

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АКНЕТІН®**

**(ACNETIN®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ізотретиноїн;

1 капсула містить 8 мг або 16 мг ізотретиноїну;

*допоміжні речовини:* стеарилмакроголгліцериди, олія соєва рафінована, сорбітанолеат, желатин, титану діоксид (Е 171), оксид заліза червоний (Е 172) (для дозування 8 мг), оксид заліза жовтий (Е 172) (для дозування 16 мг), індигокармін (Е 132) (для дозування 16 мг).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

капсули по 8 мг — желатинові капсули № 3 з тілом та кришкою червоно-коричневого кольору. Вміст капсул — воскоподібна паста помаранчевого кольору;

капсули по 16 мг — желатинові капсули № 1 з білим корпусом і зеленою кришечкою. Вміст капсул — воскоподібна паста помаранчевого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби для системного лікування акне. Код АТХ D10B A01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Ізотретиноїн — стереоізомер трансретиноєвої 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.

*Фармакокінетика.*

**Ефективність.** Гіперкератоз клітин епітелію волосяної цибулини та сальної залози призводить до злущування корнеоцитів у протоку залози і до закупорки останньої кератином та надлишком сального секрету. Після чого утворюється комедон, а в деяких випадках приєднується запальний процес. Акнетін® 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.

**Всмоктування.** Всмоктування ізотретиноїну у шлунково-кишковому тракті варіабельне і лінійно залежить від дози препарату в терапевтичному діапазоні дозування. Абсолютна біодоступність ізотретиноїну не була визначена, оскільки не існує лікарської форми препарату для внутрішньовенного застосування, але екстраполяція результатів дослідження на собаках дозволяє 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 внаслідок поганого проникнення ізотретиноїну в еритроцити.

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

Оскільки ізотретиноїн та третиноїн (повністю трансретиноева кислота) оборотно перетворюються один в одного, метаболізм третиноїну пов'язаний із 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 CYP. Очевидно, жодна з ізоформ не відіграє домінуючу роль. Акнетін® та його метаболіти не мають суттєвого впливу на активність ферментів системи CYP.

**Виведення.** Після прийому всередину радіоактивного міченого ізотретиноїну в сечі та калі виявляється приблизно однакова його кількість. Період напіввиведення термінальної фази для незміненого препарату при пероральному застосуванні у хворих з акне становить в середньому 19 годин. Період напіввиведення термінальної фази для 4-оксо-ізотретиноїну коливається від 7 до 39 годин.

Ізотретиноїн належить до природних (фізіологічних) ретиноїдів. Ендогенні концентрації ретиноїдів відновлюються приблизно через 2 тижні після закінчення застосування Акнетіну®.

*Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.* Оскільки ізотретиноїн протипоказаний при порушенні функції печінки, дані про фармакокінетику препарату відносно цієї групи хворих обмежені.

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

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

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

Перед початком лікування ізотретиноїном пацієнтів віком до 18 років два незалежні лікарі, що призначають лікарський засіб, повинні погодитися, що іншого відповідного ефективного лікування немає (див. розділ «Діти»).

### ***Протипоказання.***

Вагітність і період годування груддю. Не застосовувати жінкам репродуктивного віку, якщо не виконуються всі умови «Програми попередження вагітності» (див. нижче). Підвищена чутливість до ізотретиноїну чи до будь-яких інших компонентів лікарського засобу; печінкова недостатність; виражена гіперліпідемія; гіпервітаміноз А; супутня терапія тетрациклінами. У зв'язку з тим, що Акнетін® містить соєву олію, препарат протипоказаний для застосування пацієнтам з алергією до арахісу та сої.

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

Через можливе посилення симптомів гіпервітамінозу А слід уникати одночасного призначення Акнетіну® і вітаміну А.

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

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

## **Особливості застосування.**

### *Тератогенні ефекти.*

Лікарський засіб Акнетін® є сильним тератогеном для людини та індукує високу частоту виникнення тяжких та небезпечних для життя вроджених вад розвитку.

Лікарський засіб Акнетін® однозначно протипоказаний:

- вагітним жінкам;
- жінкам репродуктивного віку, якщо не виконуються всі умови «Програми попередження вагітності» (див. нижче).

### Програма попередження вагітності.

#### Цей лікарський засіб є ТЕРАТОГЕННИМ

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

- у жінки діагностовано тяжку форму акне (вузликові та конглобатні акне, акне з тенденцією до постійного рубцювання), що не піддається стандартним методам лікування (системна антибактеріальна терапія, місцеве лікування) (див. розділ «Протипоказання»);
- у жінки оцінено потенціал щодо настання вагітності;
- жінка розуміє тератогенний ризик препарату;
- жінка розуміє необхідність обов'язкового відвідування лікаря кожного місяця;
- жінка розуміє та погоджується із необхідністю застосування ефективної контрацепції: безперервно протягом 1 місяця до початку лікування Акнетіном®, під час лікування та протягом місяця після закінчення лікування. Слід використовувати щонайменше один високоефективний метод контрацепції (ефективність якого не залежить від пацієнтки, як-от внутрішньоматкова спіраль чи імплантат) або одночасно два взаємодоповнюючі методи контрацепції, що залежать від користувача (зокрема пероральні контрацептиви та презервативи), щонайменше протягом 1 місяця до початку лікування Акнетіном®, під час лікування та протягом місяця після закінчення лікування;
- при виборі методу контрацепції у кожному конкретному випадку оцінено індивідуальні умови, а пацієнтку запрошено до обговорення з метою гарантування її залучення та використання обраних методів;
- навіть при аменореї жінка використовує надійні засоби контрацепції;
- жінка підтверджує, що розуміє суть запобіжних заходів;
- жінка проінформована про небезпеку настання вагітності під час лікування Акнетіном® та розуміє необхідність негайно проконсультуватися у разі підозри на вагітність або у випадку вагітності;
- жінка розуміє необхідність та згідна регулярно проводити тест на вагітність до, під час та через 5 тижнів після лікування;

- жінка підтверджує, що знає про небезпеку застосування ізотретиноїну та необхідність запобіжних заходів.

Застосування протизаплідних засобів за вищевказаними рекомендаціями під час лікування ізотретиноїном необхідно рекомендувати навіть статеві неактивним жінкам, за винятком випадків, коли у лікаря є всі підстави вважати, що ризик вагітності відсутній.

*Лікар має бути впевненим, що:*

- пацієнтка здатна розуміти і виконувати всі перераховані вище вимоги з попередження вагітності;
- пацієнтка ознайомена з вищезазначеними умовами;
- пацієнтка усвідомлює необхідність постійного та правильного застосування щонайменше одного високоефективного методу контрацепції (ефективність якого не залежить від пацієнтки, як-от внутрішньоматкова спіраль чи імплантат) або одночасно двох взаємодоповнюючих методів контрацепції (ефективність яких залежить від користувача, зокрема пероральні контрацептиви та презервативи);
- пацієнтка підтверджує, що вона ознайомена з вищезазначеними умовами;
- 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 виникненні вагітності у жінки, яка отримує лікування ізотретиноїном, лікування слід припинити і пацієнтку слід направити до лікаря, який спеціалізується або має досвід в тератології, з метою обстеження та надання рекомендацій. Якщо вагітність наступила після завершення лікування, залишається ризик тяжких та серйозних вроджених вад плода. Цей ризик зберігається до моменту повного виведення препарату з організму, що має місце протягом одного місяця після завершення лікування.

#### Попередження вагітності.

Пацієнткам необхідно ознайомитися з методами контрацепції. Якщо вони не користуються

ефективними методами контрацепції, лікар має надати відповідні рекомендації. Якщо лікар-куратор не в змозі надати таку інформацію, пацієнтку слід направити до лікаря відповідної спеціалізації.

Як обов'язковий мінімум, жінкам репродуктивного віку слід застосовувати щонайменше один високоефективний метод контрацепції (ефективність якого не залежить від користувача) або одночасно два взаємодоповнюючі методи контрацепції (ефективність яких залежить від користувача). Контрацептивні методи слід застосовувати щонайменше протягом 1 місяця до початку лікування Акнетіном<sup>®</sup>, під час лікування та протягом місяця після закінчення лікування, навіть пацієнткам з аменореєю. При виборі методу контрацепції у кожному конкретному випадку слід оцінювати індивідуальні умови, а також запрошувати пацієнтку до обговорення з метою гарантування її залучення та використання обраних методів.

#### Тест на вагітність.

Відповідно до існуючої практики, рекомендується проводити тест на вагітність із мінімальною

чутливістю 25 мМО/мл під медичним наглядом у перші 3 дні менструального циклу.

#### *До початку лікування.*

Щонайменше через один місяць після початку застосування контрацепції та незадовго (бажано за кілька днів) до першого прийому препарату пацієнтці слід пройти тест на вагітність під медичним наглядом, щоб переконатися, що вона не вагітна на момент початку лікування ізотретиноїном. Спеціалісту слід зареєструвати результати тестування.

У пацієнток із нерегулярним менструальним циклом час проведення тесту на вагітність залежить від статевої активності. Тест слід проводити через 3 тижні після незахищеного статевого акту. Лікар має проінформувати пацієнтку про методи контрацепції.

Акнетін® може бути призначений лише пацієнткам, які отримують ефективну контрацепцію не менше 1 місяця. Тест повинен гарантувати, що пацієнтка не вагітна на момент початку лікування ізотретиноїном.

#### *Під час лікування.*

Пацієнтка повинна регулярно відвідувати лікаря, в ідеалі 1 раз на місяць. Необхідність щомісячного тестування на вагітність визначається відповідно до місцевої практики та з урахуванням статевої активності й історії нещодавніх менструальних циклів (аномальні менструації, відсутність періодичності або аменорея). При наявності показань тест на вагітність проводити у день візиту або за 3 дні до візиту до лікаря.

#### *Завершення лікування.*

Через 1 місяць після закінчення лікування проводиться фінальний тест для виключення вагітності.

#### Застороги щодо призначення та розподілу лікарського засобу.

Жінкам репродуктивного віку в ідеалі рецепт на Акнетін® треба виписувати лише на 30 днів, продовження лікування вимагає нового призначення лікарського засобу лікарем.

Бажано, щоб проведення тестування на вагітність, виписування рецепта та отримання препарату відбувалося протягом одного дня. Відпуск Акнетіну® в аптеці слід проводити не пізніше ніж через 7 днів з моменту виписки рецепта. Таке щомісячне спостереження дозволить забезпечити регулярне тестування на вагітність, а також переконатися перед наступним курсом лікування, що пацієнтка не вагітна.

Для тих пацієнток, які, на думку лікаря, що призначає препарат, мають вагомі підстави вказувати на відсутність ризику настання вагітності, після стабільного прийому ізотретиноїну без настання вагітності (після перших 1–3 місяців), наступні рецепти можна виписувати на період лікування більше 30 днів (до 12 тижнів).

#### Пацієнтам чоловічої статі.

Існуючі дані свідчать, що у жінок експозиція препарату, що надійшов із сімені та сім'яної рідини чоловіків, які застосовували Акнетін®, недостатня для появи тератогенних ефектів Акнетіну®. Чоловікам слід виключити можливість застосування препарату іншими особами, особливо жінками. Потрібно нагадати пацієнтам, що не можна давати призначений ним лікарський засіб іншим особам, особливо жінкам.

### *Додаткові застереження.*

Слід застерегти пацієнтів, щоб вони ніколи не давали цей лікарський засіб іншим особам та повернули всі невикористані капсули своєму фармацевту після закінчення лікування. Пацієнтам не можна бути донорами крові під час лікування та протягом 1 місяця після завершення лікування ізотретиноїном, зважаючи на потенційний ризик для плода вагітних жінок, що отримують донорську кров.

### *Навчальні матеріали.*

Щоб допомогти лікарям, фармацевтам та хворим уникнути ризику впливу Акнетіну® на плід, компанія-виробник надає навчальні матеріали, направлені на попередження тератогенного впливу препарату, рекомендації щодо використання контрацепції до початку терапії та рекомендації про необхідність тестування на вагітність.

Повну інформацію про тератогенний ризик і суворе дотримання заходів щодо попередження вагітності містить «Програма попередження вагітності», яку необхідно надавати всім пацієнтам — як чоловікам, так і жінкам.

Крім того, в навчальних матеріалах зазначені застереження щодо можливих ризиків ізотретиноїну для психічного здоров'я та сексуальної функції.

### *Психічні розлади.*

У хворих, які отримували Акнетін®, було описано депресію, депресію з агравацією, тривогу, схильність до агресивності, зміни настрою, психотичні симптоми, суїцидальні думки, суїцидальні спроби та суїцид (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтів і, якщо це доречно, їхніх батьків чи опікунів перед призначенням ізотретиноїну та, бажано, перед будь-яким направленням пацієнта до відповідного лікаря, який може розглядати питання про лікування ізотретиноїном, слід проконсультувати щодо ризику виникнення психічних розладів.

Перед початком лікування ізотретиноїном усі пацієнти повинні пройти оцінку психічного здоров'я та регулярно проходити обстеження під час лікування щодо розвитку або погіршення психічних розладів. Зокрема, потрібно бути обережним із хворими з депресією в анамнезі. У разі необхідності пацієнтам слід призначити відповідне лікування психічних розладів. Припинення застосування лікарського засобу Акнетін® може не усунути симптоми психічних розладів — в такому разі пацієнту потрібне подальше спостереження у спеціалістів.

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

### *Статеві розлади.*

Застосування ізотретиноїну може бути пов'язане зі статевою дисфункцією (див. розділ «Побічні реакції»). Були отримані повідомлення про тривалу статеву дисфункцію, коли симптоми не зникали, незважаючи на припинення прийому ізотретиноїну.

Пацієнтів і, якщо це доцільно, їхніх батьків або опікунів, до призначення препарату, а в ідеалі — до будь-якого направлення до відповідного лікаря, який може розглядати питання про лікування ізотретиноїном, слід проконсультувати щодо ризику сексуальної дисфункції при застосуванні ізотретиноїну. Слід брати до уваги вік і статеву зрілість пацієнта при виборі найбільш відповідного підходу до таких консультацій, зокрема можливість обговорення без

присутності батьків або опікунів, якщо це доречно.

Перед початком лікування ізотретиноїном усіх пацієнтів слід запитати про наявність симптомів статевої дисфункції та спостерігати за станом пацієнтів щодо появи нових статевих розладів під час лікування.

*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 лікарського засобу.

Слід запобігати інтенсивному впливу сонячного або УФ-випромінювання. При необхідності захисту від сонця слід використовувати сонцезахисний крем з високим захисним фактором (не менше 15 SPF).

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

Слід уникати одночасного застосування Акнетіну® з місцевими кератолітичними або ексфоліативними агентами для лікування акне через можливість збільшення місцевого подразнення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

У післяреєстраційному періоді застосування препарату зареєстровано випадки тяжких реакцій з боку шкіри (ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Оскільки ці реакції важко відрізнити від інших шкірних реакцій, що можуть мати місце (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми цих захворювань і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо підозрюються тяжкі шкірні реакції, лікування ізотретиноїном слід відмінити.

*Алергічні реакції.*

Рідко повідомлялося про анафілактичні реакції, у деяких випадках — після попереднього місцевого застосування ретиноїдів. Про алергічні шкірні реакції повідомлялося нечасто. Відомо про серйозні випадки алергічного васкуліту, 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 зору та кератит зазвичай проходять після відміни лікування. Повідомлялося про випадки сухості очей, яка не минає після припинення лікування. Для попередження сухості очей можна застосовувати зволожуючу очну мазь або препарати штучної сльози. При непереносимості контактних лінз на час лікування слід використовувати окуляри.

У деяких хворих можливе зниження гостроти нічного зору, що інколи виникає раптово (див.



розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами»). При наявності скарг на зір таких хворих слід направити до офтальмолога та розглянути питання про відміну препарату.

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

На тлі застосування Акнетіну® можливий біль у м'язах та суглобах, збільшення креатинфосфокінази сироватки крові, особливо при інтенсивному фізичному навантаженні (див. розділ «Побічні реакції»). В деяких випадках це може прогресувати до рабдоміолізу, що є загрозливим станом для життя пацієнта.

Через кілька років після застосування ізотретиноїну для лікування дискератозів при дуже високих дозах розвивалися кісткові зміни, такі як передчасне закриття епіфізарних зон росту, гіперостоз, кальцифікація зв'язок та сухожилів. Щоденні дози, тривалість лікування та загальна кумулятивна доза у цих пацієнтів загалом перевищували рекомендовані для лікування акне.

Повідомлялося про випадки запалення крижово-клубового суглоба (сакроілеїт) у пацієнтів, що приймали ізотретиноїн. Щоб відрізнити сакроілеїт від інших причин болю в спині у пацієнтів з клінічними ознаками сакроілеїту, може виникнути необхідність проведення поглибленої оцінки стану, в тому числі дослідження з візуалізацією, такі як МРТ. У випадках, про які повідомляли у післяреєстраційний період, сакроілеїт проходив після припинення прийому Акнетіну® та призначення відповідного лікування.

#### *Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.*

Описані випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії, інколи спричинені одночасним застосуванням тетрациклінів (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.

#### *Гепатобіліарні розлади.*

Рекомендується контролювати печінкові ферменти до лікування, через 1 місяць після його початку, а потім — кожні 3 місяці, якщо немає клінічних показань для більш частого моніторингу. Відзначено тимчасове та оборотне підвищення рівнів печінкових трансаміназ, у більшості випадків — у межах нормальних значень, 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

доза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Метаболізм ліпідів.*

Варто визначати рівень ліпідів у сироватці натще (до лікування, через 1 місяць після початку, потім кожні 3 місяці, якщо немає клінічних показань для більш частого моніторингу). Зазвичай

підвищений рівень ліпідів сироватки крові нормалізується після зменшення дози або відміни препарату, а також при дотримуванні дієти. Застосування ізотретиноїну пов'язано з підвищенням рівнів тригліцеридів. Слід припинити прийом ізотретиноїну у випадку неконтрольованої гіперліпідемії або при симптомах панкреатиту.

Підвищення рівня тригліцеридів понад 8 мг/л або 9 ммоль/л може супроводжуватися розвитком гострого панкреатиту, можливо з летальним наслідком.

*Гастроінтестинальні розлади.*

При лікуванні ізотретиноїном можливий розвиток запального захворювання кишечника (зокрема регіонарного ілеїту). Пацієнтам, у яких виникла тяжка (геморагічна) діарея, потрібно негайно припинити прийом лікарського засобу.

*Групи підвищеного ризику.*

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

*Непереносимість фруктози.*

Лікарський засіб містить сорбітанолеат. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози не рекомендується приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність.

**Вагітність є абсолютним протипоказанням для застосування Акнетіну® (див. розділ**

**«Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом одного місяця після лікування. Якщо вагітність виникає у період, коли жінка приймає Акнетін®, незважаючи на запобіжні заходи, або протягом місяця після закінчення терапії, існує дуже велика небезпека народження дитини з важкими та серйозними вадами розвитку.**

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, дефект перегородок), аномалії тимуса і парашитовидних залоз. Крім того, збільшується ризик мимовільних викиднів.

При виникненні вагітності у жінки, яка проходить лікування ізотретиноїном, терапію слід припинити і звернутися до лікаря, який спеціалізується і має досвід у сфері тератології для

оцінки стану і консультації.

### Годування груддю.

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

### Фертильність.

Якщо чоловік приймає ізотретиноїн в терапевтичних дозах, це не впливає на кількість, рухливість та морфологію сперматозоїдів і не ставить під загрозу формування та розвиток ембріона.

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

Лікарський засіб потенційно може впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Протягом лікування та у рідкісних випадках — після нього у деяких пацієнтів спостерігалось зниження гостроти сутінкового зору (див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування»). Оскільки у деяких осіб маніфестація цих явищ була раптовою, пацієнтам слід повідомити про можливість виникнення даної проблеми та попередити про необхідність бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Дуже рідко повідомлялося про випадки сонливості, запаморочення, порушення зору. Пацієнтів слід попередити, що при виникненні вказаних симптомів їм не слід керувати автотранспортом, працювати з механізмами або брати участь у будь-якій іншій діяльності, 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 щодо ризиків терапії ретиноїдами і вимог до моніторингу стану пацієнтів.*

Акнетін® призначати дорослим та дітям віком від 12 років, починаючи з дози 0,4 мг/кг на добу. Капсули потрібно приймати під час їди 1 або 2 рази на добу.

У випадку пропуску прийому встановленої дози не рекомендується приймати подвійну дозу лікарського засобу!

Терапевтична відповідь на Акнетін®, а також небажані ефекти дозозалежні і мають різний ступінь вираженості. Це вимагає індивідуальної корекції дози у ході лікування. Для більшості пацієнтів доза становить від 0,4 до 0,8 мг/кг на добу.

Нерідко на початку лікування відзначається короткочасне загострення захворювання. Ефективність лікування і побічні дії у різних хворих відрізняються, тому через 4 тижні терапії

слід індивідуально підібрати дозу дорослим від 0,1 до 1 мг/кг на добу. Максимальну добову дозу 1 мг/кг можна призначати лише на обмежений час.

Зазвичай курс лікування триває від 16 до 24 тижнів. При оцінці результатів терапії необхідно пам'ятати, що нерідко дія препарату триває і після відміни лікування. У зв'язку з цим повторний курс слід призначати не раніше ніж через 8 тижнів.

Для більшості пацієнтів, щоб позбутися акне, достатньо лише одного курсу лікування. У випадку підтвердження рецидиву можна запропонувати повторний курс ізотретиноїну. Дозу для повторного лікування слід призначати відповідно до вищенаведених рекомендацій.

Для пацієнтів, які погано переносять рекомендовані дози, можна продовжувати лікування у меншій дозі, що повинно супроводжуватися збільшенням тривалості лікування і може відповідно спричинити збільшення ризику рецидиву. Для таких пацієнтів потрібно продовжити курс лікування із призначенням максимально прийнятної дози.

#### 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 максимальної ефективності потрібно застосовувати найвищу переносиму дозу.

#### *Діти.*

Лікарський засіб не слід застосовувати для лікування акне в препубертатний період, і препарат не рекомендований дітям віком до 12 років, оскільки безпека та ефективність застосування в цій віковій групі не досліджені.

Перед початком лікування ізотретиноїном пацієнтів віком до 18 років два незалежні лікарі, що призначають лікарський засіб, повинні погодитися, що іншого відповідного ефективного лікування немає (див. розділ «Показання»).

#### ***Передозування.***

Ізотретиноїн є похідною вітаміну А. Хоча гостра токсичність ізотретиноїну є низькою, у випадку 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 та навмисного передозування, напевне, є однаковими. Ці симптоми є оборотними та зникають без 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 повідомлялося 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 ( $\leq 1/10000$ ), частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

У кожній групі за частотою 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, збільшення швидкості осідання еритроцитів, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; поширені — нейтропенія; дуже рідко поширені — лімфаденопатія.

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

*З боку обмін речовин, метаболізму:* дуже рідко поширені — цукровий діабет, гіперурикемія.

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

*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 повідомлялося про випадки тяжкої діареї (див. розділ

«Особливості застосування»).

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже поширені — підвищення рівня трансаміназ (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко поширені — гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже поширені — хейліт, дерматит, сухість шкіри, локалізоване злущення, 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 кістково-м'язової системи та сполучної тканини:* дуже поширені — артралгія, міалгія, біль у спині (особливо у дітей та підлітків); дуже рідко поширені — артрит, кальциноз (кальцифікація зв'язок та сухожиль), 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 молочних залоз:* частота невідома — порушення статевої функції, у тому числі еректильна дисфункція та зниження лібідо, гінекомастія, вульвовагінальна сухість, порушення оргазму, гіпестезія статевих органів.

*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 рівня креатинфосфокінази в крові.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике 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: <http://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери в упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

С.М.Б. Технолоджі СА

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

Зонінг Ендастріель - Рю ду Парк Ендастріель 39, Марш-ен-Фамен, 6900, Бельгія.

**Заявник.**

Ядран-Галенський Лабораторій д.д.

**Місцезнаходження заявника.**

Свільно 20, 51000 Рієка, Хорватія.