ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛЬТРЕНО

(ALTRENO®)

Склад:

діюча речовина: третиноїн (tretinoin);

1 г лосьйону містить третиноїн – 0,5 мг;

допоміжні речовини: бензиловий спирт, бутилгідрокситолуол, карбомерний сополімер тип B (Pemulen TR-1), карбомерний гомополімер тип A (Carbopol 981), гліцерин, метилпарабен, олія мінеральна, октоксинол 9, вода очищена, натрію гіалуронат, розчинний колаген, триетаноламін.

Лікарська форма. Лосьйон.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорий блідо-жовтий лосьйон.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування акне. Місцеві засоби для лікування акне. Ретиноїди для місцевого лікування акне.

Код АТХ D10A D01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка АЛЬТРЕНО при лікуванні вугрової хвороби невідома.

Механізм дії

Третиноїн є метаболітом вітаміну А.

Третиноїн із високою спорідненістю зв’язується зі специфічними рецепторами ретиноєвої кислоти, які містяться і в цитозолі, і в ядрі. Третиноїн активує три представники ядерних рецепторів ретиноєвої кислоти (РРК) (РРКα, РРКβ та РРКγ), що впливають на модифікацію експресії генів, подальший синтез білка, а також ріст і диференціацію епітеліальних клітин.

Не встановлено, чи клінічні ефекти третиноїну зумовлені активацією рецепторів ретиноєвої кислоти, іншими механізмами або їх комбінацією. Хоча точний механізм дії третиноїну при лікуванні акне невідомий, наявні дані свідчать, що при місцевому застосуванні третиноїн знижує когезивність фолікулярних епітеліальних клітин зі зменшенням утворення мікрокомедонів. Окрім того, третиноїн стимулює мітотичну активність і збільшує швидкість оновлення фолікулярних епітеліальних клітин, спричиняючи екструзії комедонів.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпеку застосування лосьйону (емульсії нашкірної) АЛЬТРЕНО вивчали у двох багатоцентрових, рандомізованих, подвійно сліпих клінічних дослідженнях з ідентичним дизайном за участі 1640 пацієнтів віком від 9 років, які мають акне середнього та тяжкого ступенів. В обох дослідженнях після лікування тривалістю до 12 тижнів лосьйон АЛЬТРЕНО перевершував плацебо за абсолютними змінами від початкового рівня за кількістю незапальних і запальних уражень.

У першому дослідженні абсолютна зміна від початкового рівня незапальних і запальних уражень акне становила -17,8 і -13,1 відповідно для АЛЬТРЕНО порівняно з -10,6 і -10,2 відповідно для наповнювача ($p < 0,001$). Окрім того, 16,5 % учасників з групи АЛЬТРЕНО порівняно з 6,9 % учасників з групи плацебо мали зниження щонайменше на 2 оцінки від початкового рівня за Загальною оцінкою тяжкості дослідником (ЗОТД) та ЗОТД «чисто» або «майже чисто» на 12-му тижні.

Також і в другому дослідженні абсолютна зміна від вихідного рівня незапальних і запальних уражень акне становила -21,9 і -13,9 відповідно для АЛЬТРЕНО порівняно з -13,9 і -10,7 відповідно для наповнювача ($p < 0,001$). Окрім того, 19,8 % учасників з групи АЛЬТРЕНО порівняно з 12,5 % учасників з групи плацебо мали зниження щонайменше на 2 оцінки від початкового рівня за Загальною оцінкою тяжкості дослідником (ЗОТД) та ЗОТД «чисто» або «майже чисто» на 12-му тижні.

Діти

Безпеку та ефективність застосування АЛЬТРЕНО для місцевого лікування вугрової хвороби у дітей віком від 9 до 17 років було встановлено на підставі двох зазначених вище багатоцентрових, рандомізованих, подвійно сліпих, контрольованих наповнювачем досліджень, які проводилися в паралельних групах, тривалістю 12 тижнів та відкритого дослідження фармакокінетики. Усього 318 учасників віком від 9 до 17 років отримували АЛЬТРЕНО в цих клінічних дослідженнях.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 9 років ще не встановлені.

Частота рецидивів після лікування акне топічним третиноїном не досліджувалася.

Фармакокінетика

Концентрації третиноїну та його основних метаболітів (ізотретиноїну та 4-оксоізотретиноїну) у плазмі крові оцінювалися у 20 учасників у відкритому, рандомізованому дослідженні фармакокінетики. Учасники віком від 10 до менше ніж 17 років з вугровою хворобою наносили приблизно 3,5 г препарату на шкіру всього обличчя (за винятком ділянки навколо очей та губ), шиї, верхньої частини грудної клітки, верхньої частини спини та плечей один раз на добу протягом 14 днів. Фармакокінетичні характеристики після одноразового застосування визначали за зразками, відібраними у 1-й та 2-й дні застосування препарату, а

фармакокінетичні характеристики у стаціонарному стані – за зразками, відібраними на 14-й та 15-й дні за умови максимального застосування. Середні значення C_{max} та AUC_{0-t} третиноїну та його метаболітів, скориговані на вихідний рівень, після щоденного застосування третиноїну один раз на добу протягом 14 днів наведено у таблиці нижче:

Сполука	**Середнє значення (± СВ)** C_{max} **(нг/мл)**	**Середнє значення (± СВ)** AUC_{0-t} **(нг*год/мл)**
Третиноїн	0,33 (0,33)	6,46 (5,15)
Ізотретиноїн	0,49 (0,66)	9,30 (9,95)
4-оксоізотретиноїн	0,57 (0,82)	14,51 (18,28)

Середні значення концентрації третиноїну та його метаболітів (ізотретиноїну та 4-оксоізотретиноїну) залишаються відносно стабільними та незмінними протягом 24-годинного періоду як після застосування препарату в 1-й день, так і після застосування препарату на 14-й день. Системні концентрації третиноїну, ймовірно, досягають або наближаються до стаціонарного стану до 14-го дня. Середні коефіцієнти накопичення скоригованої на вихідний рівень AUC між 14-м і 1-м днем становили 1,5, 4,5 та 7,3 для третиноїну, ізотретиноїну та 4-оксоізотретиноїну відповідно.

Доклінічні дані з безпеки

Тест на місцеву переносимість, повторне тестування дози та чутливості шкіри із застосуванням топічного третиноїну виявили лише незначні ознаки подразнення у місцях нанесення.

Дворічне дослідження канцерогенності на мишах при дермальному застосуванні препарату проводилося з місцевим нанесенням 0,005 %, 0,025 % та 0,05 % третиноїну в гелевій формі. Попри те, що у тварин, які вижили, не спостерігався розвиток пухлин, пов’язаний з препаратом, подразлива дія лікарського засобу унеможливлювала щоденне застосування внаслідок викривлення інтерпретації даних і зниження біологічної значимості цих результатів.

Дослідження на безволосих мишах-альбіносах із застосуванням іншої лікарської форми дають змогу припустити, що одночасний вплив третиноїну може посилювати канцерогенний потенціал канцерогенних доз УФ-А та УФ-В променів імітатора сонячного випромінювання. Цей вплив був підтверджений у дослідженні на пігментованих мишах, яке проводилося пізніше, і темна пігментація не перешкодила посиленню фотокарциногенезу 0,05 % третиноїну. Хоча значимість цих досліджень для людини не визначена, пацієнтам слід мінімізувати вплив сонячного світла або штучних джерел ультрафіолетового випромінювання.

Генотоксичний потенціал третиноїну оцінювали за допомогою бактеріального тесту на індукцію реверсій *in vitro*, аналізу хромосомних аберацій *in vitro* на лімфоцитах крові людини та мікроядерного тесту *in vivo* на щурах. Усі тести мали негативний результат.

У дермальних дослідженнях фертильності при застосуванні інших лікарських форм третиноїну на щурах спостерігалося незначне (статистично незначуще) зниження кількості сперматозоїдів і рухливості при 0,5 мг/кг/добу (приблизно в 2 рази перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини (МРДЛ) згідно з порівнянням площі поверхні тіла (ППТ) і при 100 % абсорбції), а також незначне (статистично незначуще) збільшення кількості та відсотка

нежиттєздатних ембріонів у самиць, які отримували 0,25 мг/кг/добу і більше (приблизно МРДЛ згідно з порівнянням ППТ і при 100 % абсорбції).

Третиноїн у формі гелю в концентрації 0,05 % застосовувався місцево вагітним щурам під час органогенезу у дозах 0,1, 0,3 та 1 г/кг/добу (0,05, 0,15, 0,5 мг третиноїну/кг/добу). Вади розвитку, можливо пов'язані з третиноїном (краніофаціальні аномалії [гідроцефалія], асиметрична щитоподібна залоза, варіації скостеніння та збільшені додаткові ребра), спостерігалися при дозах до 0,5 мг третиноїну/кг/добу (приблизно в 2 рази перевищує МРДЛ, згідно з порівнянням ППТ і при 100 % абсорбції). Ці результати не спостерігалися у тварин із групи контролю. Інші материнські та репродуктивні показники у тварин, які отримували третиноїн, не відрізнялися від контрольних. З метою порівняння впливу на тварин та на людей визначена МРДЛ становить 4 г АЛЬТРЕНО, який застосовується щодня людині з масою тіла 60 кг.

Клінічні характеристики

Показання

АЛЬТРЕНО, лосьйон, показаний для лікування вугрової хвороби в дорослих та дітей віком від 9 років.

Протипоказання

– Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входить до складу лікарського засобу. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо відзначається підвищена чутливість до будь-якого з його компонентів.

– Гостра форма екземи.

– Розацеа та гострі стани запалення шкіри, особливо з періоральним дерматитом.

– Наявність сонячного опіку шкіри.

– Одночасне застосування з іншими препаратами для шкіри, особливо з тими, що містять кератолітичні агенти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») та планування вагітності.

– Дитячий вік до 9 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Слід уникати одночасного застосування з іншими топічними або пероральними ретиноїдними препаратами. Медичні або абразивні мила та мийні засоби, засоби, які мають сильний осушувальний ефект, а також засоби з високою концентрацією спирту, альфа-гідроксикислот

або в’яжучих речовин слід застосовувати з обережністю через можливу взаємодію з третиноїном.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні топічних безрецептурних препаратів для лікування акне, які містять перекис бензоїлу, сірку, резорцинол або саліцилову кислоту, з АЛЬТРЕНО. Перед нанесенням АЛЬТРЕНО на ділянки, оброблені цими препаратами, бажано зачекати, поки їхня подразнювальна дія послабиться.

Особливості застосування

Нанесення надмірної кількості лосьйону (емульсії нашкірної) не забезпечить підвищення ефективності, але може збільшити ймовірність виникнення подразнення. Шкіра деяких пацієнтів може стати надмірно сухою або почервонілою навіть при застосуванні рекомендованої кількості лосьйону. Можливе виникнення відчуття болю. Пацієнтам необхідно призначити тимчасове зменшення кількості або частоти застосування лікарського засобу, тимчасове припинення застосування або повне припинення застосування, якщо це зумовлено ступенем подразнення шкіри. Якщо такі реакції проявляються надмірно і шкіра стає виражено червоною, набряклою та вкритою кірками, застосування третиноїну слід негайно припинити.

Також може спостерігатися надмірна сухість шкіри; у такому випадку може бути доцільним використання відповідного зволожувального засобу протягом дня.

Через вплив препарату можливе видиме загострення раніше наявних глибоких уражень шкіри. Це є очікуваною частиною терапевтичного ефекту. Лікування в таких випадках слід продовжувати.

Повідомлялося, що третиноїн може спричиняти виражене подразнення екзематозної шкіри, тому його слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з екземою. Якщо у пацієнта виникає сильне або стійке подразнення, слід рекомендувати повністю припинити застосування препарату АЛЬТРЕНО та у разі необхідності звернутися до лікаря.

Протягом лікування АЛЬТРЕНО може виникнути підвищена чутливість та додаткове подразнення від впливу сонячного світла. Надмірний вплив сонячного світла без використання сонцезахисних засобів має бути зведений до мінімуму, а також слід уникати впливу УФ-випромінювання, включно з ультрафіолетовими лампами та соляріями, у період застосування АЛЬТРЕНО. Пацієнтам із сонячними опіками потрібно рекомендувати не застосовувати лікарський засіб на уражені ділянки до повного одужання через підвищену чутливість до додаткового подразнення під час лікування третиноїном. Пацієнти, які можуть зазнавати значного впливу сонячного світла через свою професійну діяльність, і ті, хто має вроджену чутливість до сонячного світла, повинні дотримуватися особливої обережності. Якщо такого впливу не можна уникнути, слід наносити сонцезахисні засоби на уражені ділянки шкіри та користуватися захисним одягом.

Іноді при застосуванні препарату повідомлялося про гіпер- або гіпопігментацію до ступеня, що спричиняє виражене подразнення. Це явище є оборотним після припинення лікування.

Слід уникати накопичення лікарського засобу в складках шкіри або ділянках крил носа. Лосьйон АЛЬТРЕНО слід наносити подалі від слизових оболонок очей, рота та носа. При

потраплянні лікарського засобу на ці ділянки ретельно промийте їх водою.

Слід уникати процедур видалення волосся (наприклад, шляхом висмикування, методом електролізу, депіляційними засобами) у вечірній час перед нанесенням АЛЬТРЕНО, оскільки вони можуть спричинити подразнення шкіри. Засоби для хімічної завивки, воскові засоби, лікувальні мила та шампуні іноді можуть подразнювати навіть здорову шкіру. Необхідно з обережністю застосовувати такі засоби та запобігати їх контакту зі шкірою, обробленою препаратом АЛЬТРЕНО.

АЛЬТРЕНО містить розчинні білки риби. Слід застосовувати з обережністю пацієнтам із відомою чутливістю або алергією на рибу. Пацієнтам слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі розвитку свербежу або кропив'янки.

Пацієнти літнього віку. У клінічних дослідженнях АЛЬТРЕНО брала участь лише обмежена кількість пацієнтів віком ≥ 65 років; тому безпека та ефективність застосування препарату цій групі пацієнтів не були встановлені.

Цей лікарський засіб містить: 5 мг спирту бензилового в 1 г лосьйону (емульсії нашкірної). Спирт бензиловий може мати легку місцеву подразнювальну дію та спричинити алергічні реакції.

Бутилгідрокситолуол (Е 321) може спричиняти локальні шкірні реакції (наприклад контактний дерматит) чи подразнення очей та слизових оболонок.

Метилпарабен (Е 218) може спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільненого типу).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Попри те, що наявні дослідження не можуть остаточно встановити відсутність ризику, за оприлюдненими даними численних проспективних контрольованих обсерваційних досліджень щодо застосування топічних препаратів третиноїну під час вагітності не виявлено зв'язку між топічним третиноїном та серйозними вродженими вадами або викиднем. Наявні дослідження мають методологічні обмеження, в тому числі невеликий обсяг вибірки та в деяких випадках відсутність фізикального огляду фахівцем із лікування вроджених вад розвитку. В опублікованих звітах про випадки внутрішньоутробного впливу топічного третиноїну протягом першого триместру вагітності описано серйозні вроджені вади у немовлят, подібні до тих, що спостерігаються в немовлят, які зазнали впливу пероральних ретиноїдів; однак не було виявлено жодної закономірності виникнення вад розвитку й не було встановлено причинно-наслідкового зв'язку в цих випадках. Значення цих спонтанних повідомлень стосовно ризику для плода невідоме.

Дослідження на тваринах із місцевим нанесенням третиноїну не виявило репродуктивної токсичності (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»), хоча опубліковані дані вказують на те, що високі дози третиноїну для місцевого застосування можуть бути фетотоксичними. Місцеве застосування третиноїну може спричиняти пов'язаний з лікуванням вплив на плід (затримку осифікації кісток та збільшення кількості надлишкових ребер). Доза, що не чинить вплив на плід, становить 1,0 мг/кг/добу (що у 200 разів перевищує рекомендовану клінічну

дозу).

Місцеве застосування третиноїну жінкам репродуктивного віку слід призначати лише після проведення консультації щодо контрацепції. Лосьйон АЛЬТРЕНО протипоказаний (див. розділ «Протипоказання») вагітним або жінкам, які планують вагітність.

Якщо препарат застосовують у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла в період застосування цього лікарського засобу, лікування необхідно припинити.

Період годування груддю

Невідомо, чи наявний третиноїн у грудному молоці після місцевого нанесення. Слід дотримуватися обережності при застосуванні лосьйону АЛЬТРЕНО жінкам, які годують груддю.

Необхідно враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері в АЛЬТРЕНО та будь-які потенційні негативні впливи АЛЬТРЕНО на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні. Жінкам, які годують груддю, слід уникати нанесення лосьйону безпосередньо на сосок та ареолу, щоб запобігти прямому контакту немовляти з препаратом.

Фертильність

Див. розділ «Доклінічні дані з безпеки».

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лосьйон АЛЬТРЕНО не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування. Лосьйон АЛЬТРЕНО призначений лише для зовнішнього застосування.

Наносити на ділянки шкіри, на яких з'являються акне, використовуючи достатньо лосьйону, аби злегка вкрити всю уражену ділянку. Нанесення надмірної кількості лосьйону не забезпечить підвищення ефективності, але може збільшити ймовірність виникнення подразнення. Лосьйон (емульсію нашкірну) слід наносити кінчиками пальців, ватним або марлевим тампоном, уникаючи ділянок навколо очей, рота, крил носа та слизових оболонок.

Пацієнти, які застосовують АЛЬТРЕНО, можуть користуватися косметичними засобами, але ділянки для лікування слід ретельно очищувати перед нанесенням лікарського засобу. Слід уникати використання в'яжучих косметичних засобів.

Дози. Дорослим та дітям віком від 9 років лосьйон АЛЬТРЕНО слід наносити у кількості розміром з горошину на ділянки шкіри, уражені акне, один раз на добу.

Результати лікування можуть бути помітними через два тижні після його початку, але проводити його необхідно чотири або більше тижнів (до 12 тижнів), перш ніж спостерігатиметься стійкий позитивний ефект.

Діти

Застосування лікарського засобу дітям віком до 9 років протипоказане.

Передозування

Лосьйон АЛЬТРЕНО призначений лише для зовнішнього застосування. При нанесенні завеликої кількості лікарського засобу може виникнути виражене почервоніння, відлущування або дискомфорт. Пероральний прийом великих кількостей лікарського засобу може призвести до тих самих побічних реакцій, що й при надмірному пероральному застосуванні вітаміну А (наприклад, сухість шкіри, свербіж, артралгія, блювання, анорексія).

Якщо лосьйон випадково проковтнули та якщо це сталося нещодавно, слід вжити заходів, що сприяють швидкому спорожненню шлунка.

Побічні реакції

Побічні реакції об’єднано в групи за класами систем і органів. У межах кожного класу систем і органів частоти визначаються як:

- дуже часті (≥ 1/10);
- часті (від ≥ 1/100 до < 1/10)
- нечасті (від ≥ 1/1 000 до <1/100)
- рідкісні (від ≥ 1/10 000 до <1/1 000)
- дуже рідкісні (<1/10 000)
- частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

У клінічних дослідженнях лосьйону АЛЬТРЕНО більшість побічних реакцій було пов’язано з класом систем і органів «Шкіра та підшкірна клітковина». Більшість цих випадків (таких як еритема, печіння, поколювання, сухість та відлущування) були легкими або помірними за ступенем тяжкості, добре переносилися та мали самообмежувальний характер, виникали на початку лікування і загалом їхня кількість зменшувалася протягом періоду лікування, за винятком сухості шкіри, яка мала тенденцію зберігатися.

Часті побічні реакції

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: еритема, почервоніння,

відлущування, утворення лусок, ексфоліативний дерматит, сухість, свербіж, припливи жару, печіння, висипи, відчуття поколювання або біль.

Тимчасова гіпо- або гіперпігментація.

Частота побічних реакцій невідома

Повідомлялося про підвищену сприйнятливість до сонячного світла або інших джерел УФ-В променів.

Рідко повідомлялося про справжню контактну алергію на топічний третиноїн.

Повідомлялося про такі побічні реакції, що виникають під час лікування: реакція фоточутливості, подразнення, гіперчутливість, набряк, виразка, нездужання, підвищення температури.

У деяких дуже чутливих пацієнтів шкіра може стати виражено еритематозною, набряклою, з утворенням пухирів або кірок. У таких випадках застосування третиноїну слід припинити до повного відновлення шкіри. Подальше застосування має здійснюватися на рівні, який пацієнт може переносити. Такі побічні реакції є оборотними після припинення лікування.

Інші побічні реакції, що виникали під час лікування при проведенні клінічних досліджень, спостерігалися менш ніж у 1 % випадків і включали відчуття холоду, зміну забарвлення, ерозію, ураження та папули у місці нанесення; кальциноз, кісту, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, інфекції у місці нанесення, фолікуліт, целюліт, дерматомікоз тулуба, імпетиго, наявність еритроцитів у сечі, наявність білка у сечі, підвищення гамма-глутамілтрансферази, блювання, нудоту, головний біль, контактний дерматит, екзему, кропив’янку та рожевий лишай.

Повідомлення про 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 їхнім 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 при температурі від 20 °С до 25 °С. Допустиме відхилення від 15 °С до 30 °С. Захищати від заморожування. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 45 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бауш Хелс Компаніс Інк.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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