

Состав

действующее вещество: tretinoin;

1 г лосьона содержит третиноин – 0,5 мг;

другие составляющие: бензиловый спирт, бутилгидрокситолуол, карбомерный сополимер тип В (Psmulen TR-1). карбомерный гомополимер тип А (Carbopol 981), глицерин, метилпарабен, масло минеральное, октоксинол 9. вода очищенная, натрия гиалуронат. растворимый коллаген, триэтаноламин.

Лекарственная форма

Лосьон.

Основные физико-химические свойства: непрозрачный бледно-желтый лосьон.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения акне. Ретиноиды для местного лечения акне.

Код АТХ D10AD01.

Фармакодинамика

Механизм действия

Третиноин является производным веществом витамина А. Точный механизм действия третиноина при лечении акне неизвестен.

Третиноин с высоким сродством связывается со специфическими рецепторами ретиноевой кислоты, которые содержатся и в цитозоле, и в ядре. Третиноин активирует трех представителей ядерных рецепторов ретиноевой кислоты (РРК) (РРКа, РРК(3 и РРК)), которые влияют на модификацию экспрессии генов и последующий синтез белка.

Исследования биохимического и фармакологического профиля ясно показали, что третиноин является мощным модулятором процессов клеточной дифференциации и кератинизации, которые аномально наблюдаются при патологии, связанной с угревой болезнью (acne vulgaris). При местном применении он изменяет рост и дифференцировку эпителия. У пациентов с акне он снижает когезивность фолликулярных эпителиальных клеток с уменьшением образования микрокомедонов. Кроме того, третиноин стимулирует митотическую активность и увеличивает скорость обновления фолликулярных

эпителиальных клеток, что приводит к экстррузии комедонов.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность лосьона (кожной эмульсии) Альтрено141 было исследовано у двух крупных плацебо-контролируемых, рандомизированных, обратных слепых клинических исследованиях с идентичным дизайном с участием 1640 пациентов в возрасте от 9 лет, имеющих акне средней и тяжелой степени. В обоих исследованиях после лечения длительностью до 12 недель лосьон АльтреноИМ превосходил плацебо по абсолютным изменениям от начального уровня по количеству воспалительных и воспалительных поражений.

В первом исследовании абсолютное изменение от начального уровня невоспалительных и воспалительных поражений акне составляло -17,8 и -13,1 соответственно для Альтрено141 по сравнению с -10,6 и -10,2 соответственно для наполнителя ($p < 0,001$). Кроме того, 16,5% участников из группы Альтрено141 по сравнению с 6,9% участников из группы плацебо имели снижение по меньшей мере на 2 оценки от начального уровня по Общей оценке тяжести исследователем (ЗОТД) и ЗОТД «чисто» или «почти чисто» на 12 -й неделе.

Так же во втором исследовании абсолютное изменение от исходного уровня невоспалительных и воспалительных поражений акне составляло -21.9 и -13.9 соответственно для Альтрено по сравнению с -13,9 и -10,7 соответственно для наполнителя ($p < 0.001$). Кроме того, 19.8 % участников из группы Альтрено141 по сравнению с 12,5 % участников из группы плацебо имели снижение по меньшей мере на 2 оценки от начального уровня по Общей оценке тяжести исследователем (ЗОТД) и ЗОТД «чисто» или «почти чисто» на 12-м неделе.

Дети

Безопасность и эффективность Альтрено141 для местного лечения угревой болезни у детей в возрасте от 9 до 17 лет была установлена на основании двух указанных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, контролируемых наполнителем исследований, проводимых в параллельных группах, длительностью 12 недель и открытого исследования фармакокинетики. Всего 318 детей-участников в возрасте от 9 до 17 лет получали Альтрено141 в этих клинических исследованиях.

У детей младше 9 лет безопасность и эффективность применения препарата еще не установлена.

Частота рецидивов после лечения акне топическим третиноином не исследовалась.

Фармакокинетика

Концентрации третиноина и его основных метаболитов (изотретиноина и 4-оксоизотретиноина) в плазме крови оценивались у 20 участников в открытом рандомизированном исследовании фармакокинетики. Участники в возрасте от 10 до 17 лет с угревой болезнью наносили примерно 3,5 г третиноина на кожу всего лица (за исключением участка вокруг глаз и губ), шеи, верхней части грудной клетки, верхней части спины и плеч один раз в сутки в течение 14 дней. . Характеристику фармакокинетики (ФК) однократной дозы определяли по образцам, собранным в 1-й и 2-й дни применения препарата, а ФК в равновесном состоянии - по образцам, собранным на 14-й и 15-й дни при условии полного применения. Средние начальные скорректированные C_{max} и AUC_{0-t} третиноина и его метаболитов после ежедневного применения третиноина один раз в сутки в течение 14 дней.

Соединение	Среднее значение ($\pm$ СВ) C_{max} (нг/мл)	Среднее значение ($\pm$ СВ) AUC_{0-t} (нг*год/мл)
Третиноин	0,33 (0,33)	6,46(5,15)
Изотретиноин	0,49 (0,66)	9,30 (9,95)
4-оксо-изотретиноин	0,57 (0,82)	14,51 (18,28)

Средние значения концентрации третиноина и его метаболитов (изотретиноина и 4-оксоизотретиноина) остаются относительно стабильными и неизменными в течение 24-часового периода как после применения препарата в 1-й день, так и после применения препарата на 14-й день. Системные концентрации третиноина, по всей видимости, находятся в стабильном или близком к нему состоянии к 14-му дню. Средние коэффициенты накопления начальной скорректированной AUC между 14-м и 1-м днем были 1,5, 4,5 и 7,3 для третиноина, изотретиноина и 4-оксо-изотретиноина соответственно.

Доклинические данные по безопасности

Тест на местную переносимость, повторное тестирование дозы и чувствительность кожи с применением топического третиноина выявили лишь незначительные признаки раздражения в местах нанесения.

Двухлетнее исследование канцерогенности на мышах при дермальном

применении препарата проводилось с местным нанесением 0.005%, 0,025% и 0,05% третиноина в гелевой форме. Несмотря на то, что у выживших животных не наблюдалось развитие опухолей, связанных с препаратом, раздражающее действие лекарственного средства исключало ежедневное применение путем искривления интерпретации данных и снижения биологической значимости этих результатов. Исследования на безволосых мышах-альбиносах с применением другой лекарственной формы позволяют предположить, что одновременное влияние третиноина может усиливать канцерогенный потенциал канцерогенных доз УФ-А и УФ-В лучей имитатора солнечного излучения. Это влияние было подтверждено в исследовании на пигментированных мышах, которое проводилось позже, и темная пигментация не помешала усилению фотокарциногенеза 0.05% третиноина. Хотя значимость этих исследований для человека не ясна, пациентам следует минимизировать влияние солнечного света или искусственных источников ультрафиолетового излучения. Генотоксический потенциал третиноина оценивали с помощью бактериального теста на индукцию реверсий *in vitro*, анализа хромосомных aberrаций *in vitro* на лимфоцитах крови человека и микроядерного теста *in vivo* на крысах. Все тесты имели отрицательный результат.

В дермальных исследованиях фертильности при применении других лекарственных форм третиноина на крысах наблюдалось незначительное (статистически незначимое) снижение количества сперматозоидов и подвижности при 0.5 мг/кг/сут (примерно в 2 раза превышает МРДЛ в соответствии с сравнением ППТ и при 100%). незначительное (статистически незначимое) увеличение количества и процента нежизнеспособных эмбрионов у самок, получавших 0,25 мг/кг/сут и более (примерно МРДЛ согласно сравнению ППТ и при 100% абсорбции). Третиноин в форме геля в концентрации 0,05% применялся местно у беременных крыс во время органогенеза в дозах 0,1, 0,3 и 1 г/кг/сутки (0.05, 0.15, 0,5 мг третиноина/кг/сутки). Пороки развития, возможно связанные с третиноином (краниофациальные аномалии [гидроцефалия], асимметричная щитовидная железа, вариации окостенения и увеличенные дополнительные ребра), наблюдались при дозах до 0,5 мг третиноина/кг/сут (приблизительно в 2 с сравнением ППТ и при 100% абсорбции). Эти результаты не наблюдались у животных группы контроля. Другие материнские и репродуктивные показатели у животных, получавших третиноин, не отличались от контрольных. С целью сравнения воздействия на животных и людей, определенная МРДЛ составляет 4 г АльтреноИМ, который применяется каждый день у человека весом 60 кг.

Показания

Лечение угревой болезни у взрослых, подростков и детей от 9 лет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящему в состав лекарственного средства. Применение лекарственного средства следует прекратить, если отмечается повышенная чувствительность к любому из его компонентов.
- Острая форма экземы.
- Розацеа и острые состояния воспаления кожи, особенно с периоральным дерматитом.
- Наличие солнечного ожога кожи.
- Одновременное применение с другими препаратами для кожи, особенно с содержащими кератолитические агенты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- В период беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью») и женщинам, планирующим беременность.
- Дети в возрасте до 9 лет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Следует избегать одновременного применения с другими топическими или пероральными ретиноидными препаратами. Медицинские или абразивные мыла и моющие средства, средства, имеющие сильный осушительный эффект, а также средства с высокой концентрацией спирта, альфа-гидроксикислот или вяжущих веществ следует применять с осторожностью через возможное взаимодействие с третиноином.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении топических безрецептурных препаратов для лечения акне, содержащие перекись бензоила, серу, резорцинол или салициловую кислоту, с Альтреношем. Перед нанесением АльтреноИМ на участки, обработанные этими препаратами, желательно подождать, пока их раздражающее действие ослабит.

Особенности применения

Нанесение чрезмерного объема лосьона (кожной эмульсии) не обеспечит повышения эффективности, но может увеличить вероятность возникновения раздражения. Кожа некоторых людей может стать чрезмерно сухой, покрасневшей или опухшей даже при рекомендованном применении. Пациентам необходимо назначить временное уменьшение объема или частоты применения

лекарственного средства, временное прекращение применения или полное прекращение применения, если это обусловлено степенью раздражения кожи. Также может наблюдаться чрезмерная сухость кожи; в таком случае может быть целесообразно использование соответствующего увлажняющего средства в течение дня.

В течение лечения Альтреном может возникнуть повышенная чувствительность к солнечному свету. Чрезмерное влияние солнечного света без использования солнцезащитных средств должно быть сведено к минимуму, а также следует избегать воздействия УФ-излучения, включая ультрафиолетовые лампы и солярии, в период применения Альтрено1м. Пациентам с солнечными ожогами следует рекомендовать не применять лекарственное средство на пораженных участках до полного выздоровления из-за повышенной чувствительности к дополнительному раздражению у пациентов, получающих лечение третиноином. Пациенты, которые могут испытывать значительное воздействие солнечного света через свою профессиональную деятельность, и те, кто имеет врожденную чувствительность к солнечному свету, должны соблюдать особую осторожность. Если такого воздействия невозможно избежать, следует использовать солнцезащитные средства и защитную одежду на пораженных участках кожи.

Следует избегать накопления лекарственного средства в складках кожи или участках крыльев носа. Лосьон АльтреноИМ следует наносить подальше от слизистых глаз, рта и носа. При попадании лекарственного средства на эти участки тщательно промойте водой.

Это лекарственное средство содержит: 5 мг бензилового спирта в 1 г лосьона (эмульсии накожной). Спирт бензиловый может иметь легкое местное раздражающее действие и вызвать аллергические реакции.

Бутилгидрокситолуол (Е 321) может вызвать локальные кожные реакции (например, контактный дерматит) или раздражение глаз и слизистых.

Метилпарабен (Е 218) может вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Лосьон Альтрено не имеет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Несмотря на это, что существующие исследования не могут окончательно установить отсутствие риска, обнародованы данные многочисленных проспективных контролируемых обсервационных исследований по применению топических препаратов третиноина во время беременности не выявили связи между топическим третиноином и серьезными врожденными пороками или выкидышем. Имеющиеся исследования имеют методологические ограничения, в том числе небольшой объем выборки и, в некоторых случаях, отсутствие физикального осмотра специалистом по лечению врожденных пороков развития. Существуют опубликованные отчеты о случаях влияния топического третиноина на младенцев в течение первого триместра, которые описывают серьезные врожденные пороки, подобные тем, наблюдающимся у младенцев, подвергшихся влиянию пероральных ретиноидов; однако не было выявлено никакой закономерности возникновения пороков развития и не было установлено причинно-следственной связи в этих случаях. Значение этих спонтанных сообщений о риске плода неизвестно.

Исследование на животных с местным нанесением третиноина не выявило никакой репродуктивной токсичности (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»), хотя данные литературы указывают на то, что высокими дозами третиноина для местного применения могут быть фетотоксичны КС И 4II и ми.

Лосьон Альтрено противопоказан к применению (см. раздел «Противопоказания») в период беременности или женщинам, планирующим беременность.

Если препарат применяют в период беременности или если пациентка забеременела в период применения этого лекарственного средства, лечение следует прекратить.

Период кормления грудью

Не известно, есть ли третиноин в грудном молоке после местного нанесения. Следует соблюдать осторожность при применении лосьона Альтрено кормящим грудью.

Необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери в Альтрено и любые потенциальные негативные влияния Альтреном на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

См. раздел См. раздел «Доклинические данные по безопасности».

Способ применения и дозы

Лосьон Альтрено141 предназначен только для наружного применения. Наносить на участки кожи, на которых появляются акне, используя достаточно лосьона, чтобы слегка укрыть весь пораженный участок. Нанесение чрезмерного объема лосьона не обеспечит повышения эффективности, но может увеличить вероятность возникновения раздражения. Лосьон (кожную эмульсию) следует наносить кончиками пальцев, ватным или марлевым тампоном, избегая участки вокруг глаз, рта, крыльев носа и слизистых. Пациенты, применяющие АльтреноИМ, могут пользоваться косметическими средствами, но участки для лечения следует тщательно очищать перед нанесением лекарственного средства. Следует избегать использования вяжущих косметических средств.

Дозы. Взрослым и детям старше 9 лет и старше лосьон Альтрено1 41 следует наносить на участки кожи, пораженные акне, один раз в сутки.

Результаты лечения могут быть заметны через две недели после его начала, но проводить его необходимо четыре или более недель (до 12 недель), прежде чем будет наблюдаться стойкий положительный эффект.

Дети

Применение лекарственного средства у детей до 9 лет противопоказано.

Передозировка

Лосьон Альтрено141 предназначен только для наружного применения. При нанесении большого количества лекарственного средства может возникнуть выраженное покраснение, отшелушивание или дискомфорт. Пероральный прием больших количеств лекарственного средства может привести к тем же побочным реакциям, что и при чрезмерном пероральном применении витамина А (например, сухость кожи, зуд, артралгия, рвота, анорексия). Если лосьон случайно проглотили, а если это произошло недавно, следует принять меры, способствующие быстрому опорожнению желудка.

Побочные реакции

Побочные реакции объединены в группы по классам систем и органов. В пределах каждого класса систем и органов частоты определяются как: очень частые ($>1/10$); частые (от $> 1/100$ до $< 1/10$) нечастые (от $> 1/1\ 000$ до $<1/100$) редкие (от $> 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$) очень редки ($<1/10\ 000$) частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

В клинических исследованиях лосьона Альтрено141 большинство побочных реакций было связано с классом систем и органов «Кожа и подкожная клетчатка». Большинство этих случаев (таких как эритема, жжение, покалывание, сухость и отшелушивание) были легкими по интенсивности, возникали в начале лечения и в целом их количество уменьшалось в течение периода лечения.

Частые побочные реакции

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: эритема, покраснение, отшелушивание, образование чешуй, эксфолиативный дерматит, сухость, зуд, приливы жара, жжение, сыпь, ощущение покалывания или боль.

Временная гипо- или и гиперпигментация.

Частота побочных реакций неизвестна.

Может возникнуть настоящая контактная аллергия на третиноин для наружного применения. Сообщалось о повышенной восприимчивости к солнечному свету или другим источникам УФ-В лучей.

Срок годности

24 месяца.

Условия хранения

Хранить при температуре от 20 до 25 °С. Допустимое отклонение от 15 °С до 30 °С. Защищать от замораживания. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 45 г в тубе, по 1 тубе в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Бауш Хелс Компания Инк.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

2150 Ст. Эльзар Булевар Вест Лаваль, Квебек, Канада H7L 4A8, Канада

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).