

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РОАККУТАН®**  
**(ROACCUTANE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ізотретиноїн;

1 капсула м'яка містить 10 мг або 20 мг ізотретиноїну;

*допоміжні речовини:* віск жовтий бджолиний, олія соєва гідрогенізована, олія соєва частково гідрогенізована, олія соєва рафінована;

оболонка капсул: желатин, гліцерин (85 %), суха субстанція Каріон 83 (сорбіт (Е 420), маніт (Е 421), крохмаль гідролізований гідрогенізований), титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), друкарська фарба.

**Лікарська форма.** Капсули м'які.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

капсули м'які по 10 мг: овальні непрозорі капсули коричнево-червоного кольору, на поверхні капсули чіткий відбиток «ROA 10», довжина капсул 8,3-10,7 мм, діаметр капсул 5,3-7,7 мм; вміст капсули — однорідна суспензія темно-жовтого кольору;

капсули м'які по 20 мг: овальні непрозорі капсули, одна половина — коричнево-червоного кольору, друга половина — білого кольору, на поверхні капсули чіткий відбиток «ROA 20», довжина капсул 12,4-14,2 мм, діаметр капсул 7,3-9,1 мм; вміст капсули — однорідна суспензія темно-жовтого кольору.

**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. Роаккутан® 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 в 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 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 (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 в 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 в 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 в 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 третинної пов'язаний з метаболізмом ізотретиніну. Було встановлено, що 20–30 % дози ізотретиніну метаболізується шляхом ізомеризації.

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

Дослідження метаболізму *in vitro* показали, що у перетворенні ізотретиніну в 4-оксо-ізотретинін та третинін беруть участь кілька ферментів CYP. Очевидно, ні одна з ізоформ не відіграє домінуючої ролі. Роаккутан® та його метаболіти не мають суттєвого впливу на активність ферментів системи CYP.

#### Виведення

Після прийому всередину радіоактивно міченого ізотретиніну в сечі та калі виявляється приблизно однакова його кількість. Період напіввиведення незміненого препарату у термінальній фазі при пероральному застосуванні у хворих з акне становить в середньому 19 годин. Період напіввиведення 4-оксо-ізотретиніну у термінальній фазі більший та становить в середньому 29 годин.

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

#### Фармакокінетика в особливих клінічних випадках

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

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

### **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).

Перед початком лікування ізотретиніном 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». Підвищена чутливість до ізотретиніну чи до будь-яких компонентів лікарського засобу; печінкова

недостатність; виражена гіперліпідемія; гіпервітаміноз А; супутня терапія тетрациклінами. У зв'язку з тим, що Роаккутан® містить рафіновану соєву олію, частково гідрогенізовану соєву олію і гідрогенізовану соєву олію, препарат протипоказаний до застосування пацієнтам з алергією на арахіс чи сою.

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

Через можливе посилення симптомів гіпервітамінозу А слід уникати одночасного призначення лікарського засобу Роаккутан® 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*

Лікарський засіб Роаккутан® є сильним тератогеном для людини та індукує високу частоту виникнення тяжких та загрозливих для життя уроджених вад розвитку.

Роаккутан® однозначно протипоказаний:

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

#### Програма попередження вагітності

#### Цей лікарський засіб є ТЕРАТОГЕННИМ.

Роаккутан® 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»);
- 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, під час усього періоду лікування та протягом одного місяця після закінчення лікування. Слід використовувати щонайменше один вискоєфективний метод контрацепції (ефективність якого не залежить від користувача) або одночасно два взаємодоповнюючі методи контрацепції, ефективність яких залежить від користувача;
- при виборі методу контрацепції у кожному конкретному випадку оцінено індивідуальні обставини, а пацієнтку залучено до обговорення вибору методу контрацепції з метою отримання її схвалення та згоди дотримуватися правил використання обраних методів;
- навіть при аменореї жінка використовує надійні методи контрацепції;
- жінка проінформована про небезпеку настання вагітності під час лікування препаратом Роаккутан® 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 виконувати всі перераховані вище умови для запобігання вагітності, а також має відповідний рівень розуміння;
- пацієнтка ознайоmlена з вищезазначеними умовами;
- пацієнтка усвідомлює необхідність постійного та правильного застосування одного вискоєфективного методу контрацепції (тобто методу, ефективність якого не залежить від користувача) або одночасно двох взаємодоповнюючих методів контрацепції, ефективність яких залежить від користувача, щонайменше протягом 1 місяця до початку лікування, а також продовження застосування ефективної 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 в галузі тератології, з метою обстеження та надання рекомендацій.

Якщо вагітність напустила після завершення лікування, залишається ризик тяжких та

серйозних уроджених вад плода. Цей ризик зберігається до моменту повного виведення препарату з організму, що триває протягом одного місяця після завершення лікування.

#### Попередження вагітності.

Пацієнткам необхідно ознайомитися з методами контрацепції. Якщо вони не використовують методи контрацепції, лікар має надати необхідні рекомендації. Якщо лікар-куратор 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 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, а також під час усього періоду лікування та щонайменше протягом 1 місяця після припинення лікування Роаккутаном®, навіть пацієнткам з аменореєю.

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

#### Тест на вагітність.

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

#### *До початку лікування*

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

#### *Під час лікування*

Пацієнтка повинна регулярно відвідувати лікаря, в ідеалі щомісячно. Необхідність щомісячного тестування на вагітність під медичним наглядом визначається відповідно до місцевої практики з урахуванням статевої активності й 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 призначення лікарського засобу Роаккутан® в ідеалі має бути обмежено 30 днями з метою забезпечення регулярного спостереження, включаючи тести на вагітність та моніторинг. Рекомендується тестування на вагітність, виписування рецепта та

отримання лікарського засобу Роаккутан® проводити протягом одного дня. Видачу Роаккутану® в аптеці слід проводити не пізніше ніж через 7 днів з моменту виписки рецепта.

Таке щомісячне спостереження дасть змогу забезпечити регулярне тестування на вагітність та моніторинг, а також переконатися перед призначенням наступного курсу препарату, 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).

#### Пацієнти чоловічої статі.

Наявні дані свідчать, що у жінок експозиція препарату, що надійшов із сім'я та сім'яної рідини чоловіків, які застосовували Роаккутан®, 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 Роаккутан®.

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

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

#### *Психічні розлади*

У хворих, які отримували Роаккутан®, було описано депресію, депресію з агравациєю, 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 Роаккутан® 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. Потрібно 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.

### *Навчальні матеріали*

Щоб допомогти лікарям, фармацевтам та хворим уникнути ризику впливу ізотретиноїну на плід, власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали із застереженнями стосовно тератогенного впливу ізотретиноїну, а також надає рекомендації щодо використання контрацепції до початку терапії та щодо необхідності тестування на вагітність.

Лікарі повинні надавати повну інформацію про тератогенний ризик і суворі заходи для запобігання вагітності відповідно до «Програми попередження вагітності» всім пацієнтам, як чоловікам, так і жінкам репродуктивного віку (кожній жінці, яка може завагітніти).

Крім того, навчальні матеріали містять застереження щодо інших ризиків, пов'язаних із застосуванням ізотретиноїну, зокрема для психічного здоров'я та статевої функції.

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

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

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 Роаккутан® 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 Роаккутан® та протягом 6 місяців після лікування не можна проводити епіляцію за допомогою аплікацій воску через ризик відшарування епідермісу. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу

Роаккутан® з місцевими кератолітичними або ексфоліативними засобами для лікування акне через можливе збільшення місцевого подразнення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

В післяреєстраційний період 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 можливих шкірних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнтів слід попередити про симптоми цих захворювань та ретельно спостерігати за тяжкими шкірними реакціями. Якщо підозрюються тяжкі шкірні реакції, лікування ізотретиноїном слід відмінити.

#### *Алергічні реакції*

Рідко повідомлялося про анафілактичні реакції, у деяких випадках — після місцевого застосування ретиноїдів. Про алергічні шкірні реакції повідомлялося нечасто. Повідомлялося 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 зору та кератит зазвичай проходять після відміни препарату. Повідомлялось про випадки сухості очей, що не минала після припинення терапії. При сухості слизової оболонки ока можна використовувати аплікації зволожуючої очної мазі або штучні сльози. При непереносимості контактних лінз на час лікування слід використовувати окуляри. У деяких хворих 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 з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини*

У пацієнтів, які отримували ізотретиноїн, виникав біль у м'язах та суглобах, збільшувалася креатинфосфокіназа сироватки крові, особливо при інтенсивному фізичному навантаженні (див. розділ «Побічні реакції»). В деяких випадках можливе прогресування до рабдоміолізу, що потенційно загрожує життю.

Через кілька років після застосування лікарського засобу Роаккутан® 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.

Повідомлялося про випадки сакроілеїту у пацієнтів, які отримували ізотретиноїн. Щоб відрізнити сакроілеїт від інших причин болю в спині, пацієнтам із клінічними проявами

сакроілеїту може бути потрібне додаткове обстеження, включаючи такі методи візуалізації, як МРТ. У випадках, про які повідомлялося в постмаркетинговий період, сакроілеїт регресував після припинення застосування препарату та відповідного лікування.

#### *Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія*

Описано випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії, інколи 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.

#### *Гепатобіліарні 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 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 дози (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 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 супроводжуватись розвитком гострого панкреатиту, можливо з летальним наслідком.

#### *Гастроінтестинальні розлади*

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

#### *Групи підвищеного ризику*

Пацієнтам із 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. Повідомлялося 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 (Е 420) в кожній капсулі по 10 мг.

Цей лікарський засіб містить 3,2–4,86 мг сорбіту (Е 420) в 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 лікарського засобу Роаккутан® (див. розділ «Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом одного місяця після лікування. Якщо, незважаючи на запобіжні заходи, вагітність виникає у той період, коли жінка приймає Роаккутан®, 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 паша, 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 в галузі тератології, для оцінки стану і консультації.

#### Годування груддю.

Через високу ліпофільність ізотретиноїну існує велика імовірність того, що він виділяється у грудне молоко. Через можливі побічні ефекти у дитини, пов'язані з дією препарату через грудне молоко, застосування лікарського засобу Роаккутан® 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 Роаккутан® 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 повідомлялося 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 приймають під час їди 1-2 рази на день.

*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 більше пов'язані з загальною дозою, ніж із тривалістю лікування чи 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 хворих акне повністю зникають після одноразового курсу лікування. При вираженому рецидиві слід провести повторний курс лікування препаратом Роаккутан® 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 максимальної ефективності необхідно застосовувати найвищу переносиму дозу.

### *Діти.*

Роаккутан® не слід застосовувати для лікування акне в препубертатний період, лікарський засіб не рекомендований дітям віком до 12 років у зв'язку з відсутністю даних щодо ефективності і безпеки.

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 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, ймовірно, можуть бути схожими. 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 зберігатись після припинення лікування. Симптомами, про які найбільш часто 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 ( $< 1/10000$ ) і частота невідома (не може бути розрахована 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.

*Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже поширені — анемія, прискорення швидкості осідання еритроцитів, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; поширені — нейтропенія; дуже рідко поширені — лімфаденопатія.

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

*Розлади з боку нервової системи:* поширені — головний біль; дуже рідко поширені — доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, судоми, сонливість, запаморочення.

*Розлади 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.

*Розлади з боку органів слуху та лабіринту:* дуже рідко поширені — порушення слуху.

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

*Розлади 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.

*Розлади 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»).

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

*Розлади 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, пароніхії, фотосенсибілізація, піогенна гранульома, гіперпигментація шкіри, підвищена пітливість; частота невідома — мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*Розлади 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.

*Розлади з боку нирок та сечовидільної системи:* дуже рідко поширені — гломерулонефрит; частота невідома — уретрит.

*Розлади з боку репродуктивної системи та грудної залози:* 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 креатинфосфокінази в крові.

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.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи та світла.

### **Упаковка.**

10 капсул по 10 мг або 20 мг у блістерах з ПВХ/ПЕ/ПВДХ/фольги алюмінієвої або ПВХ/ПВДХ/фольги алюмінієвої. 3 блістери в картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Кетелент Джермані Ебербах ГмбХ

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

Гаммельбахерштрассе 2, Ебербах, Баден-Вюртемберг, 69412, Німеччина