

## **Состав**

действующее вещество: изотретиноин;

1 капсула содержит 10 мг или 20 мг изотретиноина;

другие составляющие: воск белый, бутилгидроксианизол (Е 320), динатрия эдетат, масло растительное гидрогенизированное, масло соевое;

желатиновые капсулы: желатин, глицерин, сорбита 70% раствора (Е 420), кармоизин (Е 122), бриллиантовый голубой (Е 133), понсо 4R (Е 124), железа оксид черный (Е 172), диоксид титан, вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Капсулы мягкие.

Основные физико-химические свойства: капсулы по 10 мг – овальные пурпурные, непрозрачные, мягкие желатиновые капсулы; капсулы по 20 мг – овальные пурпурные непрозрачные с одной стороны и белые непрозрачные с другой стороны, мягкие желатиновые капсулы.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для системного лечения акне. Код АТХ D10В А01.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия

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

Эффективность

Гиперкератоз клеток эпителия волосяной луковицы и сальной железы приводит к шелушению корнеоцитов в протоке железы и закупорке последнего кератином и избытком сального секрета, после чего образуется комедон, в некоторых

случаях присоединяется воспалительный процесс. Лекарственное средство Акнетрекс ингибирует пролиферацию себоцитов и действует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток.

Кожное сало – это главный субстрат для роста *Propionibacterium acnes*. Уменьшение продуцирования кожного сала угнетает бактериальную колонизацию протока.

Фармакокинетика.

#### Всасывание

Всасывание изотретиноина в желудочно-кишечном тракте вариабельно и линейно зависит от дозы препарата в терапевтическом диапазоне дозировки. Абсолютная биодоступность изотретиноина не была определена, поскольку не существует лекарственной формы препарата для внутривенного применения, но экстраполяция результатов исследования на собаках позволяет предположить очень низкую и вариабельную системную биодоступность. Прием изотретиноина с пищей увеличивает его биодоступность вдвое по сравнению с приемом натощак.

#### Распределение

Изотретиноин почти полностью связывается с белками плазмы крови (99,9%), в основном с альбуминами. Объем распределения изотретиноина в организме человека неизвестен, поскольку лекарственной формы для внутривенного введения не существует. Концентрации изотретиноина в эпидермисе составляют только половину таковых в сыворотке крови. Плазменные концентрации изотретиноина примерно в 1,7 раза выше концентрации в цельной крови из-за плохого проникновения изотретиноина в эритроциты.

#### Метаболизм

После перорального приема в плазме крови наблюдаются три основных метаболита: 4-оксо-изотретиноин, третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) и 4-оксо-ретиноин. Эти метаболиты показали биологическую активность в нескольких тестах *in vitro*. 4-оксо-изотретиноин, как показано в нескольких клинических исследованиях, имеет значительную долю в терапевтической активности изотретиноина (угнетение экскреции кожного сала, независимо от уровня изотретиноина и третиноина в плазме крови). Основным метаболитом является 4-оксо-изотретиноин, плазменные концентрации которого в равновесном состоянии в 2,5 раза выше концентрации исходного препарата. Другие метаболиты, включая конъюгаты глюкуронида, второстепенны.

Поскольку изотретиноин и третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) обратно превращаются друг в друга, метаболизм третиноина связан с метаболизмом изотретиноина. Было установлено, что 20-30% дозы изотретиноина метаболизируется путем изомеризации.

В фармакокинетике изотретиноина у человека существенную роль может играть энтерогепатическая циркуляция.

Исследования метаболизма *in vitro* показали, что в превращении изотретиноина в 4-оксо-изотретиноин и третиноин принимают участие несколько ферментов СУР. По-видимому, ни одна из изоформ не играет доминирующую роль. Изотретиноин и его метаболиты не оказывают существенного влияния на активность ферментов системы СУР.

### Вывод

После приема внутрь радиоактивного меченого изотретиноина в моче и кале обнаруживается примерно одинаковое его количество. Период полувыведения терминальной фазы для неизмененного препарата при пероральном применении у больных с акне составляет в среднем 19 часов. Период полувыведения терминальной фазы для 4-оксоизотретиноина больше и составляет в среднем 29 часов.

Изотретиноин относится к природным (физиологическим) ретиноидам. Эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются через 2 недели после окончания применения лекарственного средства Акнетрекс.

### Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Почечная недостаточность не снижает плазменный клиренс изотретиноина или 4-оксо-изотретиноина.

### Показания

Тяжелые формы акне (в частности узелковые и конглобатные акне, акне со склонностью к постоянному рубцеванию), не поддающиеся стандартным методам лечения (системная антибактериальная терапия, местное лечение).

### Противопоказания

Беременность и период кормления грудью; противопоказано применение препарата женщинам репродуктивного возраста, если не выполняются все условия «Программы предотвращения беременности»; повышенная чувствительность к изотретиноину или к любым компонентам препарата; печеночная недостаточность; выраженная гиперлипидемия; гипервитаминоз А; сопутствующая терапия тетрациклинами. В связи с тем, что препарат содержит соевое масло, частично гидрогенизированное растительное масло, он противопоказан пациентам с аллергией на эти компоненты.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Из-за возможного усиления симптомов гипервитаминоза А следует избегать одновременного назначения лекарственного средства Акнетрекса и витамина А.

Сообщалось о случаях доброкачественного повышения внутричерепного давления (псевдоопухоли мозга) при одновременном применении изотретиноина с тетрациклинами. Поэтому одновременное применение с тетрациклинами следует избегать (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Комбинированное применение с местными кератолитическими или эксфолиативными препаратами для лечения акне противопоказано из-за возможного усиления местного раздражения (см. раздел «Особенности применения»).

### **Особенности по применению**

«Программа предотвращения беременности»

Это лекарственное средство является ТЕРАТОГЕННЫМ

Лекарственное средство Акнетрекс противопоказан женщинам репродуктивного возраста, кроме случаев, когда выполняются все указанные ниже условия:

у женщины диагностирована тяжелая форма акне (узловые и конглобатные акне, акне со склонностью к постоянному рубцеванию), не поддающаяся стандартным методам лечения (системная антибактериальная терапия, местное лечение);

женщина понимает тератогенный риск;

женщина понимает необходимость обязательного посещения врача каждый месяц;

женщина в состоянии предотвратить беременность, непрерывно пользуясь надежными средствами контрацепции в течение 1 месяца до начала применения лекарственного средства Акнетрекс, во время лечения и в течение 1 месяца после окончания лечения; желательно использовать одновременно 2 разных

способа контрацепции, включая барьерный;

даже при аменорее женщина должна использовать надежные средства контрацепции;

женщина должна подтвердить, что понимает суть меры предосторожности;

женщина проинформирована об опасности наступления беременности во время применения лекарственного средства Акнетрекс и понимает необходимость немедленно проконсультироваться в случае подозрения на беременность;

женщина понимает необходимость и согласна проводить тест на беременность до, во время и через 5 недель после лечения;

женщина подтверждает, что знает об опасности применения изотретиноина и необходимости меры предосторожности;

женщина должна начинать лечение препаратом Акнетрекс только на 2-й или 3-й день следующего нормального менструального цикла.

Применение противозачаточных средств по вышеуказанным рекомендациям при лечении изотретиноином необходимо даже полово неактивным женщинам, кроме случаев, когда врач уверен в отсутствии риска беременности.

Врач должен быть уверен, что:

пациентка способна понимать и выполнять все перечисленные выше условия для предотвращения беременности, а также, что пациентка имеет соответствующий уровень понимания;

пациентка использует хотя бы один, а лучше два эффективных средства контрацепции, включая барьерный метод, в течение 1 месяца до начала применения лекарственного средства Акнетрекс, во время лечения и в течение месяца после окончания лечения;

получен отрицательный результат достоверного теста на беременность до начала приема препарата во время лечения и через 5 недель после окончания терапии; дать и результаты проведения теста на беременность необходимо документировать.

Лекарственное средство содержит краситель понсо 4R (E 124), который может вызвать аллергические реакции.

Предупреждение беременности

Пациенткам необходимо ознакомиться с методами контрацепции. Если они не пользуются эффективными методами контрацепции, врач должен дать соответствующие рекомендации.

Женщины, имеющие риск забеременеть, должны использовать хотя бы один эффективный метод контрацепции. Лучше использовать два комбинированных метода контрацепции, включая барьерный метод. Контрацептивные методы следует продолжать использовать как минимум еще 1 месяц после прекращения применения лекарственного средства Акнетрекс, даже пациенткам с аменореей.

#### Тест на беременность

Согласно существующей практике тест на беременность с минимальной чувствительностью 25 мМЕ/мл следует проводить в первые 3 дня менструального цикла.

#### До начала лечения

Для исключения возможной беременности перед началом применения контрацептивов врач должен зарегистрировать результат и дату первого исследования на беременность. У пациенток с нерегулярным менструальным циклом время проведения теста на беременность зависит от сексуальной активности. Тест следует проводить через 3 недели после незащищенного полового акта. Врач должен проинформировать пациентку о методах контрацепции.

Тест на беременность проводят в день назначения лекарственного средства Акнетрекс или за 3 дня до визита пациентки к врачу. Специалисту следует зарегистрировать результаты тестирования. Препарат может быть назначен только пациенткам, получающим эффективную контрацепцию не менее 1 месяца до начала применения лекарственного средства Акнетрекс. Тест должен гарантировать, что пациентка не беременна к моменту начала лечения изотретиноином.

#### Во время лечения

Пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. Необходимость ежемесячного тестирования на беременность определяется в соответствии с местной практикой с учетом половой активности и истории недавних менструальных циклов (аномальные менструации, отсутствие периодичности или аменорея). При наличии показаний тест на беременность проводится в день визита или за 3 дня до посещения врача.

#### Завершение лечения

Через 5 недель после окончания лечения проводится финальный тест по исключению беременности.

Фармацевт должен убедиться, что рецепт на лекарственное средство Акнетрекс женщине репродуктивного возраста выписали всего на 30 дней лечения, продолжение лечения требует нового назначения препарата врачом.

Проведение тестирования на беременность, выписку рецепта и получение препарата рекомендуется проводить в течение одного дня. Выдача лекарственного средства Акнетрекс в аптеке следует проводить только в течение 7 дней с момента выписки рецепта.

Пациентам мужского пола

Имеющиеся данные свидетельствуют, что у женщин экспозиция препарата, поступившего из семьи и семенной жидкости мужчин, применявших лекарственное средство Акнетрекс, недостаточна для появления тератогенных эффектов лекарственного средства Акнетрекс.

Мужчинам следует исключить возможность применения препарата другими лицами, особенно женщинами.

Дополнительные оговорки

Микродозы препаратов прогестерона могут быть неадекватным методом контрацепции в течение лечения Акнетрексом.

Пациенты никогда не должны давать это лекарство другим лицам и должны вернуть неиспользованные капсулы врачу после окончания лечения.

Пациенты не должны быть донорами крови в течение периода лечения и в течение месяца после его прекращения, поскольку существует риск трансфузионной передачи к плоду беременной женщины.

Учебные материалы

Чтобы помочь врачам, фармацевтам и больным избежать риска влияния лекарственного средства Акнетрекс на плод, компания-производитель предоставляет учебные материалы по предотвращению тератогенного воздействия препарата, рекомендации по использованию контрацепции до начала терапии и необходимости тестирования на беременность.

Полную информацию о тератогенном риске и мерах по предотвращению беременности содержит «Программа предотвращения беременности», которую необходимо предоставлять всем пациентам – как мужчинам, так и женщинам.

Психические расстройства

У больных, получавших лекарственное средство Акнетрекс, была описана депрессия, депрессия с агревацией, тревога, склонность к агрессивности, изменение настроения, психотические симптомы и очень редко – суицидальные мысли, суицидные попытки и суицид (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо соблюдать осторожность с больными с депрессией в анамнезе и наблюдать за ними по поводу возникновения депрессии в течение лечения, при необходимости направлять пациентов к соответствующим специалистам. Однако отмена лекарственного средства Акнетрекс может не устранить симптомы психических расстройств, в таком случае пациенту требуется дальнейшее наблюдение у специалистов.

Со стороны кожи и подкожной ткани

В единичных случаях в начале терапии наблюдается обострение акне, обычно проходящее через 7-10 дней без корректировки дозы препарата.

Следует избегать чрезмерного воздействия солнечных или УФ-лучей. При необходимости защиты от солнца необходимо использовать защитные средства с светофильтром не менее 15.

Нельзя проводить глубокую химическую дермабразию и лечение лазером на фоне лечения Акнетрексом и в течение 5-6 месяцев после лечения, поскольку существует большой риск появления гипертрофических шрамов в атипичных участках, реже – появления гипер- и гипопигментаций в участках лечения. При применении лекарственного средства Акнетрекс и в течение 6 месяцев после лечения нельзя проводить эпиляцию с помощью аппликаций воска из-за риска отслоения эпидермиса.

Одновременное применение лекарственного средства Акнетрекс с местными кератолитическими или эксфолиативными агентами для лечения акне следует избегать из-за возможности увеличения местного раздражения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам, применяющим лекарственное средство Акнетрекс, рекомендуется использовать увлажняющие мази или кремы для тела, бальзам для губ для уменьшения сухости кожи и губ в начале лечения.

В послерегистрационный период применения изотретиноина зарегистрированы случаи тяжелых реакций со стороны кожи (экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз). Поскольку эти случаи трудно отличить от других кожных реакций, которые могут иметь место (см. раздел «Побочные реакции»), пациентов следует

предупредить о симптомах этих заболеваний и тщательно наблюдать тяжелые кожные реакции. Если подозреваются тяжелые кожные реакции, лечение изотретиноином следует отменить.

### Аллергические реакции

Редко сообщалось об анафилактических реакциях, в некоторых случаях после местного применения ретиноидов. Об аллергических кожных реакциях сообщалось нечасто. Зафиксированы серьезные случаи аллергического васкулита конечностей, часто с пурпурой (синяки и красные пятна), а также о некожных проявлениях. Серьезные аллергические реакции требуют прерывания терапии и тщательного мониторинга состояния пациента.

### Со стороны органов зрения

Сухость глаз, помутнение роговицы, ухудшение ночного зрения и кератит обычно проходят после отмены изотретиноина. Сообщалось о случаях, когда сухость глаз не исчезала после прекращения терапии. Сухости глаз можно избавиться с помощью смазывания глазными мазями или применения заместительной терапии с использованием искусственных слез. Может возникнуть непереносимость контактных линз, что может потребовать от пациента ношение очков во время лечения.

У некоторых больных возможно снижение остроты ночного зрения, иногда возникающее внезапно (см. раздел «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»). При наличии жалоб на зрение таких больных следует направить в офтальмолог

## **Способ применения и дозы**

### Стандартный режим дозирования

Лечение изотретиноином должен назначать и проводить только врач, имеющий опыт применения системных ретиноидов для лечения тяжелых акне и в полной мере осведомлен о рисках терапии ретиноидами и требованиями к мониторингу состояния пациентов.

Капсулы принимают во время еды 1–2 раза в сутки.

Взрослые (включая подростков и пожилых людей). Лечение следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сут. Терапевтический ответ на изотретиноин и некоторые побочные реакции зависят от дозы и различны у разных пациентов. В этой связи необходима индивидуальная коррекция дозы во время лечения. У большинства больных дозировка колеблется от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сутки.

Длительная ремиссия и частота рецидива более связана с общей назначенной дозой, чем с продолжительностью лечения или суточной дозой. Доказано, что не следует ожидать дополнительной пользы при применении курсовой дозы выше 120–150 мг/кг. Продолжительность терапии зависит от суточной дозы. Для достижения ремиссии обычно достаточно курса лечения 16–24 недели.

У большинства больных акне полностью исчезают после однократного курса лечения. При выраженном рецидиве следует провести повторный курс лечения Акнетрексом в той же суточной и курсовой дозе, как и первый. Поскольку улучшаться состояние может в течение 8 недель после окончания лечения, повторный курс следует назначать не раньше истечения этого срока.

#### Дозировка в особых случаях

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью. Больным с тяжелой почечной недостаточностью лечение следует начинать с меньшей дозы (например, 10 мг/сут), а затем увеличивать до 1 мг/кг/сут или до максимальной переносимой дозы.

Дети. Изотретиноин противопоказан для лечения акне в препубертатный период и у пациентов младше 12 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности.

Пациенты с непереносимостью. Больным, у которых появляется тяжелая непереносимость рекомендуемой дозы, лечение можно продолжать в более низкой дозе. В таком случае продолжительность терапии будет больше, а риск рецидива выше. С целью достижения максимально возможной эффективности необходимо применять высокую переносимую дозу.

Дети.

Применение изотретиноина детям до 12 лет не изучалось, поэтому не следует назначать препарат детям этой возрастной категории.

#### **Передозировка**

Изотретиноин является производным веществом витамина А. Хотя острая токсичность изотретиноина является низкой, в случае непреднамеренной передозировки могут появиться признаки гипервитаминоза А. Проявления острой токсичности витамина А включают тяжелую головную боль, тошноту или рвоту, сонливость, раздражительность. Симптомы случайной или преднамеренной передозировки изотретиноином, вероятно, могут быть схожими. Эти симптомы обратимы и исчезают без необходимости лечения.

## Побочные эффекты

Некоторые побочные реакции изотретиноина зависят от дозы. Обычно побочные реакции имеют обратимый характер после коррекции дозы или отмены препарата, но некоторые могут сохраняться после прекращения лечения.

Симптомы, о которых чаще всего сообщали при применении изотретиноина: сухость кожи, слизистых, в том числе губ (хейлит), носовой полости (кровотечения из носа), глаз (конъюнктивит).

Для описания частоты побочных реакций используют следующие категории: очень распространенные ( $\geq 1/10$ ), распространенные ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $\leq 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть определена на основе имеющихся данных).

Инфекции: очень редко – грамположительные бактериальные инфекции кожи и слизистых.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень распространены – анемия, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), тромбоцитопения, тромбоцитоз; распространенные – нейтропения; очень редко – лимфаденопатия.

Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции со стороны кожи, анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности.

Расстройства обмена веществ, метаболизма: очень редко – сахарный диабет, гиперурикемия.

Психические расстройства: редко – депрессия, усиление депрессии, склонность к агрессии, тревожность, изменения настроения; очень редко – нарушения поведения, психотические расстройства, попытки самоубийства, самоубийство.

Со стороны нервной системы: распространенные – головная боль; очень редко – доброкачественная внутричерепная гипертензия, судороги, сонливость, головокружение.

Со стороны органов зрения: очень распространены – блефарит, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение глаз; очень редко – нечеткость зрения, катаракта, нарушение цветовосприятия, непереносимость контактных линз, помутнение роговицы, снижение остроты сумеречного зрения, кератит, отек соска зрительного нерва (как проявление доброкачественной внутричерепной гипертензии), фотофобия, нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и лабиринта: очень редко – нарушения слуха.

Сосудистые расстройства: очень редко – васкулит (например, гранулематоз Вегенера, аллергический васкулит).

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: распространены носовые кровотечения, сухость в носу, назофарингит; очень редко – бронхоспазм (особенно у пациентов с астмой), дисфония.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – колит, илеит, сухость в горле, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагическая диарея, воспалительные заболевания кишечника, тошнота, панкреатит. Также сообщалось о случаях тяжелой диареи (см. раздел «Особенности применения»).

Гепатобилиарные расстройства: очень распространены – повышение трансаминаз (см. раздел «Особенности применения»); очень редко – гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень распространены – хейлит, дерматит, сухость кожи, локализованное шелушение, зуд, эритематозная сыпь, травматичность кожи (риск повреждений при трении); редко – алопеция; очень редко – фульминантные формы акне, обострение акне (гиперемия акне), эритема (лицо), экзантема, расстройства со стороны волос, гирсутизм, ониходистрофия, паронихий, фотосенсибилизация, пиогенная гранулема, гиперпигментация кожи; частота неизвестна – мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костей, мышц и соединительной ткани: очень распространены – артралгия, миалгия, боли в спине (особенно у детей и подростков); очень редко – артрит, кальциноз (кальцификация связок и сухожилий), преждевременное закрытие участков роста эпифизов, экзостоз, гиперостоз, уменьшение плотности костной ткани, тендинит; частота неизвестна – рабдомиолиз, сакроиллеит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: очень редко – гломерулонефрит; частота неизвестна – уретрит.

Со стороны репродуктивной системы и грудной железы: частота неизвестна – нарушение половой функции, в том числе эректильная дисфункция и снижение либидо, гинекомастия, вульвовагинальная сухость.

Общие расстройства: очень редко – грануляция ткани (повышенная формовка), усталость.

Лабораторные показатели: очень распространенные – гипертриглицеридемия; уменьшение уровня липопротеидов высокой плотности; распространенные – гиперхолестеринемия, гипергликемия, гематурия, протеинурия; очень редко – повышение креатинфосфокиназы (КФК) в крови.

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>

### **Срок годности**

2 года

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 С в сухом, недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

Мега Лайфсайенсиз Паблик Компани Лимитед/

Mega Lifesciences Public Company Limited.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Завод 1 384, Моо 4, Сои 6, Бенгпу Индастриэл Истейт, Паттана 3 Роуд, Фрайекса, Муинг

10280 Самутпракарн Таиланд/

Plant 1 384, Moo 4, Soi 6, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Phraeksa, Mueang

10280 Samutprakarn Тайланд