить в один день.

Выдачу препарата Роаккутан в аптеке следует осуществлять в тот же день и в течение не более 7 дней с даты выписки рецепта.

Ежемесячные визиты позволят осуществлять регулярное тестирование на беременность и мониторинг, позволят убедиться, что пациентка не беременна перед началом следующего цикла приема препарата.

Пациентам мужского пола

Существующие данные свидетельствуют о том, что экспозиция препарата, поступившего из семени и семенной жидкости мужчин, принимающих препарат Роаккутан, не достаточна для проявления тератогенных эффектов у женщин.

Препарат нельзя передавать другим лицам, особенно женщинам.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты должны быть проинформированы о запрете передавать препарат Роаккутан другим лицам и утилизировать неиспользованные капсулы согласно местным рекомендациям.

Во избежание случайного воздействия препарата на плод (в случае беременности реципиента при трансфузии), нельзя брать донорскую кровь у пациентов, которые получают или получали за месяц до этого изотретиноин.

Образовательные материалы

Чтобы помочь врачам, фармацевтам и пациентам избежать риска воздействия изотретиноина на плод, компания-производитель создала образовательные материалы, направленные на предупреждение тератогенного воздействия препарата, предоставление рекомендации в отношении контрацепции до начала терапии и руководства по необходимости тестирования на беременность. С материалами можно ознакомиться на сайте компании.

Врач должен предоставлять полную информацию о тератогенном риске и строгом соблюдении мер по предохранению от беременности согласно Программе по предотвращению беременности как мужчинам, так и женщинам.

Психические нарушения

У пациентов, получавших изотретиноин, отмечались депрессия, усиление депрессии, тревожность, склонность к агрессии, перепады настроения, психотические симптомы, очень редко – суицидальное поведение, суицидальные попытки, суицид (см. раздел 4.8).

Необходимо соблюдать особую осторожность у пациентов с депрессией в анамнезе и наблюдать всех пациентов на предмет признаков депрессии в ходе лечения препаратом, при необходимости направляя их к соответствующему специалисту. Однако отмена изотретиноина может не привести к исчезновению симптомов, в связи с чем может потребоваться дальнейшее наблюдение и лечение у соответствующего специалиста.

Осведомленность родственников или друзей может быть полезна для определения ухудшения ментального здоровья.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В редких случаях в начале терапии отмечается обострение акне, которое обычно проходит в течение 7-10 дней без коррекции дозы препарата.

Следует ограничивать воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей. При необходимости следует использовать солнцезащитный крем с высоким значением защитного фактора не менее 15 SPF (sun protection factor).

Следует избегать проведения глубокой химической дермоабразии и лечения лазером у пациентов, получающих изотретиноин, а также в течение 5-6 месяцев после окончания лечения из-за возможности усиленного рубцевания в атипичных местах и (реже) возникновения поствоспалительной гипер- и гипопигментации. В ходе лечения изотретиноином и в течение, как минимум, 6 месяцев после нельзя проводить эпиляцию с помощью аппликаций воска из-за риска отслойки эпидермиса.

Следует избегать одновременного применения изотретиноина с местными кератолитическими или эксфолиативными препаратами для лечения акне из-за возможного усиления местного раздражения (см. раздел 4.5).

Пациентам, получающим изотретиноин, рекомендуется использовать увлажняющие мазь или крем для тела, бальзам для губ для уменьшения сухости кожи и слизистых с начала терапии, поскольку вероятно, что при применении изотретиноина будет возникать сухость кожи и губ.

В ходе пострегистрационного наблюдения при применении изотретиноина описаны случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Данные явления может быть сложно отличить от других реакций со стороны кожи, возникающих при применении изотретиноина (см. раздел 4.8). Следует проинформировать пациентов о признаках и симптомах и тщательно мониторить пациентов на предмет тяжелых реакций со стороны кожи. При подозрении на тяжелую реакцию со стороны кожи применение изотретиноина следует прекратить.

Аллергические реакции

Анафилактические реакции отмечались редко, в некоторых случаях они возникали только после предшествующего наружного применения ретиноидов. Аллергические реакции со стороны кожи отмечались в редких случаях. Наблюдались серьезные случаи аллергического васкулита, часто одновременно с пурпурой (гематомы и красные пятна) на конечностях и вне кожи. Тяжелые аллергические реакции диктуют необходимость отмены препарата и тщательного наблюдения за пациентом.

Нарушения со стороны органа зрения

Сухость конъюнктивы, помутнения роговицы, нарушение сумеречного зрения и кератит обычно проходят после отмены препарата. Были получены сообщения о развитии сухости глаз, не разрешающейся после прекращения терапии. При сухости слизистой оболочки глаз можно использовать аппликации увлажняющей глазной мази или препараты искусственной слезы. При непереносимости контактных линз на время терапии следует использовать очки. При применении препарата наблюдалось нарушение сумеречного зрения, возникновение данного явления у некоторых пациентов было внезапным (см. раздел 4.7). Пациентов, предъявляющих жалобы на зрение, следует направлять к офтальмологу и рассмотреть вопрос о целесообразности отмены изотретиноина.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

На фоне приема изотретиноина отмечались артралгия и миалгия, увеличение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови, особенно у пациентов, которые подвергаются интенсивным физическим нагрузкам (см. раздел 4.8). В некоторых случаях данные явления могут прогрессировать до потенциально угрожающего жизни рабдомиолиза.

Через несколько лет после применения изотретиноина для лечения дискератозов в очень высоких дозах развивались костные изменения, в том числе преждевременное закрытие эпифизарных зон роста, гиперостоз, кальцификация связок и сухожилий. Уровень дозы, длительность терапии, общая курсовая доза у таких пациентов обычно значительно превосходили таковые, рекомендованные для терапии акне.

При применении изотретиноина были получены сообщения о развитии сакроилеита. У пациентов с клиническими признаками сакроилеита следует провести дифференциальную диагностику с другими причинами болей в спине, для этого может потребоваться проведение дополнительных исследований, включая методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография. В случаях, о которых сообщалось в пострегистрационном периоде, состояние пациентов с сакроилеитом улучшалось после прекращения приема препарата Роаккутан и проведения соответствующего лечения.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Описаны случаи развития доброкачественной внутричерепной гипертензии, в некоторых случаях при одновременном применении с тетрациклинами (см. разделы 4.3 и 4.5). Признаки и симптомы доброкачественной внутричерепной гипертензии включают головную боль, тошноту и рвоту, нарушения зрения и отек диска зрительного нерва. У таких пациентов следует немедленно отменить изотретиноин.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Рекомендуется контролировать ферменты печени до лечения, через 1 месяц после его начала, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Отмечено транзиторное и обратимое увеличение печеночных трансаминаз. В большинстве случаев увеличение было в пределах нормальных значений, и показатели возвращались к исходному уровню во время терапии. Однако, в случае устойчивого клинически значимого увеличения показателей печеночных трансаминаз, необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность и нарушение функции почек не оказывают влияния на фармакокинетику изотретиноина. Таким образом, изотретиноин можно применять у пациентов с почечной недостаточностью. Однако, лечение изотретиноином рекомендуется начинать с меньшей дозы и далее увеличивать до максимально переносимой (см. раздел 4.2).

Метаболизм липидов

Следует определять концентрацию липидов в сыворотке натощак до лечения, через 1 месяц после начала, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Обычно концентрации липидов нормализуются после уменьшения дозы или отмены препарата, а также при соблюдении диеты.

Применение изотретиноина было связано с увеличением концентрации триглицеридов в плазме крови. При невозможности контроля гипертриглицеридемии на приемлемом уровне или симптомах панкреатита изотретиноин следует отменить (см. раздел 4.8). Увеличение концентрации триглицеридов свыше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, возможно с летальным исходом.

Желудочно-кишечные нарушения

При терапии изотретиноином отмечалось возникновение воспалительного заболевания кишечника (включая регионарный илеит) у пациентов без нарушений со стороны кишечника в анамнезе. У пациентов с тяжелой (геморрагической) диареей необходимо немедленно отменить изотретиноин.

Пациенты из группы высокого риска

Пациентам из группы высокого риска (с сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом или нарушениями липидного обмена) при лечении изотретиноином может потребоваться более частый лабораторный контроль концентрации глюкозы и/или липидов в сыворотке крови. При применении изотретиноина отмечалось повышение показателей сахара в крови натощак, были впервые диагностированы случаи сахарного диабета.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 2.00 – 3.05 мг сорбитола (в каждой капсуле 10 мг) или 3.20 мг – 4.86 мг сорбитола (в каждой капсуле 20 мг). Следует принимать во внимание аддитивный эффект, возникающий при одновременном применении препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу) и употреблении сорбитола (или фруктозы) с пищей; также следует учитывать, что содержание сорбитола в одних пероральных препаратах может оказывать влияние на биодоступность других пероральных лекарственных препаратов при их одновременном применении.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не следует одновременно применять витамин А и изотретиноин в связи с риском развития гипервитаминоза А.

При одновременном применении тетрациклинов и изотретиноина наблюдались случаи доброкачественной внутричерепной гипертензии («псевдоопухоль головного мозга»). Таким образом, следует избегать применения тетрациклинов одновременно с изотретиноином (см. разделы 4.3 и 4.4).

Следует избегать одновременного применения с местными кератолитическими или эксфолиативными препаратами для лечения акне из-за возможного усиления местного раздражения (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Беременность – абсолютное противопоказание для терапии изотретиноином (см. раздел 4.3). Женщина с детородным потенциалом должна использовать эффективные способы контрацепции во время лечения и в течение одного месяца после окончания терапии.

Если беременность возникает, несмотря на предостережения, во время лечения препаратом Роаккутан или в течение одного месяца после окончания терапии, существует очень большая опасность рождения ребенка с очень тяжелыми и серьезными пороками развития.

Врожденные пороки развития, связанные с применением изотретиноина, включают пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалию, микроцефалию, пороки развития/аномалии мозжечка), лицевую дисморфию, волчью пасть, аномалии наружного уха (отсутствие наружного уха, сужение или отсутствие наружного слухового прохода), аномалии глаз (микрофтальмия), сердечно-сосудистые аномалии (конотрункальные пороки развития, такие как тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, дефекты перегородок), аномалии вилочковой и паращитовидной желез. Также отмечается увеличение частоты спонтанных абортов.

При возникновении беременности у пациентки, получающей изотретиноин, терапию необходимо прекратить. Следует обсудить ситуацию с врачом, специализирующимся или имеющим опыт в тератологии для проведения оценки и получения рекомендаций.

Грудное вскармливание

Поскольку изотретиноин обладает высокой липофильностью, весьма вероятно, что он попадает в грудное молоко. Из-за возможных нежелательных явлений препарат Роаккутан противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Изотретиноин в терапевтических дозах не оказывает влияния на число, подвижность и морфологию спермы, не нарушает формирование и развитие эмбриона при применении изотретиноина мужчиной.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Роаккутан может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

В ходе терапии изотретиноином наблюдалось нарушение сумеречного зрения, которое в редких случаях сохраняется и после окончания терапии (см. разделы 4.4 и 4.8). Поскольку возникновение данного явления у некоторых пациентов было внезапным, пациентов следует информировать о возможности этого состояния, рекомендуя им соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами.

Хотя сонливость, головокружение и нарушение зрения наблюдались очень редко, пациенты должны быть предупреждены о том, что при возникновении данных явлений не следует управлять транспортными средствами, механизмами или выполнять действия, в ходе которых возникает риск как для самого пациента, так и для других лиц.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Некоторые нежелательные явления, связанные с применением изотретиноина, зависят от дозы. Обычно нежелательные явления в целом носят обратимый характер после коррекции дозы или отмены препарата, но некоторые могут сохраняться и после прекращения лечения. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось в качестве нежелательных явлений при применении изотретиноина, были: сухость кожи, слизистых оболочек, например, губ (хейлит), носовой полости (кровотечения) и глаз (конъюнктивит).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований (824 пациента) и пострегистрационного применения, представлены ниже согласно классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой категории частоты и класса систем органов нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение изотретиноином.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии				Бактериальные инфекции (кожи и	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				слизистых оболочек), вызванные грамположительными возбудителями	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения, анемия, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов	Нейтропения		Лимфаденопатия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактические реакции, гиперчувствительность, кожные аллергические реакции		
Нарушения метаболизма и питания				Сахарный диабет, гиперурикемия	
Психические нарушения			Депрессия, усиление депрессии, склонность к агрессии, тревожность, перепады настроения	Суицид, суицидальные попытки, суицидальное поведение, психотическое расстройство, аномальное поведение	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		Доброкачественная внутричерепная гипертензия, судороги, сонливость,	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				головокружение	
Нарушения со стороны органа зрения	Блефарит, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение глаз			Отек диска зрительного нерва (как признак доброкачественной внутричерепной гипертензии), катаракта, цветоаномалия (нарушение цветовосприятия), непереносимость контактных линз, помутнение роговицы, нарушение сумеречного зрения, кератит, светобоязнь, нарушение зрения, помутнение в поле зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				Нарушение слуха	
Нарушения со стороны сосудов				Васкулит (например, гранулематоз Вегенера, аллергический васкулит)	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Назофарингит, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки носовой полости		Бронхоспазм (особенно у пациентов с астмой), дисфония	
Желудочно-кишечные нарушения				Воспалительное заболевание кишечника, колит, илеит, панкреатит, желудочно-кишечное кровотечение, геморрагическая диарея, тошнота, сухость в горле (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности печеночных трансаминаз			Гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд, эритематозная сыпь, дерматит, хейлит, сухость кожи, локализованная эксфолиация, хрупкость кожи (риск повреждения от трения)		Алопеция	Фульминантные формы акне, обострение акне, эритема (на лице), экзантема, нарушения со стороны волос, гирсутизм, дистрофия ногтей, паронихия,	Многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				реакции светочувствите льности, пиогенная гранулема, гиперпигмента ция кожи, повышенная потливость	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительно й ткани	Артралгия, миалгия, боль в спине (особенно у детей и подростков)			Артрит, кальциноз (кальцификаци я сухожилий и связок), преждевременн ое закрытие эпифизарных зон роста, экзостоз (гиперостоз), снижение плотности костей, тендинит	Рабдомиолиз, сacroилеит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящ их путей				Гломерулонефр ит	Уретрит
Нарушения со стороны репродуктивно й системы и молочных желез					Сексуальная дисфункция (включая эректильную дисфункцию и снижение либидо), гинекомастия, вульвовагиналь

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					ная сухость
Общие нарушения и реакции в месте введения				Разрастание грануляционно й ткани, недомогание	
Лабораторные и инструменталь ные данные	Повышение показателя триглицеридов в крови, снижение показателя липопротеидов высокой плотности	Увеличение показателя холестерина в крови, увеличение показателя глюкозы в крови, гематурия, протеинурия		Повышение активности креатинфосфок иназы в крови	

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. 8 (800) 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Изотретиноин является производным витамина А. Несмотря на низкую острую токсичность изотретиноина, признаки гипервитаминоза А могут возникнуть при его случайной передозировке. Проявления острой токсичности витамина А включают тяжелую головную боль, тошноту или рвоту, сонливость, раздражительность и зуд. Признаки и симптомы случайной или намеренной передозировки изотретиноина, вероятно, будут схожими. Ожидается, что данные симптомы будут обратимы и разрешатся без необходимости в проведении терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения угревой сыпи; препараты для лечения угревой сыпи системного действия; ретиноиды для лечения угревой сыпи.

Код АТХ: D10BA01

Механизм действия

Изотретиноин – стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Точный механизм действия изотретиноина еще подробно не выяснен, однако установлено, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу.

Клиническая эффективность и безопасность

Гиперкератоз клеток эпителия волосяной луковицы и сальной железы приводит к слущиванию корнеоцитов в проток железы и к закупорке последнего кератином и избытком сального секрета. За этим следует образование комедона и, в ряде случаев, присоединение воспалительного процесса. Изотретиноин подавляет пролиферацию себоцитов и действует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток. Кожное сало – основной субстрат для роста *Propionibacterium acnes*, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание изотретиноина из желудочно-кишечного тракта варьируется и является линейно зависимым от вводимой дозы в пределах терапевтического диапазона. Абсолютная биодоступность изотретиноина не определялась, поскольку формы выпуска препарата для внутривенного применения у человека нет. Однако экстраполирование данных, полученных

в эксперименте на собаках, позволяет предполагать довольно низкую и переменную системную биодоступность. Прием изотретиноина с пищей увеличивает биодоступность в 2 раза по сравнению с приемом натощак.

Распределение

Изотретиноин в сильной степени связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами (99.9%). Объем распределения изотретиноина у человека не определялся, поскольку лекарственной формы для внутривенного введения не существует. Данных о распределении изотретиноина в тканях у человека недостаточно. Концентрации изотретиноина в эпидермисе в два раза ниже, чем в сыворотке. Концентрации изотретиноина в плазме примерно в 1.7 раз выше концентраций в крови, вследствие плохого проникновения изотретиноина в эритроциты.

Биотрансформация

После приема внутрь в плазме обнаруживаются три основных метаболита: 4-оксо-изотретиноин, третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) и 4-оксо-третиноин. Данные метаболиты обладают биологической активностью, подтвержденной в нескольких тестах *in vitro*. В клиническом исследовании было показано, что 4-оксо-изотретиноин обеспечивал значимый вклад в активность изотретиноина (уменьшение образования кожного сала, несмотря на отсутствие влияния в отношении плазменных концентраций изотретиноина и третиноина). Обнаружены и менее значимые метаболиты, включающие конъюгаты глюкуронидов. Основным метаболитом является 4-оксо-изотретиноин, плазменные концентрации которого в равновесном состоянии в 2.5 раза выше таковых исходного соединения.

Поскольку изотретиноин и третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) обратимо превращаются друг в друга, метаболизм третиноина связан с метаболизмом изотретиноина. Установлено, что 20-30% дозы изотретиноина метаболизируется путем изомеризации. В фармакокинетике изотретиноина у человека существенную роль может играть enteroгепатическая циркуляция. Исследования метаболизма *in vitro* показали, что в превращении изотретиноина в 4-оксо-изотретиноин и третиноин участвуют несколько ферментов системы цитохрома P450 (CYP). По-видимому, ни одна из изоформ при этом не играет доминирующей роли. Изотретиноин и его метаболиты не оказывают существенного влияния на активность ферментов системы CYP.

Элиминация

После приема внутрь радиоактивно меченного изотретиноина в моче и кале обнаруживается примерно одинаковое количество. Период полувыведения терминальной фазы для неизмененного препарата у пациентов с акне составляет в среднем 19 часов после

перорального приема изотретиноина. Период полувыведения терминальной фазы для 4-оксо-изотретиноина больше и равняется в среднем 29 часам.

Изотретиноин относится к природным (физиологическим) ретиноидам. Эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются примерно через 2 недели после окончания приема изотретиноина.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью плазменный клиренс изотретиноина или 4-оксо-изотретиноина не снижается значительно.

Печеночная недостаточность

Поскольку изотретиноин противопоказан при нарушении функции печени, данные о фармакокинетике препарата у этой группы пациентов ограничены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Острая токсичность при пероральном применении изотретиноина была определена на различных видах животных. Полулетальная доза (LD50) составляет приблизительно 2000 мг/кг у кроликов, приблизительно 3000 мг/кг у мышей и более 4000 мг/кг у крыс.

Хроническая токсичность

Долгосрочное исследование на крысах в течение 2 лет (дозы изотретиноина составляли 2, 8 и 32 мг/кг/сут) выявило частичное выпадение шерсти и повышение уровня триглицеридов в плазме в группах, получавших более высокие дозы. Таким образом, спектр нежелательных явлений изотретиноина у грызунов очень схож со спектром нежелательных явлений витамина А, за исключением массивной кальцификации тканей и органов, наблюдаемой при применении витамина А у крыс. При применении изотретиноина не наблюдалось изменений клеток печени, наблюдаемых при применении витамина А.

Все наблюдаемые нежелательные явления синдрома гипervитаминоза А были спонтанно обратимы после отмены изотретиноина. Даже при плохом общем состоянии исследуемых животных в большинстве случаев оно восстанавливалось в течение 1–2 недель.

Тератогенность

Исследования на животных показали, что изотретиноин, как и другие производные витамина А, тератогенен и эмбриотоксичен.

Вследствие тератогенного потенциала изотретиноина его назначение женщинам с детородным потенциалом может иметь терапевтические последствия (см. разделы 4.3, 4.4, 4.6).

Мутагенность

В исследованиях у животных *in vitro* или *in vivo* не было выявлено мутагенных свойств изотретиноина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Роаккутан, 10 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

соевых бобов масло рафинированное;

воск пчелиный желтый;

соевых бобов масло гидрогенизированное;

соевых бобов масло частично гидрогенизированное.

Оболочка капсулы:

глицерол 85%;

желатин;

Карион 83 (гидрогенизированный гидролизированный крахмал, маннитол, сорбитол);

краситель железа оксид красный (E172);

титана диоксид (E171).

Чернила для нанесения надписи на капсуле:

шеллак;

краситель железа оксид черный (E172).

Роаккутан, 20 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

соевых бобов масло рафинированное;

воск пчелиный желтый;

соевых бобов масло гидрогенизированное;

соевых бобов масло частично гидрогенизированное.

Оболочка капсулы:

глицерол 85%;

желатин;

Карион 83 (гидрогенизированный гидролизированный крахмал, маннитол, сорбитол);

краситель железа оксид красный (E172);

титана диоксид (E171).

Чернила для нанесения надписи на капсуле:

шеллак;

краситель железа оксид черный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистеры в картонной пачке) для защиты от света и влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы 10 мг и 20 мг

По 10 капсул в блистер ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Al или ПВХ/ПВДХ/Al или ПВХ/Al.

3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Утилизация неиспользованного препарата/препарата с истекшим сроком годности

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Роаккутан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.