

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1 НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Акнекутан, 8 мг, капсулы

Акнекутан, 16 мг, капсулы

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изотретиноин

Акнекутан, 8 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 8 мг изотретиноина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: соевых бобов масло, сорбитана олеат [Span 80®] (Раздел 4.4).

Акнекутан, 16 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 16 мг изотретиноина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: соевых бобов масло, сорбитана олеат [Span 80®] (Раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Акнекутан, 8 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 красновато-коричневого цвета. Содержимое капсул – воскообразная паста оранжевого цвета.

Акнекутан, 16 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1 корпус белого цвета, крышечка зеленого цвета. Содержимое капсул – воскообразная паста оранжевого цвета.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

Тяжелые формы акне (узелково – кистозные, конглобатные, акне с риском образования рубцов).

Акне, не поддающиеся другим видам терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Терапевтическая эффективность препарата Акнекутан и его побочные действия зависят от дозы и варьируют у разных больных. Это делает необходимым индивидуальный подбор дозы в ходе лечения.

Начальная доза препарата Акнекутан – 0,4 мг/кг в сутки, в некоторых случаях до 0,8 мг/кг в сутки. При тяжелых формах заболевания или с акне туловища может потребоваться доза до 2 мг/кг в сутки.

Оптимальная курсовая кумулятивная доза – 100-120 мг/кг. Полная ремиссия достигается обычно за 16-24 недель. При плохой переносимости рекомендованной дозы лечение можно продолжить в меньшей дозе, но более длительно.

У большинства больных акне полностью исчезают после однократного курса лечения.

При рецидиве возможно проведение повторного курса лечения в той же суточной и кумулятивной дозе. Повторный курс назначают не ранее 8 недель после первого, так как улучшение может носить отсроченный характер.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При тяжелой хронической почечной недостаточности начальная доза должна быть уменьшена до 8 мг/сутки.

Дети

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

Способ применения

Внутрь, желательно во время еды, 1-2 раза в сутки.

4.3 Противопоказания

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

Женщины детородного потенциала, если только состояние женщины не удовлетворяет всем критериям «Программы по предотвращению беременности» (см. раздел 4.4).

Гиперчувствительность к изотретиноину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Аллергия на арахис и сою в анамнезе (препарат содержит соевых бобов масло).

Печеночная недостаточность, гипервитаминоз А, выраженная гиперлипидемия, сопутствующая терапия тетрациклинами.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Программа по предотвращению беременности

Изотретиноин - препарат с сильным тератогенным действием. Если беременность возникает в тот период, когда женщина перорально принимает изотретиноин (в любой дозе и даже непродолжительное время), существует очень большая опасность рождения ребенка с пороками развития. Препарат Акнекутан противопоказан женщинам детородного возраста, если только состояние женщины не удовлетворяет всем нижеперечисленным критериям:

- у нее должна быть тяжелая форма акне, устойчивая к обычным методам лечения;
- она должна точно понимать и выполнять указания врача;
- она должна быть информирована врачом об опасности наступления беременности в ходе лечения препаратом Акнекутан, в течение одного месяца после него и срочной консультации при подозрении на наступление беременности;
- она должна быть предупреждена о возможной неэффективности средств контрацепции;
- она должна подтвердить, что понимает суть мер предосторожности;
- она должна понимать необходимость и непрерывно использовать эффективные методы контрацепции в течение одного месяца до лечения препаратом Акнекутан, во время лечения и в течение месяца после его окончания (см. раздел 4.5); желательно использовать одновременно 2 различных способа контрацепции, включая барьерный;
- у нее должен быть получен отрицательный результат достоверного теста на беременность в пределах 11 дней до начала приема препарата; тест на беременность настоятельно рекомендуется проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания терапии;
- она должна начинать лечение препаратом Акнекутан только на 2-3 день следующего нормального менструального цикла;
- она должна понимать необходимость обязательного посещения врача каждый месяц;
- при лечении по поводу рецидива заболевания она должна постоянно пользоваться теми же эффективными методами контрацепции в течение одного месяца до начала лечения препаратом Акнекутан, во время лечения и в течение месяца после его завершения, а также проходить тот же достоверный тест на беременность;

- она должна полностью понимать необходимость мер предосторожности и подтвердить свое понимание и желание применять надежные методы контрацепции, которые ей объяснил врач.

Использование противозачаточных средств по вышеприведенным указаниям во время лечения изотретиноином следует рекомендовать даже тем женщинам, которые обычно не применяют методов контрацепции из-за бесплодия (за исключением пациенток, перенесших гистерэктомию), аменореи или которые сообщают, что не ведут половую жизнь.

Врач должен быть уверен, что:

- пациентка страдает тяжелой формой акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающимся другим видам терапии;
- получен отрицательный результат достоверного теста на беременность до начала приема препарата, во время терапии и через 5 недель после окончания терапии; даты и результаты проведения теста на беременность необходимо документировать;
- пациентка использует не менее одного, предпочтительно двух, эффективных методов контрацепции, включая барьерный метод, в течение одного месяца до начала лечения препаратом Акнекутан, во время лечения и в течение месяца после его окончания;
- пациентка способна понимать и выполнять все вышеперечисленные требования по предохранению от беременности;
- пациентка соответствует всем вышеперечисленным условиям.

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 - использование одного высокоэффективного способа контрацепции (т.е. способа контрацепции, который не зависит от пользователя) или двух 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 в первые 3 дня менструального цикла:

До начала терапии:

- Для исключения возможной беременности до начала применения контрацепции результат и дата первоначального теста на беременность должны быть зарегистрированы врачом. У пациенток с нерегулярными менструациями время проведения теста на беременность зависит от сексуальной активности, его следует проводить через 3 недели после незащищенного полового акта. Врач должен проинформировать пациентку о методах контрацепции.
- Тест на беременность проводят в день назначения препаратом Акнекутан® или за 3 дня до визита пациентки к врачу. Специалисту следует регистрировать результаты тестирования. Препарат может быть назначен только пациенткам, получающим эффективную контрацепцию не менее 1 месяца до начала терапии препаратом Акнекутан.

Во время терапии:

- Пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. Необходимость ежемесячного тестирования на беременность определяется в соответствии с местной практикой и с учетом сексуальной активности, предшествующих нарушений менструального цикла (аномальные менструации, отсутствие очередной менструации, аменорея). При наличии показаний тест на беременность проводится в день визита или за 3 дня до визита к врачу, результаты теста должны быть зарегистрированы.

Окончание терапии:

- Через 5 недель после окончания терапии проводится тест для исключения беременности.

Если, несмотря на принятые меры предосторожности, во время лечения препаратом Акнекутан или в течение месяца после его окончания, беременность все же наступила, существует высокий риск очень тяжелых пороков развития плода.

При возникновении беременности терапию препаратом Акнекутан прекращают. Следует обсудить целесообразность сохранения беременности с врачом, специализирующимся на тератологии.

Поскольку изотретиноин обладает высокой липофильностью, весьма вероятно, что он попадает в грудное молоко. Из-за возможных побочных действий препарата Акнекутан нельзя назначать кормящим матерям.

Рецепт и отпуск препарата

Рецепт на препарат Акнекутан женщине детородного потенциала 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 Акнекутан 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 у женщин экспозиция препарата, поступившего из семени и семенной жидкости мужчин, принимающих препарат Акнекутан, не достаточна для появления тератогенных эффектов препарата Акнекутан.

Препарат нельзя передавать другим лицам, особенно, женщинам.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты должны быть проинформированы о запрете передавать препарат Акнекутан другим лицам и утилизировать неиспользованные капсулы согласно локальным 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 и пациентам избежать риска воздействия изотретиноина на плод, при возникновении беременности у пациенток, принимающих препарат Акнекутан, компания-производитель создала материалы для врачей, направленные на предупреждение беременности у данных пациенток и, как следствие, снижение риска тератогенного воздействия препарата.

Врач должен предоставлять полную информацию о тератогенном риске и строгом соблюдении мер по предохранению от беременности согласно «Программе по предотвращению беременности».

Особые указания

Нарушения психики

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 приводить к исчезновению симптомов и 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 дермabrasии 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 него, 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 постмаркетингового наблюдения при применении изотретиноина описаны случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как мультиформная 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 мониторировать 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. При сухости слизистой оболочки глаз можно использовать аппликации увлажняющей глазной мази или препарата 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. Были получены сообщения о развитии сухости глаз, не разрешающейся после прекращения терапии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

На фоне приема изотретиноина отмечались артралгия и миалгия, увеличение активности КФК сыворотки крови, особенно у пациентов, которые испытывают интенсивные физические нагрузки (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.

У пациентов с клиническими признаками сакроилеита, следует провести дифференциальную диагностику с другими причинами болей в спине.

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, у таких пациентов 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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.

Информация по вспомогательным веществам

Препарат Акнекутан содержит соевых бобов масло, поэтому препарат противопоказан пациентам с аллергией на арахис или сою в анамнезе.

Препарат Акнекутан содержит сорбитана олеат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять данный препарат.

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 диабета.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антибиотики тетрациклинового ряда, глюкокортикостероиды (ГКС) снижают эффективность.

Одновременное применение с препаратами, повышающими фоточувствительность (в т.ч. сульфонидами, тетрациклинами, тиазидными диуретиками) увеличивает риск возникновения солнечных ожогов.

Одновременное применение с другими ретиноидами (в т.ч. ацитретином, третиноином, ретинолом, тазаротеном, адапаленом) увеличивает риск возникновения гипервитаминоза А.

Изотретиноин может ослабить эффективность препаратов прогестерона, поэтому не следует пользоваться контрацептивными средствами, содержащими малые дозы прогестерона.

Сочетанное применение с местными кератолитическими препаратами для лечения акне не рекомендуется из-за возможного усиления местного раздражения.

Поскольку тетрациклины увеличивают риск повышения внутричерепного давления, одновременное применение с изотретиноином противопоказано.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Беременность – абсолютное противопоказание для терапии препаратом Акнекутан (см. раздел 4.3). Женщина детородного потенциала 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 Акнекутан или в течение месяца после окончания терапии, существует очень большая опасность рождения ребенка с тяжелыми 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 паращитовидных 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

Лактация

Поскольку изотретиноин обладает высокой липофильностью, весьма вероятно, что он попадает в грудное молоко. Из-за возможных побочных действий препарата Акнекутан 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 Акнекутан может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 побочные действия, связанные с применением изотретиноина зависят от дозы. Обычно побочные действия 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 побочных действий при применении изотретиноина, были: сухость кожи, слизистых оболочек, например, губ (хейлит), носовой полости (кровотечения) и глаз (конъюнктивит).

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 ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и неизвестно (частота не

может быть определена на основании имеющихся данных). В рамках каждой категории частоты и класса систем органов нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Инфекции и инвазии

Очень редко: бактериальные инфекции (кожи и слизистых оболочек), вызванные грамположительными возбудителями.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: тромбоцитопения, анемия, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов.

Часто: нейтропения.

Очень редко: лимфаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические реакции, гиперчувствительность, кожные аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко: сахарный диабет, гиперурикемия.

Психические нарушения

Редко: депрессия, усиление депрессии, склонность к агрессии, тревожность, перепады настроения.

Очень редко: суицид, суицидальные попытки, суицидальное поведение, психотическое расстройство, аномальное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Очень редко: доброкачественная внутричерепная гипертензия, судороги, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: блефарит, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение глаз.

Очень редко: 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, размытость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Очень редко: нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: васкулит (например, гранулематоз Вегенера, аллергический васкулит).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: назофарингит, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки носовой полости.

Очень редко: бронхоспазм (особенно у пациентов с астмой), дисфония.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень редко: воспалительное заболевание кишечника, колит, илеит, панкреатит (особенно при сопутствующей гипертриглицеридемии выше 800 мг/дл), желудочно-кишечное кровотечение, геморрагическая диарея, тошнота, сухость в горле.

Неизвестно: кровотечение из десен, воспаление десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Очень редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: зуд, эритематозная сыпь, дерматит, хейлит, сухость кожи, локализованная эксфолиация, хрупкость кожи (риск повреждения от трения).

Редко: алопеция.

Очень редко: фульминантные формы акне, обострение акне, эритема (на лице), экзантема, нарушения со стороны волос, гирсутизм, дистрофия ногтей, паронихия, реакции светочувствительности, пиогенная гранулема, гиперпигментация кожи, повышенная потливость.

Неизвестно: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто: артралгия, миалгия, боль в спине (особенно у детей и подростков).

Очень редко: артрит, кальциноз (кальцификация сухожилий и связок), преждевременное закрытие эпифизарных зон роста, экзостоз (гиперостоз), снижение плотности костей, тендинит.

Неизвестно: рабдомиолиз, сакроилеит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: гломерулонефрит.

Неизвестно: уретрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Неизвестно: сексуальная дисфункция (включая эректильную дисфункцию и снижение либидо), гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень редко: разрастание грануляционной ткани, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: повышение показателя триглицеридов в крови, снижение показателя липопротеидов высокой плотности.

Часто: увеличение показателя холестерина в крови, увеличение показателя глюкозы в крови, гематурия, протеинурия.

Очень редко: повышение активности креатинфосфокиназы в крови (особенно у занимающихся интенсивной физической нагрузкой).

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы

Изотретиноин является производным витамина А. Несмотря на низкую острую токсичность изотретиноина, признаки гипervитаминоза 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.

Лечение

Ожидается, что данные симптомы будут обратимы и разрешатся без необходимости в проведении терапии.

При необходимости, в первые несколько часов после передозировки можно провести промывание желудка.

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 и фармакодинамические эффекты

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 *Cutibacterium acnes* (ранее известная как *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.

Высокая биодоступность препарата Акнекутан® обусловлена большой долей растворенного изотретиноина в препарате, и может увеличиваться при условии приема препарата с пищей.

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 такового 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 энтерогепатическая 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Акнекутан, 8 мг, капсулы

Стеароилмакроголглицерид [Gélucire® 50/13]

Соевых бобов масло

Сорбитана олеат [Span 80®]

Капсула № 3 [корпус и крышка: желатин, краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171)]

Акнекутан, 16 мг, капсулы

Стеароилмакроголглицерид [Gélucire® 50/13]

Соевых бобов масло

Сорбитана олеат [Span 80®]

Капсула № 1 [корпус: желатин, титана диоксид (E171); крышка: желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), индигокармин (E132)]

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 капсул в ПВХ блистере, покрытый алюминиевой фольгой. По 2, 3, 5, 6, 9 или 10 блистеров по 10 капсул или по 1, 2, 4 или 7 блистеров по 14 капсул помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Утилизация неиспользованного препарата/препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Акнекутан с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хорватия

ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.

Свилно 20, 51000 Риека.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о. в России,

Адрес: 119330, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 3, 30

тел./факс: +7 (495) 970-18-82.

Е-mail: PharmNadzor@jgl.ru

Республика Беларусь

Акционерное общество «JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.» Республика Хорватия, действующее через Представительство акционерного общества «JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.» (Республика Хорватия) в Республике Беларусь

Адрес: 220062, г. Минск, пр. Победителей, д.104, помещение 6

Тел.: + 375 29 166 71 25

Электронная почта: Elena.Yartseva@jglpharma.com

Республика Казахстан

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.

Адрес: г. Алматы 050040, ул. Маркова, дом 61/1, строение №2, офис №122

Тел.: +7 (727) 313 20 51

Электронная почта: Regulatory-KZ@jgl.ru

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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