

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Белоретин**

**(Beloretin)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ізотретиноїн;

1 капсула містить 10 мг або 20 мг ізотретиноїну;

*допоміжні речовини:*

*вміст капсули:* олія соєва рафінована, all- $\gamma$ - $\alpha$ -токоферол (E 307), динатрію едетат (дигідрат), бутилгідроксіанізол (E 320), олія соєва частково гідрогенізована, олія рослинна гідрогенізована, віск жовтий (E 901);

*оболонка капсули на 10 мг:* желатин; гліцерин (E 422); сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); вода очищена; титану діоксид (E 171); понсо 4 R (E 124); заліза оксид чорний (E 172);

*оболонка капсули на 20 мг:* желатин; гліцерин (E 422); сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); вода очищена; титану діоксид (E 171); понсо 4 R (E 124); індигокармін (E 132).

**Лікарська форма.** Капсули м'які.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*капсули на 10 мг:* овальні м'які желатинові капсули світло-фіолетового кольору, які містять жовто-оранжеву непрозору в'язку рідину;

*капсули на 20 мг:* овальні м'які желатинові капсули бордового кольору, які містять жовто-оранжеву непрозору в'язку рідину.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для системного лікування акне.

Код АТХ D10B A01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Ізотретиноїн – стереоізомер повністю транс-ретиноевої кислоти (третиноїну). Точний механізм дії ізотретиноїну докладно ще не визначено, проте встановлено, що поліпшення клінічної картини тяжких форм акне пов'язане зі зниженням активності сальних залоз і гістологічно підтвердженим зменшенням їх розмірів. Крім того, доведена протизапальна дія ізотретиноїну на шкіру.

### Ефективність

Гіперкератоз клітин епітелію волосяної цибулини та сальної залози призводить до злущування корнеоцитів у протоці залози і до закупорки останньої кератином та надлишком сального секрету. Після чого утворюється комедон та в деяких випадках приєднується запальний процес. Белоретин пригнічує проліферацію себоцитів та діє на акне, відновлюючи нормальний процес диференціювання клітин. Шкірне сало – це головний субстрат для росту *Propionibacterium acnes*, зменшення продукування шкірного сала пригнічує бактеріальну колонізацію протоки.

### Фармакокінетика.

#### Всмоктування

Всмоктування ізотретиноїну у шлунково-кишковому тракті варіабельне і лінійно залежить від дози препарату у терапевтичному діапазоні дозування. Абсолютна біодоступність ізотретиноїну не була визначена, оскільки не існує лікарської форми препарату для внутрішньовенного застосування, але екстраполяція результатів дослідження на собаках дає змогу припустити дуже низьку і варіабельну системну біодоступність. Прийом ізотретиноїну з їжею збільшує його біодоступність вдвічі порівняно з прийомом натщесерце.

#### Розподіл

Ізотретиноїн майже повністю зв'язується з білками плазми крові (99,9 %), в основному з альбумінами. Об'єм розподілу ізотретиноїну в організмі людини невідомий, оскільки лікарської форми для внутрішньовенного введення не існує. Концентрації ізотретиноїну в епідермісі становлять лише половину таких у сироватці крові. Плазмові концентрації ізотретиноїну приблизно в 1,7 раза вищі за концентрації в цільній крові через погане проникнення ізотретиноїну в еритроцити.

#### Метаболізм

Після перорального прийому у плазмі крові спостерігаються три основні метаболіти: 4-оксо-ізотретиноїн, третиноїн (повністю транс-ретиноева кислота) та 4-оксо-ретиноїн. Ці метаболіти продемонстрували біологічну активність у декількох тестах *in vitro*. 4-оксо-ізотретиноїн, як показано в декількох клінічних дослідженнях, забезпечує значну частку терапевтичної активності ізотретиноїну (пригнічення екскреції шкірного сала, незалежно від рівнів ізотретиноїну і третиноїну у плазмі крові). Основним метаболітом є 4-оксо-ізотретиноїн, плазмові концентрації якого в рівноважному стані у 2,5 раза вищі, ніж концентрації вихідного препарату. Інші метаболіти, включаючи кон'югати глюкуроніду, другорядні.

Оскільки ізотретиноїн та третиноїн (повністю транс-ретиноева кислота) оборотно перетворюються один в одного, метаболізм третиноїну пов'язаний з метаболізмом ізотретиноїну. Було встановлено, що 20–30 % дози ізотретиноїну метаболізується шляхом ізомеризації.

У фармакокінетиці ізотретиноїну у людини істотну роль може відігравати ентерогепатична циркуляція.

Дослідження метаболізму *in vitro* показали, що у перетворенні ізотретиноїну в 4-оксо-ізотретиноїн та третиноїн беруть участь кілька ферментів СУР. Очевидно, ні одна з ізоформ не відіграє домінуючої ролі. Белоретин та його метаболіти не мають суттєвого впливу на активність ферментів системи СУР.

#### Виведення

Після прийому всередину радіоактивно міченого ізотретиноїну в сечі та калі виявляється приблизно однакова його кількість. Період напіввиведення незміненого препарату у термінальній фазі при пероральному застосуванні у хворих з акне становить у середньому

19 годин. Період напіввиведення 4-оксо-ізотретиноїну у термінальній фазі більший та становить у середньому 29 годин.

Ізотретиноїн належить до природних (фізіологічних) ретиноїдів. Ендогенні концентрації ретиноїдів відновлюються приблизно через 2 тижні після завершення застосування Белоретину.

#### Фармакокінетика в особливих клінічних випадках

Оскільки ізотретиноїн протипоказаний при порушенні функції печінки, дані про фармакокінетику препарату відносно цієї групи пацієнтів обмежені.

Ниркова недостатність суттєво не знижує плазмовий кліренс ізотретиноїну та 4-оксо-ізотретиноїну.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Тяжкі форми акне (зокрема вузликові та конглобатні акне, акне зі схильністю до постійного рубцювання), що не піддаються стандартним методам лікування (системна антибактеріальна терапія, місцеве лікування).

#### ***Протипоказання.***

Вагітність або період годування груддю, невиконання всіх умов «Програми попередження вагітності» жінками репродуктивного віку, підвищена чутливість до ізотретиноїну або до будь-яких компонентів препарату, печінкова недостатність, виражена гіперліпідемія, гіпервітаміноз А, супутня терапія тетрациклінами.

У зв'язку з тим, що Белоретин містить рафіновану соєву олію, частково гідрогенізовану соєву олію і гідрогенізовану соєву олію, препарат протипоказаний для застосування пацієнтам з алергією на арахіс або сою.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Через можливе посилення симптомів гіпервітамінозу А слід уникати одночасного призначення препарату Белоретин і вітаміну А.

Повідомлялося про випадки доброякісного підвищення внутрішньочерепного тиску (псевдопухлина мозку) при одночасному застосуванні ізотретиноїну з тетрациклінами. Тому одночасне застосування з тетрациклінами протипоказано (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Комбінованого застосування з місцевими кератолітичними або ексфоліативними препаратами для лікування акне слід уникати через можливе посилення місцевого подразнення (див. розділ «Особливості застосування»).

## ***Особливості застосування.***

### *Тератогенні ефекти*

Препарат Белоретин є сильним тератогеном для людини та індукуює високу частоту виникнення тяжких та загрозливих для життя уроджених вад розвитку.

*Препарат Белоретин однозначно протипоказаний:*

- вагітним жінкам,
- жінкам репродуктивного віку, які не виконують всіх умов «Програми попередження вагітності».

### «Програма попередження вагітності»

Цей лікарський засіб є ТЕРАТОГЕННИМ.

Белоретин протипоказаний жінкам репродуктивного віку, крім випадків, коли виконуються всі нижчезазначені умови:

- у жінки діагностовано тяжку форму акне (вузликові та конглобатні акне, акне зі схильністю до постійного рубцювання), що не піддається стандартним методам лікування (системна антибактеріальна терапія, місцеве лікування) (див. розділ «Показання»);
- потенціал щодо настання вагітності слід оцінити у всіх жінок;
- жінка розуміє тератогенний ризик препарату;
- жінка розуміє необхідність обов'язкового відвідування лікаря кожного місяця;
- жінка розуміє та погоджується з необхідністю застосування ефективної контрацепції безперервно протягом 1 місяця до початку лікування, під час усього періоду лікування та протягом одного місяця після закінчення лікування. Слід використовувати щонайменше один вискоєфективний метод контрацепції (тобто той, що не залежить від користувача) або одночасно два взаємодоповнюючі методи контрацепції, що залежать від користувача;

- при виборі методу контрацепції у кожному конкретному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини. При цьому в обговорення вибору методу контрацепції слід залучати пацієнтку з метою гарантування її прихильності та згоди дотримуватися правил використання обраних методів;
- навіть при аменореї жінка повинна користуватися надійними методами контрацепції;
- жінка проінформована про небезпеку настання вагітності під час лікування препаратом Белоретин та розуміє необхідність негайної консультації у разі підозри на вагітність або у разі настання вагітності;
- жінка розуміє необхідність та згодна регулярно проводити тест на вагітність до лікування, в ідеалі щомісяця під час лікування та через 1 місяць після завершення лікування;
- жінка підтверджує, що знає про небезпеку застосування ізотретиноїну та необхідність вжиття запобіжних заходів;

Ці умови також стосуються статево неактивних жінок, крім випадків, коли лікар впевнений у відсутності ризику вагітності.

Лікар має бути впевненим, що:

- пацієнтка здатна розуміти і виконувати всі перераховані вище умови для запобігання вагітності, а також має відповідний рівень розуміння;
- пацієнтка підтверджує, що вона ознайомена з вищезазначеними умовами;
- пацієнтка усвідомлює необхідність постійного та правильного застосування одного вискоєфективного методу контрацепції (тобто методу, що не залежить від користувача) або одночасно двох взаємодоповнюючих методів контрацепції, що залежать від користувача, щонайменше протягом 1 місяця до початку лікування, а також продовження застосування ефективного контрацепції під час усього періоду лікування та щонайменше протягом 1 місяця після припинення лікування;
- отриманий негативний результат достовірного тесту на вагітність до початку прийому препарату, під час лікування і через 1 місяць після закінчення терапії. Дати і результати проведення тесту на вагітність необхідно документувати.

При настанні вагітності у жінки, яка отримує ізотретиноїн, лікування препаратом слід припинити, а пацієнтку направити до лікаря, який спеціалізується або має досвід у галузі тератології, з метою обстеження та надання рекомендацій.

Якщо вагітність наступила після завершення лікування, залишається ризик тяжких та серйозних уроджених вад плода. Цей ризик зберігається до моменту повного виведення препарату з організму, що триває протягом 1 місяця після завершення лікування.

#### Попередження вагітності.

Пацієнткам необхідно ознайомитися з методами контрацепції. Якщо вони не використовують методи контрацепції, лікар має надати необхідні рекомендації. Якщо лікуючий лікар не в змозі надати таку інформацію, пацієнтку слід направити до лікаря відповідної спеціалізації.

Як обов'язковий мінімум жінки репродуктивного віку повинні використовувати хоча б один

високоєфективний метод контрацепції (тобто той, що не залежить від користувача) або одночасно два взаємодоповнюючі методи контрацепції, що залежать від користувача. Контрацептивні методи слід застосовувати щонайменше протягом 1 місяця до початку лікування, а також під час усього періоду лікування та щонайменше протягом 1 місяця після припинення лікування Белоретином, навіть пацієнткам з аменореєю.

При виборі методу контрацепції у кожному конкретному випадку слід оцінювати індивідуальні умови, а також запрошувати пацієнтку до обговорення вибору методу контрацепції, з метою гарантування її прихильності та згоди дотримуватися правил використання обраних методів.

#### Тест на вагітність.

Відповідно до існуючої практики, рекомендується проводити тест на вагітність під медичним наглядом, з мінімальною чутливістю 25 мМО/мл, як зазначено нижче.

#### *До початку лікування*

Щонайменше через 1 місяць після того, як пацієнтка почала застосовувати контрацепцію, та незадовго (бажано за кілька днів) до першого призначення препарату пацієнтці слід пройти тест на вагітність під медичним наглядом, щоб переконатися, що пацієнтка не вагітна на момент початку лікування ізотретиноїном.

#### *Під час лікування*

Пацієнтка повинна відвідувати лікаря на регулярній основі, в ідеалі щомісячно. Необхідність щомісячного тестування на вагітність під медичним наглядом визначається відповідно до місцевої практики з урахуванням статевої активності, історії нещодавніх менструальних циклів (аномальні менструації, відсутність періодичності або аменорея) пацієнтки та методу контрацепції. При наявності показань тест на вагітність проводиться у день призначеного візиту або за 3 дні до візиту до лікаря.

#### *Завершення лікування*

Через один місяць після закінчення лікування проводиться фінальний тест на вагітність.

Жінкам репродуктивного віку тривалість призначення препарату Белоретин в ідеалі має бути обмежена 30 днями з метою забезпечення регулярного спостереження, включаючи тести на вагітність та моніторинг. Рекомендується тестування на вагітність, виписування рецепта та отримання препарату Белоретин проводити протягом одного дня. Видачу Белоретину в аптеці слід проводити лише протягом щонайбільше 7 днів з моменту виписки рецепта.

Таке щомісячне спостереження дасть змогу забезпечити регулярне тестування на вагітність та моніторинг, а також переконатися перед отриманням наступного курсу препарату, що пацієнтка не вагітна.

#### Пацієнти чоловічої статі.

Наявні дані свідчать, що у жінок експозиція препарату, що надійшов із сім'я та сім'яної рідини чоловіків, які застосовували Белоретин, недостатня для появи тератогенних ефектів.

Пацієнтам чоловічої статі слід нагадувати, що їм не можна давати препарат іншим особам, особливо жінкам.

### *Додаткові застереження*

Мікродози препаратів прогестерону можуть бути неадекватним методом контрацепції протягом лікування препаратом Белоретин.

Пацієнти ніколи не повинні давати цей лікарський засіб іншим особам і повинні повернути невикористані капсули лікарю після закінчення лікування.

Пацієнти не повинні бути донорами крові протягом лікування та 1 місяць після його припинення, оскільки існує ризик трансфузійної передачі до плода вагітної жінки.

### *Навчальні матеріали*

Щоб допомогти лікарям, фармацевтам та хворим уникнути ризику впливу препарату Белоретин на плід, компанія-виробник надає навчальні матеріали, спрямовані на попередження тератогенного впливу препарату, рекомендації щодо використання контрацепції до початку терапії та щодо необхідності тестування на вагітність.

Повну інформацію про тератогенний ризик і заходи щодо попередження вагітності, що містить «Програма попередження вагітності», необхідно надавати всім пацієнтам, як чоловікам, так і жінкам.

### *Психічні розлади*

У хворих, які отримували Белоретин, було описано депресію, депресію з агравацією, тривожність, схильність до агресивності, зміни настрою, психотичні симптоми та дуже рідко – суїцидальні думки, суїцидальні спроби та суїцид (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно бути обережним із хворими з депресією в анамнезі та спостерігати за хворими щодо виникнення депресій протягом лікування, а у разі необхідності - направляти пацієнтів до відповідних спеціалістів. Проте відміна препарату Белоретин може не усунути симптоми психічних розладів, у такому разі пацієнту потрібен подальший нагляд у спеціалістів.

Обізнаність сім'ї або друзів може бути корисною для виявлення психічних порушень.

### *Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини*

У поодиноких випадках на початку терапії спостерігається загострення акне, що зазвичай проходить через 7–10 днів без коригування дози препарату.

Слід уникати надмірного впливу сонячних або УФ-променів. При необхідності захисту від сонця слід використовувати захисні засоби зі світлофільтром щонайменше 15.

Не можна проводити глибоку хімічну дермабразію та лікування лазером на тлі лікування препаратом Белоретин і протягом 5–6 місяців після лікування, оскільки існує великий ризик появи гіпертрофічних шрамів в атипових зонах та рідше – появи гіпер- і гіпопигментацій у ділянках лікування. Під час лікування препаратом Белоретин та протягом 6 місяців після лікування не можна проводити епіляцію за допомогою аплікацій воску через ризик відшарування епідермісу.

Одночасного застосування препарату Белоретин з місцевими кератолітичними або ексфоліативними засобами для лікування акне слід уникати через можливе збільшення місцевого подразнення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які отримують Белоретин, рекомендується використовувати зволожувальні мазі або креми для тіла, бальзам для губ для зменшення сухості шкіри та губ на початку лікування.

У післяреєстраційний період застосування препарату зареєстровано випадки тяжких реакцій з боку шкіри (ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Оскільки ці випадки важко відрізнити від інших можливих шкірних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнтів слід попереджати про симптоми цих захворювань та ретельно спостерігати за тяжкими шкірними реакціями. Якщо підозрюються тяжкі шкірні реакції, лікування ізотретиноїном слід відмінити.

### *Алергічні реакції*

Рідко повідомляли про анафілактичні реакції, у деяких випадках - після місцевого застосування ретиноїдів. Про алергічні шкірні реакції повідомляли нечасто. Є повідомлення про серйозні випадки алергічного васкуліту кінцівок, часто з пурпурою (синці та червоні плями), а також про нешкірні прояви. Серйозні алергічні реакції вимагають переривання терапії та ретельного моніторингу стану пацієнта.

### *Розлади органів зору*

Сухість очей, помутніння рогівки, погіршення нічного бачення та кератит зазвичай проходять після відміни препарату. Повідомляли про випадки сухості очей, що не минули після припинення терапії. При сухості слизової оболонки ока можна використовувати аплікації зволожувальної очної мазі або штучні сльози. При непереносимості контактних лінз на час лікування слід використовувати окуляри.

У деяких пацієнтів можливе зниження гостроти сутінкового зору, що інколи виникає раптово (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»). При наявності скарг на зір таких хворих слід направити до офтальмолога та розглянути питання про відміну препарату.

### *Розлади кістково-м'язової системи та сполучної тканини*

У пацієнтів, які отримували ізотретиноїн, повідомляли про біль у м'язах та суглобах, збільшення креатинфосфокінази сироватки крові, особливо при інтенсивному фізичному навантаженні (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках це може прогресувати до рабдоміолізу, що потенційно є загрозливим станом для життя.

Через кілька років після застосування препарату Белоретин для лікування дискератозів при дуже високих дозах розвивалися кісткові зміни, в тому числі передчасне закриття епіфізарних зон росту, гіперостоз, кальцифікація зв'язок та сухожилів. Дози, тривалість лікування та загальна кумулятивна доза у цих пацієнтів загалом перевищували рекомендовані для лікування акне.

Повідомляли про випадки сакроілеїту у пацієнтів, які отримували ізотретиноїн. Щоб диференціювати сакроілеїт від інших причин болю у спині, пацієнтам із клінічними проявами сакроілеїту може бути потрібне додаткове обстеження, включаючи такі методи візуалізації як МРТ. У випадках, про які повідомляли у постмаркетинговий період, сакроілеїт регресував після припинення застосування препарату Белоретин та відповідного лікування.

### *Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія*

Описано випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії, деякі з них були спричинені



одночасним застосуванням з тетрациклінами (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Симптоми доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії включають головний біль, нудоту та блювання, порушення зору та набряк соска зорового нерва. Пацієнтам, у яких розвивається доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, слід негайно відмінити препарат.

#### *Гепатобілярні розлади*

Рекомендується контролювати печінкові ферменти до лікування, через 1 місяць після його початку, а потім – кожні 3 місяці, якщо нема клінічних показань для більш частого моніторингу. Відзначено тимчасове та оборотне підвищення рівнів печінкових трансаміназ, у більшості випадків – у межах норми, які поверталися до початкових показників протягом лікування. Якщо рівень трансаміназ перевищує норму, необхідно зменшити дозу препарату або відмінити його.

#### *Ниркова недостатність*

Порушення функції нирок або ниркова недостатність не впливають на фармакокінетику ізотретиноїну. Тому ізотретиноїн можуть приймати пацієнти з нирковою недостатністю. Однак рекомендовано починати з низької дози і титрувати її до максимальної переносимої дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Метаболізм ліпідів*

Варто визначати рівень ліпідів у сироватці крові натще (до лікування, через 1 місяць після початку, потім кожні 3 місяці, якщо нема клінічних показань для більш частого моніторингу). Зазвичай підвищений рівень ліпідів сироватки крові нормалізується після зменшення дози або відміни препарату, а також при дотриманні дієти. Застосування ізотретиноїну пов'язано з підвищенням рівнів тригліцеридів. Слід припинити прийом ізотретиноїну у разі неконтрольованої гіперліпідемії або при симптомах панкреатиту. Підвищення рівня тригліцеридів понад 800 мг/дл або 9 ммоль/л може супроводжуватися розвитком гострого панкреатиту, можливо, з летальним наслідком.

#### *Гастроінтестинальні розлади*

При лікуванні ізотретиноїном можливий розвиток запального захворювання кишечника (включаючи регіонарний ілеїт). Пацієнтам із тяжкою (геморагічною) діареєю необхідно негайно відмінити препарат.

#### *Групи підвищеного ризику*

Пацієнтам з цукровим діабетом, ожирінням, алкоголізмом або порушеннями жирового обміну під час лікування ізотретиноїном може бути потрібний більш частий контроль рівня глюкози в сироватці крові та/або ліпідів. Повідомляти про підвищення рівня цукру в крові натще і діагностику нових випадків цукрового діабету під час лікування ізотретиноїном.

#### *Допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить 2-3,05 мг сорбіту (E 420) у кожній капсулі по 10 мг.

Цей лікарський засіб містить 3,2-4,86 мг сорбіту (E 420) у кожній капсулі по 20 мг.

Необхідно враховувати адитивний ефект супутньо застосовуваних лікарських засобів, які

містять сорбіт (або фруктозу), а також вживання сорбіту (або лактози) з їжею.

Вміст сорбіту в лікарських засобах для перорального прийому може впливати на біодоступність інших лікарських засобів для перорального прийому при супутньому застосуванні.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

***Вагітність є абсолютним протипоказанням для застосування препарату Белоретин (див. розділ «Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 1 місяця після лікування. Якщо, незважаючи на запобіжні заходи, вагітність виникає у той період, коли жінка приймає Белоретин, або протягом місяця після закінчення терапії, існує дуже великий ризик тяжких та серйозних вад розвитку плода.***

Вади розвитку плода, пов'язані з дією ізотретиноїну, включають порушення з боку центральної нервової системи (гідроцефалія, вади/аномалії розвитку мозочка, мікроцефалія), вади розвитку обличчя, вовча паща, аномалії зовнішнього вуха (відсутність зовнішнього вуха, малий або відсутній зовнішній слуховий прохід), вади розвитку очей (мікрофтальмія), аномалії серця і судин (конотрункальні вади серця, такі як тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин, дефекти перегородок), аномалії тимуса і паразитовидних залоз. Крім того, збільшується ризик мимовільних викиднів.

При настанні вагітності у жінки, яка проходить лікування ізотретиноїном, терапію слід припинити і звернутися до лікаря, який спеціалізується і має досвід у галузі тератології, для оцінки стану і консультації.

#### Годування груддю.

Через високу ліпофільність ізотретиноїну існує велика імовірність того, що він проникає у грудне молоко. Через можливі побічні ефекти у дитини, пов'язані з дією препарату через грудне молоко, застосування препарату Белоретин протипоказане жінкам у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

#### Фертильність

Ізотретиноїн у терапевтичних дозах не впливає на кількість, рухливість та морфологію сперматозоїдів і не ставить під загрозу формування та розвиток ембріона з боку чоловіків, які приймають ізотретиноїн.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Препарат Белоретин потенційно може впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

Протягом лікування та рідко після нього у деяких пацієнтів спостерігалось зниження гостроти сутінкового зору (див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування»). Оскільки у

деяких осіб ці явища виникали раптово, пацієнтам слід повідомити про можливість виникнення цієї проблеми та попередити про необхідність бути обережними при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами.

Дуже рідко повідомляли про випадки сонливості, запаморочення, порушення зору. Пацієнтів слід попередити, що при виникненні вказаних симптомів їм не слід керувати автотранспортом, працювати з іншими механізмами або займатися діяльністю, яка може наражати їх або оточуючих на небезпеку.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Стандартний режим дозування.*

*Лікування ізотретиноїном повинен призначати та проводити лише лікар, який має досвід застосування системних ретиноїдів для лікування тяжких акне і повною мірою обізнаний з ризиками терапії ретиноїдами і вимогами до моніторингу стану пацієнтів.*

Капсули приймати під час їди 1-2 рази на добу.

*Дорослі (включаючи підлітків та осіб літнього віку).* Лікування слід розпочинати з дози

0,5 мг/кг на добу. Терапевтична відповідь на ізотретиноїн та деякі побічні реакції залежать від дози та є різними у різних пацієнтів. У зв'язку з цим необхідна індивідуальна корекція дози під час лікування. У більшості хворих доза коливається від 0,5 до 1 мг/кг маси тіла на добу.

Довготривала ремісія та частота рецидиву більш пов'язані з загальною призначеною дозою, ніж із тривалістю лікування або добовою дозою. Доведено, що не слід очікувати додаткової користі при застосуванні курсової дози вище 120-150 мг/кг. Тривалість терапії залежить від добової дози. Для досягнення ремісії зазвичай достатньо курсу лікування 16-24 тижні.

У більшості пацієнтів акне повністю зникають після одноразового курсу лікування. При вираженому рецидиві слід провести повторний курс лікування препаратом Белоретин у тій же самій добовій та курсовій дозі, як і перший. Оскільки покращуватися стан може протягом

8 тижнів після закінчення лікування, повторний курс слід призначати не раніше закінчення цього терміну.

*Дозування в особливих випадках.*

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Хворим із тяжкою нирковою недостатністю лікування слід розпочинати з меншої дози (наприклад 10 мг/добу), а далі – збільшувати до 1 мг/кг/добу або до максимальної переносимої дози (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти з непереносимістю.* Хворим, у яких з'являється тяжка непереносимість рекомендованої дози, лікування можна продовжувати в нижчій дозі. В такому разі тривалість терапії буде більшою, а ризик рецидиву вищим. З метою досягнення максимально можливої ефективності необхідно застосовувати найвищу переносиму дозу.

*Діти.*

Белоретин не слід застосовувати для лікування акне у препубертатний період, препарат не рекомендований дітям віком до 12 років у зв'язку з відсутністю даних щодо ефективності і безпеки.

### ***Передозування.***

Ізотретиноїн є похідним вітаміну А. Хоча гостра токсичність ізотретиноїну є низькою, у разі ненавмисного передозування можуть з'явитися ознаки гіпервітамінозу А. Прояви гострої токсичності вітаміну А включають тяжкий головний біль, нудоту або блювання, сонливість, подразливість, свербіж. Симптоми випадкового або навмисного передозування ізотретиноїном, імовірно, можуть бути схожими. Ці симптоми є оборотними та зникають без необхідності лікування.

### ***Побічні реакції.***

Деякі побічні ефекти ізотретиноїну залежать від дози. Зазвичай побічні реакції мають оборотний характер після корегування дози або відміни препарату, але деякі можуть зберігатися після припинення лікування. Симптомами, про які найчастіше повідомляли при застосуванні ізотретиноїну, є сухість шкіри, слизових оболонок, у тому числі губ (хейліт), носової порожнини (кровотечі з носа), очей (кон'юнктивіт).

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ) і частота невідома (не може бути розрахована на основі наявних даних). У кожній групі частотою та класом систем органів побічні реакції представлено у порядку зменшення серйозності.

*Інфекції:* дуже рідко поширені – грампозитивні бактеріальні інфекції шкіри та слизових оболонок.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже поширені – анемія, прискорення ШОЕ, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; поширені – нейтропенія; дуже рідко поширені – лімфаденопатія.

*З боку імунної системи:* рідко поширені – алергічні реакції з боку шкіри, анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості.

*Розлади обміну речовин, метаболізму:* дуже рідко поширені – цукровий діабет, гіперурикемія.

*Психічні розлади:* рідко поширені – депресія, посилення депресії, схильність до агресії, тривожність, зміни настрою; дуже рідко поширені – порушення поведінки, психотичні розлади, суїцидальні думки, спроби самогубства, самогубство.

*З боку нервової системи:* поширені – головний біль; дуже рідко поширені – доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, судоми, сонливість, запаморочення.

*З боку органів зору:* дуже поширені – блефарит, кон'юнктивіт, сухість очей, подразнення очей;

дуже рідко поширені – нечіткість зору, катаракта, порушення кольоросприйняття, непереносимість контактних лінз, помутніння рогівки, зниження гостроти сутінкового зору, кератит, набряк соска зорового нерва (як прояв доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії), фотофобія, порушення зору.

*З боку органів слуху та лабіринту:* дуже рідко поширені – порушення слуху.

*Судинні розлади:* дуже рідко поширені – васкуліт (наприклад гранулематоз Вегенера, алергічний васкуліт).

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* поширені – носові кровотечі, сухість у носі, назофарингіт; дуже рідко поширені – бронхоспазм (особливо у пацієнтів з астмою), дисфонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже рідко поширені – коліт, ілеїт, сухість у горлі, шлунково-кишкові кровотечі, геморагічна діарея, запальні захворювання кишечника, нудота, панкреатит. Також повідомляли про випадки тяжкої діареї (див. розділ «Особливості застосування»).

*Гепатобіліарні розлади:* дуже поширені – підвищення трансаміназ (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко поширені – гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже поширені – хейліт, дерматит, сухість шкіри, локалізоване лущення, свербіж, еритематозне висипання, травматичність шкіри (ризик ушкоджень при терті); рідко поширені – алопеція; дуже рідко поширені – фульмінантні форми акне, загострення акне (гіперемія акне), еритема (обличчя), екзантема, розлади з боку волосся, гірсутизм, оніходистрофія, пароніхій, фотосенсибілізація, піогенна гранульома, гіперпігментація шкіри, підвищена пітливість; частота невідома – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку кісток, м'язів та сполучної тканини:* дуже поширені – артралгія, міалгія, біль у спині (особливо у дітей та підлітків); дуже рідко поширені – артрит, кальциноз (кальцифікація зв'язок та сухожилів), передчасне закриття зон росту епіфізів, екзостоз, гіперостоз, зменшення щільності кісткової тканини, тендиніти; частота невідома – рабдоміоліз, сакроілеїт.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* дуже рідко поширені – гломерулонефрит; частота невідома – уретрит.

*З боку репродуктивної системи та грудної залози:* частота невідома – порушення статевої функції, у тому числі еректильна дисфункція та зниження лібідо, гінекомастія, вульвовагінальна сухість.

*Загальні розлади:* дуже рідко поширені – грануляція тканини (підвищене формування), втома.

*Лабораторні показники:* дуже поширені – гіпертригліцеридемія, зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності; поширені – гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гематурія, протеїнурія; дуже рідко поширені – підвищення КФК у крові.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе

значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 36 місяців.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 15 капсул у блістері, по 2 або 4 блістери у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Белупо, ліки та косметика, д.д./Belupo, pharmaceuticals and cosmetics, Inc.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

вул. Даніца 5, 48000 Копривниця, Хорватія/Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica, Croatia.