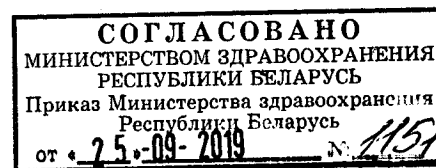


**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного средства

**Роаккутан® (Roaccutane®)****Наименование лекарственного средства**

Роаккутан® 10 мг капсулы

Роаккутан® 20 мг капсулы

**Международное непатентованное название**

Изотретиноин (Isotretinoin)

**Лекарственная форма**

Капсулы

**Состав**Одна капсула 10 мг содержит:*действующее вещество:* изотретиноин — 10 мг;*вспомогательные вещества:* воск пчелиный желтый — 7.68 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное — 7.68 мг, соевых бобов масло частично гидрогенизированное — 30.72 мг, соевых бобов масло рафинированное — 107.92 мг;*оболочка капсулы:* желатин — 69.59–81.69 мг, глицерол 85% — 28.77–33.78 мг, сухая субстанция Карион 83 — 7.42–8.71 мг (сорбитол — 2.00–3.05 мг, маннитол — 0.15–0.35 мг, крахмал гидрогенизированный гидролизированный — 4.53–6.18), титана диоксид (E171) — 1.09–1.28 мг, железа оксид красный (E172) — 0.17–0.20 мг;*чернила для нанесения надписи на капсуле:* шеллак модифицированный, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль; допускается использование готовых чернил Opacode Black S-1-17823.Одна капсула 20 мг содержит:*действующее вещество:* изотретиноин - 20 мг;*вспомогательные вещества:* воск пчелиный желтый — 15.36 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное — 15.36 мг, соевых бобов масло частично гидрогенизированное — 61.44 мг, соевых бобов масло рафинированное — 215.84 мг;*оболочка капсулы:* желатин — 111.01–130.31 мг, глицерол 85% — 45.85–53.82 мг, сухая субстанция Карион 83 — 11.83–13.89 мг (сорбитол — 3.20–4.86 мг, маннитол — 0.24–0.56 мг, крахмал гидрогенизированный гидролизированный — 7.22–9.86), титана диоксид (E171) — 1.81–2.13 мг, железа оксид красный (E172) — 0.13–0.16 мг;*чернила для нанесения надписи на капсуле:* шеллак модифицированный, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль; допускается использование готовых чернил Opacode Black S-1-17823.**Описание**Капсулы 10 мг: капсулы овальной формы, длиной 8.3–10.7 мм, диаметром 5.3–7.7 мм, коричнево-красного цвета, непрозрачные; на поверхности капсулы надпись черными чернилами «ROA 10»; содержимое капсулы - однородная суспензия от желтого до темно-желтого цвета.Капсулы 20 мг: капсулы овальной формы, длиной 12.4–14.2 мм; диаметром 7.3–9.1 мм, одна половина коричнево-красного цвета, непрозрачная, другая половина белая, непрозрачная; на поверхности капсулы надпись черными чернилами «ROA 20»; содержимое капсулы - однородная суспензия от желтого до темно-желтого цвета.

45 22 - 2018

**Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения угревой сыпи для системного действия. Ретиноиды для лечения угревой сыпи.

Код АТХ: D10BA01

**Показания к применению**

Тяжелые формы акне (такие как нодулярное акне, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов), не поддающиеся установленному стандартному лечению системными антибиотиками и местной терапией.

**Способ применения и дозировка**

Роаккутан® должен быть назначен только врачом или под наблюдением врача, который знаком с использованием системных ретиноидов при лечении тяжелых форм акне и осведомлен о рисках изотретиноиновой терапии и о необходимых мероприятиях по их контролю.

**Стандартный режим дозирования**

Терапевтическая эффективность препарата Роаккутан®, а также некоторые нежелательные реакции являются дозозависимыми и различаются у всех пациентов. Таким образом, во время лечения необходим индивидуальный подбор дозы. Лечение препаратом Роаккутан® следует начать с 0.5 мг/кг в сутки. У большинства пациентов оптимальная доза составляет 0.5-1.0 мг/кг массы тела в сутки. В случае очень тяжелой формы акне или трункальной формы акне может понадобиться более высокая суточная доза, до 2.0 мг/кг массы тела.

Было доказано увеличение частоты ремиссии и предотвращения рецидивов при использовании курсовой дозы в 120 мг/кг массы тела и отсутствие дополнительной существенной пользы при превышении данного уровня (120-150 мг/кг массы тела). Таким образом, продолжительность терапии в каждом конкретном случае зависит от принимаемой суточной дозы. Полной ремиссии акне часто удается добиться за 16-24 недели лечения.

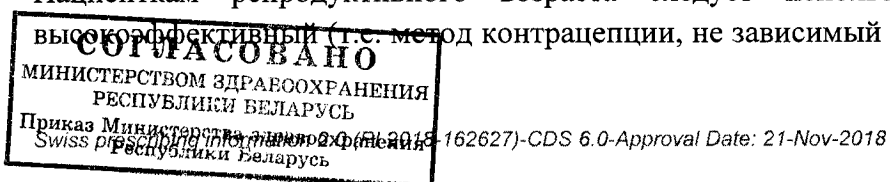
**Дозирование в особых случаях****Пациенты репродуктивного возраста****Тесты на беременность**

Тесты на беременность у пациенток репродуктивного возраста необходимо проводить перед началом и в период лечения препаратом Роаккутан®, а также спустя пять недель с момента его прекращения (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» – Программа по предупреждению беременности).

**Контрацепция**

Поскольку препарат Роаккутан® обладает тератогенным потенциалом, пациенткам репродуктивного возраста следует придерживаться Программы по предупреждению беременности (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» – Программа по предупреждению беременности).

Пациенткам репродуктивного возраста следует использовать, по меньшей мере, один



два дополняющих друг друга метода контрацепции, зависящих от пользователя (включая барьерный метод). Противозачаточные мероприятия должны проводиться как минимум за один месяц до начала и на протяжении всего периода лечения препаратом Роаккутан<sup>®</sup>, а также, по меньшей мере, в течение одного месяца с момента его прекращения, в том числе у пациенток, страдающих аменореей (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» – Программа по предупреждению беременности).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Опыт применения данного препарата у пациентов с тяжелым течением почечной недостаточности очень ограничен (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»). Тем не менее, если лечение препаратом Роаккутан<sup>®</sup> все же проводится, его следует начинать с суточной дозы 10 мг, а затем индивидуально корректировать в зависимости от ее переносимости.

#### *Пациенты с непереносимостью*

В случае тяжелой формы непереносимости рекомендованной дозы терапию следует начать с более низкой дозы, вследствие чего продолжительность лечения может увеличиться, а также может повыситься риск рецидива. Для достижения наилучшего возможного эффекта в таком случае следует использовать максимально переносимую дозу.

#### *Комбинированная местная терапия*

Одновременное использование других кератолитических или эксфолиативных средств при акне или УФ фототерапии не показано.

#### *Дети*

Препарат Роаккутан<sup>®</sup> не показан для лечения препубертатного акне. Применение у детей младше 12 лет не рекомендуется.

#### **Метод и продолжительность использования (способ применения)**

Капсулы следует принимать один или два раза в день во время еды.

В большинстве случаев полное разрешение акне происходит после однократного курса лечения. В случае выраженного рецидива может быть проведен повторный курс лечения препаратом Роаккутан<sup>®</sup> в той же суточной и курсовой дозе, как и раньше. Поскольку улучшение может продолжаться вплоть до 8 недель после отмены препарата, повторный курс следует назначать не раньше окончания этого срока.

#### **Противопоказания**

Роаккутан<sup>®</sup> противопоказан при беременности и кормлении грудью (см. разделы «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» и «*Фертильность, беременность и лактация*»).

Роаккутан<sup>®</sup> противопоказан женщинам детородного возраста за исключением случаев, когда выполнены все условия по предупреждению беременности (см. разделы «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» и «*Фертильность, беременность и лактация*»).

Изотретиноин также противопоказан при аллергии на изотретиноин или на любое из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав». Роаккутан<sup>®</sup> содержит масло соевых бобов, частично гидрогенизированное масло соевых бобов и гидрогенизированное масло соевых бобов. Таким образом, Роаккутан<sup>®</sup> противопоказан пациентам с аллергией на масло соевых бобов.

Роаккутан® также противопоказан в случае:

- гиперчувствительности к действующему веществу или любому вспомогательному веществу;
- печеночной недостаточности;
- установленного гипервитаминоза А;
- существенного повышения уровня липидов крови;
- одновременного приема тетрациклинов.

### Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Роаккутан® обладает сильным **ТЕРАТОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ**. В случае наступления беременности в период применения препарата Роаккутан® существует чрезвычайно высокий риск возникновения серьезных и угрожающих жизни пороков развития плода вне зависимости от дозировки и продолжительности лечения. Потенциально препарат может оказывать отрицательное воздействие на каждый плод.

Применение препарата Роаккутан® допускается у женщин репродуктивного возраста в случае соответствия условиям Программы по предупреждению беременности.

Пациентки должны быть проинформированы о необходимости строгой профилактики наступления беременности как в устной, так и в письменной форме.

### Программа по предупреждению беременности

*Пациентка должна соответствовать следующим условиям:*

- Пациентка страдает тяжелой формой акне (см. раздел «Показания к применению»).
- Проведена оценка возможности наступления беременности врачом.
- Пациентка осознает риск тератогенного действия препарата.
- Пациентка уведомлена о риске для плода, возникающем в случае наступления беременности в период и в течение одного месяца с момента прекращения лечения препаратом Роаккутан®, и осознает его. В случае возникновения риска наступления беременности пациентка готова немедленно обратиться к врачу.
- Пациентка осознает и принимает необходимость непрерывного применения эффективного метода контрацепции в течение одного месяца перед началом лечения, во время лечения и в течение одного месяца с момента прекращения лечения препаратом Роаккутан®. Необходимо использовать, по меньшей мере, один высокоэффективный (т.е. метод контрацепции, не зависящий от пользователя), а предпочтительно два дополняющих друг друга метода контрацепции, зависящих от пользователя (включая барьерный метод).
- Пациентка должна быть предупреждена о возможном отсутствии эффективности используемого метода контрацепции.
- В любом случае, при выборе метода контрацепции необходимо учитывать, как личные обстоятельства, так и саму пациентку, чтобы обеспечить соблюдение используемых мер и правильность ведения терапии.
- Даже в случае аменореи пациентка должна следовать инструкциям для обеспечения надежной контрацепции.
- Пациентка должна быть способна последовательно и надежно применять

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 2.0 (P1 2018-162627)-CDS 6.0-Approval Date: 21-Nov-2018

- Тест на беременность, по результатам которого должно быть подтверждено ее отсутствие, необходимо проводить под наблюдением врача не позднее, чем за 11 недель до начала лечения.
- Пациентка осознает необходимость проведения теста на беременность перед началом лечения, во время лечения и спустя пять недель с момента его прекращения и дает согласие на его выполнение.
- Пациентка должна начинать лечение препаратом Роаккутан® только на 2-3 день следующего нормального менструального цикла.
- Пациентка осознает и принимает необходимость обязательного ежемесячного посещения врача.
- В случае лечения рецидива заболевания пациентка должна непрерывно использовать те же эффективные методы контрацепции в течение одного месяца перед началом лечения, во время лечения и в течение одного месяца с момента прекращения лечения препаратом Роаккутан®, а также проводить те же достоверные тесты на беременность.
- Пациентка должна в полной мере осознавать необходимость применения мер предосторожности и подтвердить готовность использования надежных методов контрацепции, которые ей объяснил врач.

Данные требования также применимы к женщинам, не ведущим в данный момент половую жизнь, если только у лечащего врача нет веских причин полагать об отсутствии риска наступления беременности. Использование противозачаточных средств по вышеприведенным указаниям в период лечения препаратом Роаккутан® следует рекомендовать даже тем женщинам, которые обычно не применяют методов контрацепции по причине бесплодия (за исключением пациенток, перенесших гистерэктомию) или которые сообщают, что не ведут половую жизнь.

**Лечащий врач должен удостовериться, что:**

- Потенциал наступления беременности оценивался в индивидуальном порядке для каждой пациентки.
- Пациентка страдает тяжелой формой акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов), не поддающейся стандартным видам терапии с использованием общих антибиотиков и местной терапии.
- Перед началом лечения, во время лечения и спустя пять недель с момента его прекращения получен отрицательный результат теста на беременность. Даты и результаты проведения теста на беременность должны быть зарегистрированы.
- Пациентка осознает необходимость последовательного и правильного использования одного высокоэффективного (т.е. метода контрацепции, не зависящего от пользователя), а предпочтительно двух дополняющих друг друга метода контрацепции, зависящих от пользователя (включая барьерный метод), в течение, по меньшей мере, одного месяца перед началом лечения, в период лечения и в течение, по меньшей мере, одного месяца с момента его прекращения.
- Пациентка соблюдает требования вышеупомянутой Программы по предупреждению беременности и подтверждает, что понимает информацию на должном уровне.
- Пациентка принимает вышеупомянутые требования.

В случае наступления беременности – несмотря на указанные меры предосторожности – в период лечения препаратом Роаккутан® или в течение одного месяца с момента его

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

прекращения существует высокий риск возникновения тяжелых пороков развития плода (в частности, со стороны центральной нервной системы, сердца и крупных кровеносных сосудов). Кроме того, увеличивается риск возникновения самопроизвольных выкидышей. В случае наступления беременности врачу и пациентке необходимо обсудить целесообразность продолжения беременности.

#### - Контрацепция

- Пациентки должны получить исчерпывающую информацию по вопросам контрацепции и быть отправлены на соответствующее консультирование, если они еще не используют эффективные противозачаточные средства.
- Минимальным требованием к пациенткам репродуктивного возраста является использование, по меньшей мере, одного высокоэффективного (т.е. метода контрацепции, не зависящего от пользователя), а предпочтительно двух дополняющих друг друга метода контрацепции, зависящих от пользователя (включая барьерный метод). Противозачаточное средство необходимо использовать в течение, по меньшей мере, одного месяца с момента прекращения лечения препаратом Роаккутан<sup>®</sup>, в том числе у пациенток, страдающих аменореей.
- Рецепт на препарат Роаккутан<sup>®</sup> может быть выписан на не более чем на 30 дней.

#### - Тесты на беременность

Согласно существующей практике, тест на беременность с минимальной чувствительностью 25 мМЕ/мл следует проводить под наблюдением врача в первые три дня менструального цикла:

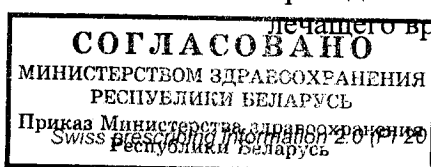
##### • *Перед началом лечения:*

- В целях исключения возможного наступления беременности перед началом использования методов контрацепции рекомендуется выполнить тест на беременность под наблюдением врача, а также зарегистрировать дату и результат его проведения. У пациенток с нерегулярным менструальным циклом время проведения теста на беременность зависит от сексуальной активности, и его следует выполнять приблизительно через три месяца после незащищенного полового акта. Лечащий врач должен проинформировать пациентку о методах контрацепции.
- Тест на беременность должен быть также проведен под наблюдением врача при осмотре, во время которого прописывают препарат Роаккутан<sup>®</sup>, или в течение трех дней до посещения лечащего врача, который назначит данное лекарственное средство и отложен до тех пор, пока пациентка не будет использовать методы контрацепции на протяжении, по меньшей мере, одного месяца. Цель данного теста – удостовериться, что пациентка не беременна на момент начала лечения препаратом Роаккутан<sup>®</sup>.

##### • *В период лечения:*

- Пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. Необходимость ежемесячного тестирования на беременность определяется в соответствии с существующей практикой и с учетом сексуальной активности, а также предшествующих нарушений менструального цикла (аномальные менструации, задержка менструации, аменорея). При наличии показаний, тест на беременность проводится в день назначения препарата Роаккутан<sup>®</sup> или за три дня до посещения

лечащего врача.



- *После лечения:*

- Спустя пять недель с момента прекращения лечения женщины должны провести последний тест на беременность, чтобы исключить вероятность наступления беременности.

**Ограничения в назначении и отпуске лекарственных средств:**

- Назначение препарата Роаккутан® у женщин репродуктивного возраста должно ограничиваться курсом лечения, равным 30 дням, а для продолжения терапии требуется новый рецепт. Тест на беременность, выписку рецепта и получение препарата рекомендуется проводить в один день.
- Выдачу препарата Роаккутан® следует осуществлять в течение не более семи дней с момента выписки рецепта.

**Информационный материал**

Чтобы помочь врачам, фармацевтам и больным избежать риска воздействия препарата Роаккутан® на плод, компания-производитель создала информационный материал, который содержит предупреждение о тератогенности препарата и указания по использованию методов контрацепции перед началом лечения, а также подчеркивает необходимость проведения теста на беременность.

*Для врачей:*

- Руководство для врача по назначению пациенткам препарата Роаккутан®

*Для пациенток:*

- Брошюра о контрацепции
- Информационная брошюра для пациенток «Что необходимо знать пациенткам» с формой информированного согласия для женщин

*Для фармацевтов:*

- руководство для фармацевта по отпуску препарата Роаккутан®

Полную информацию о тератогенном риске и обязательном использовании надежных методов контрацепции, описанных в Программе по предупреждению беременности, необходимо предоставлять как мужчинам, так и женщинам.

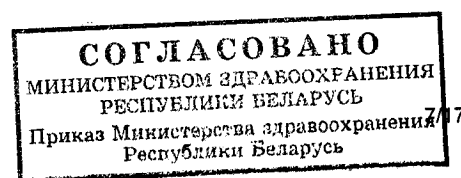
**Дополнительные меры предосторожности**

Пациентов следует предупреждать о том, что препарат Роаккутан® ни в коем случае нельзя передавать другому человеку.

Пациенты, которые получают или которые незадолго до этого (1 месяц) получали препарат Роаккутан®, не должны быть донором крови для беременной женщины, вследствие возможного риска угрозы плоду.

**Пациенты мужского пола**

Существующие данные свидетельствуют о том, что у женщин экспозиция препарата, поступившего из семени и семенной жидкости мужчин, получающих изотретиноин, недостаточна для появления тератогенных эффектов изотретиноина.

**Психические нарушения**

Депрессия, аггравация существующей депрессии, страх, агрессивные тенденции, эмоциональная лабильность, симптомы психопатии и крайне редко сообщалось о попытках суицида и суицидах при лечении изотретиноином (см. раздел «*Нежелательные реакции*»). Особое внимание должно быть уделено пациентам с депрессией в анамнезе, и все пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков депрессии и, при необходимости, должно проводиться соответствующее лечение. Прекращения лечения препаратом Роаккутан® может быть недостаточно для разрешения симптомов, и, таким образом, может потребоваться последующая психиатрическая или психологическая оценка.

### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

Иногда в начале лечения может отмечаться обострение акне. Тем не менее, оно обычно разрешается в течение 7-10 дней непрерывного лечения и корректировки дозы обычно не требуется.

Следует избегать сильного солнечного света или ультрафиолетового излучения. При необходимости следует использовать солнцезащитный крем с высоким уровнем защиты (по меньшей мере, SPF 15).

Следует избегать агрессивной химической дермоабразии и лазерного лечения кожи у пациентов во время лечения препаратом Роаккутан® и, по меньшей мере, спустя 5-6 месяцев после окончания лечения из-за риска повышенного рубцевания в атипичных участках и, реже, поствоспалительной гипер- или гипопигментации. По меньшей мере, в течение 6 месяцев после окончания лечения пациенты, принимающие Роаккутан®, должны избегать восковой эпиляции из-за риска отслойки эпидермиса.

Следует избегать одновременного использования препарата Роаккутан® вместе с кератолитиками местного действия или эксфолиативными средствами при акне, так как это может усилить местное раздражение (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Пациенты должны быть информированы об использовании увлажняющей кожу мази или крема, а также бальзама для губ с начала лечения и впоследствии, так как изотретиноин обычно вызывает сухость кожи и губ.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о серьезных кожных реакциях (например, полиморфная эритема [ПЭ], синдром Стивенса – Джонсона [ССД] и токсический эпидермальный некролиз [ТЭН]), связанных с использованием препарата Роаккутан®. Данные осложнения могут быть серьезными и опасными для жизни. Потенциально они могут привести к госпитализации, инвалидности или смерти. ТЭН обычно развивается в течение 4 недель после начала лечения. Обычно он сопровождается симптомами вирусной инфекции, такими как лихорадка, кашель и боль в горле. Могут появляться болезненные эритемные поражения, с трансформацией в волдыри в течение нескольких часов. При подозрении на ТЭН - лечение препаратом Роаккутан® должно быть прервано.

### ***Нарушения со стороны органов зрения***

Сухость конъюнктивы глаз, помутнение роговицы, ухудшение сумеречного зрения и кератит обычно разрешаются после прекращения лечения. В случае сухости конъюнктивы глаз может быть полезным применение увлажняющей глазной мази или препарата искусственной слезы. Может развиваться непереносимость контактных линз, что делает необходимым использование очков во время лечения.

Также сообщалось об ухудшении сумеречного зрения (см. раздел «*Влияние на способность вождения транспортных средств и управления механизмами*»), у некоторых пациентов данное

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (P/2018-162627)-CDS 6.0-Approval Date: 21-Nov-2018  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



проявление было внезапным. Пациенты с жалобами со стороны органов зрения должны обратиться к офтальмологу для обследования. Прекращение лечения препаратом Роаккутан® может быть целесообразным.

### **Нарушение слуха**

Сообщалось о нарушении слуха при применении препарата Роаккутан®. В некоторых случаях нарушение слуха было необратимым даже при прекращении лечения. Если во время лечения изотретиноином возникает нарушение слуха или шум в ушах - лечение препаратом Роаккутан® должно быть немедленно прекращено.

### **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата**

При лечении изотретиноином, особенно у тех, кто занимается интенсивными физическими нагрузками, были зарегистрированы случаи миалгии, артралгии и повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови (см. раздел «Нежелательные реакции»).

После нескольких лет использования очень высоких доз для лечения нарушений кератинизации появлялись изменения в костях, такие как преждевременное замыкание зоны роста эпифиза, гиперостоз и кальциноз сухожилий и связок. Уровень доз, продолжительность лечения и общая курсовая доза у таких пациентов существенно превышали рекомендованные для лечения акне.

### **Доброкачественная внутричерепная гипертензия**

Были зарегистрированы случаи доброкачественной внутричерепной гипертензии, в том числе при одновременном использовании тетрациклинов (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Клинические проявления и симптомы доброкачественной внутричерепной гипертензии включают в себя головную боль, тошноту и рвоту, зрительные нарушения и отек зрительного нерва. При развитии доброкачественной внутричерепной гипертензии следует немедленно прекратить лечение препаратом Роаккутан®.

### **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей**

Ферменты печени следует контролировать перед началом лечения, через месяц после начала лечения и затем каждые 3 месяца или по показаниям. Сообщалось о случаях транзиторного и обратимого повышения активности печеночных трансаминаз. Во многих случаях данные изменения не выходили за границы нормы и возвращались к исходным показателям в процессе лечения. Тем не менее, если наблюдается клинически значимое повышение уровня трансаминаз, целесообразно рассмотреть уменьшение дозы или прекращение лечения.

### **Нарушение функции почек**

Нарушение функции почек и почечная недостаточность не оказывают отрицательного воздействия на фармакокинетику изотретиноина, поэтому Роаккутан® можно назначать пациентам с почечной недостаточностью. Однако, таким пациентам, рекомендуется начинать лечение с меньшей дозы и постепенно увеличивать ее до максимально переносимой (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

### **Метаболизм липидов**

Следует определить концентрацию липидов сыворотки крови (значения натошак) до начала лечения, через 1 месяц после начала, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Повышенный

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения

4522 - 2018

уровень липидов сыворотки крови нормализуется после уменьшения дозы или отмены лечения, а снижение его может быть также следствием соблюдения диеты.

Применение изотретиноина сопряжено с повышением уровня триглицеридов в плазме. При отсутствии возможности контроля уровня гипертриглицеридемии или появлении симптомов панкреатита (см. раздел «*Нежелательные реакции*»), лечение препаратом Роаккутан® должно быть остановлено. Уровень триглицеридов свыше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, в том числе с летальным исходом.

При назначении препарата пациентам с высокой степенью риска следует тщательно оценить соотношение возможной пользы и риска. Это относится к пациентам с сахарным диабетом, избыточным весом, повышенным потреблением алкоголя, нарушением липидного обмена или наследственной дислипидемией. Таким пациентам рекомендуется более частый контроль уровня липидов и/или глюкозы в крови. Данных о сердечно-сосудистых последствиях гипертриглицеридемии, вызванной препаратом Роаккутан®, нет.

### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

Применение изотретиноина сопряжено с воспалительными заболеваниями кишечника (в том числе с регионарным илеитом) у пациентов без кишечных расстройств в анамнезе. Лечение препаратом Роаккутан® должно быть незамедлительно прекращено у пациентов с тяжелой (геморрагической) формой диареи.

### ***Аллергические реакции***

Описаны редкие случаи анафилактических реакций, в том числе после предшествующего наружного применения ретиноидов. В редких случаях сообщалось о кожных аллергических реакциях. Были зарегистрированы тяжелые случаи аллергического васкулита, часто с пурпурой (гематомы и красные пятна) конечностей и внекожными проявлениями. При тяжелых аллергических реакциях необходимо немедленное прекращение лечения и тщательный контроль.

### ***Непереносимость фруктозы***

В состав препарата Роаккутан® входит сорбитол. Данное лекарственное средство противопоказано пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы.

### ***Пациенты с высокой степенью риска***

Пациентам с сахарным диабетом, избыточным весом, алкоголизмом или нарушением липидного метаболизма при применении препарата Роаккутан® может понадобиться более частый контроль липидов сыворотки крови и/или уровень глюкозы крови.

Описывались случаи повышенного содержания глюкозы крови натощак, а также были зарегистрированы новые случаи сахарного диабета во время лечения изотретиноином.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия***

Из-за возможного усиления симптомов гипервитаминоза А следует избегать одновременного назначения препарата Роаккутан® и витамина А.

Поскольку тетрациклины также могут вызвать повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия), их применение в сочетании с препаратом Роаккутан® противопоказано.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь (PI 2018-62627)-CDS 6.0-Approval Date: 21-Nov-2018

Следует избегать одновременного использования препарата Роаккутан® с кератолитиками местного действия или эксфолиативными средствами, так как это может вызвать местное раздражение (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»).  
Пероральные противозачаточные средства: см. раздел «*Фертильность, беременность и лактация*».

## **Фертильность, беременность и лактация**

### **Беременность**

**Беременность - абсолютное противопоказание для терапии препаратом Роаккутан® (см. разделы «*Противопоказания*» и «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»). Женщинам репродуктивного возраста следует придерживаться Программы по предупреждению беременности. Если беременность возникает, несмотря на предостережения, во время лечения или в течение одного месяца с момента его прекращения, существует очень большая опасность рождения ребенка с серьезными и тяжелыми пороками развития.**

### **Риск для развивающегося эмбриона/плода**

Среди врожденных дефектов, сопряженных с применением изотретиноина, определяются аномалии центральной нервной системы (гидроцефалия, пороки развития мозжечка, микроцефалия), дизморфизм лица, волчья пасть, внешние аномалии уха (отсутствие ушной раковины, маленькие внешние слуховые каналы или их отсутствие), глазные аномалии (микрофтальмия), сердечно-сосудистые нарушения (конотрункальные пороки, такие как тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, дефекты перегородок) и патологии тимуса и паращитовидных желез. Сюда же относят увеличение частоты случаев самопроизвольного аборта. При возникновении беременности терапию препаратом Роаккутан® прекращают. Следует обсудить целесообразность ее сохранения с врачом, специализирующимся на тератологии (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» – Программа по предупреждению беременности).

### **Кормление грудью**

Так как изотретиноин высоко липофилен, выделение его с молоком является весьма вероятным. По этой причине прием препарата Роаккутан® противопоказан в период грудного вскармливания.

### **Пероральные противозачаточные средства**

Эффективность низких доз прогестеронов может быть снижена за счет взаимодействия с изотретиноином.

По этой причине не следует использовать препараты, содержащие только прогестерон (противозачаточные средства, не содержащие эстроген).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Во время лечения изотретиноином был зарегистрирован ряд случаев ухудшения сумеречного зрения, в редких случаях сохранявшееся даже после окончания лечения. Так как в некоторых ситуациях ухудшение было внезапным, пациенты должны быть осведомлены об этой потенциальной проблеме и им следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 11/17  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

4522 - 2018

В очень редких случаях сообщалось о предобморочном состоянии, головокружении и зрительных нарушениях. Пациенты должны быть предупреждены о недопустимости управлять автомобилем, работать с механизмами или заниматься любым другим видом деятельности с угрозой опасности им самим или другим людям в случае проявления подобных нежелательных реакций.

### Нежелательные реакции

Некоторые из нежелательных реакций, связанных с приемом изотретиноина, являются дозозависимыми. Обычно нежелательные реакции обратимы после изменения дозы или прекращения лечения, но некоторые могут сохраниться и после окончания лечения. Нижеприведенные симптомы являются наиболее распространенными нежелательными реакциями изотретиноина: сухость кожи, сухость слизистых оболочек, например, губ (хейлит), слизистой оболочки носа (эпистаксис) и глаз (конъюнктивит).

<i>Инфекции</i>	
Очень редко (<1/10000):	Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные грамположительными бактериями.
<i>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем</i>	
Очень часто ( $\geq 1/10$ ):	Анемия, повышенная скорость оседания эритроцитов, тромбоцитопения, тромбоцитоз.
Часто ( $\geq 1/100$ , <1/10):	Нейтропения.
Очень редко (<1/10000):	Лимфаденопатия.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко ( $\geq 1/10000$ , <1/1000):	Кожные аллергические реакции, анафилактические реакции, гиперчувствительность.
<i>Нарушения обмена веществ и питания</i>	
Очень редко (<1/10000):	Сахарный диабет, гиперурикемия.
<i>Психические нарушения</i>	
Редко ( $\geq 1/10000$ , <1/1000):	Депрессия, аггравация существующей депрессии, эмоциональная лабильность, склонности к агрессии, страх.
Очень редко (<1/10000):	Расстройства поведения, психотические симптомы, суицидальная направленность мышления, попытки суицида, суицид.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто ( $\geq 1/100$ , <1/10):	Головная боль.
Очень редко (<1/10000):	Доброкачественная внутричерепная гипертензия, судороги, сонливость, головокружение.
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Очень часто ( $\geq 1/10$ ):	Блефарит, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение слизистой оболочки глаз.
Очень редко (<1/10000):	Нарушения остроты зрения, катаракта, нарушение цветовосприятия, непереносимость контактных линз, помутнение роговицы, снижение остроты сумеречного зрения, кератит, отек зрительного нерва (как симптом доброкачественной внутричерепной гипертензии), светобоязнь, зрительные расстройства.
<i>Нарушения со стороны уха и внутреннего уха</i>	

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Минздрава Республики Беларусь № 20 (PI 20 8-162627)-CDS 6.0-Approval Date: 21-Nov-2018  
 Swiss Республика Беларусь

Очень редко (<1/10000):	Нарушения слуха, шум в ушах (см. раздел « <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i> »).
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Очень редко (<1/10000):	Васкулит (например, гранулематоз Вагнера, аллергический васкулит).
<i>Нарушения со стороны органов дыхания</i>	
Часто ( $\geq 1/100$ , <1/10):	Носовое кровотечение, сухость слизистой носа, ринофарингит.
Очень редко (<1/10000):	Бронхоспазм (в частности у пациентов с астмой), дисфония.
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень редко (<1/10000):	Колит, илеит, сухость в горле, желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический понос и воспалительные заболевания кишечника, тошнота, панкреатит (см. раздел « <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i> »).
<i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</i>	
Очень часто ( $\geq 1/10$ ):	Повышенный уровень трансаминаз (см. раздел « <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i> »).
Очень редко (<1/10000):	Гепатит.
<i>Нарушения со стороны кожи</i>	
Очень часто ( $\geq 1/10$ ):	Хейлит, дерматит, сухость кожи, локальное шелушение, зуд, эритематозная сыпь, хрупкость кожи (риск ссадин).
Редко ( $\geq 1/10000$ , <1/1000):	Алоpecia.
Очень редко (<1/10000):	Молниеносные угри, обострение акне (вспышка акне), эритема (на лице), экзантема, изменение структуры волос, гирсутизм, дистрофия ногтей, паронихия, реакция светочувствительности, пиогенная гранулема, гиперпигментация кожи, повышенное потоотделение.
<i>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</i>	
Очень часто ( $\geq 1/10$ ):	Артралгия, миалгия, боли в спине (особенно у пациентов-подростков).
Очень редко (<1/10000):	Артрит, кальциноз связок и сухожилий, преждевременное замыкание зоны роста эпифиза, экзостозы (гиперостозы), снижение плотности костной ткани, тендинит.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Очень редко (<1/10000):	Гломерулонефрит.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень редко (<1/10000):	Грануляционная ткань (повышенное образование), дискомфорт.
<i>Нарушения со стороны лабораторных показателей</i>	
Очень часто ( $\geq 1/10$ ):	Повышение уровня триглицеридов крови, уменьшение липопротеинов высокой плотности.
Часто ( $\geq 1/100$ , <1/10):	Повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня глюкозы в крови, гематурия, протеинурия.

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 13/1  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

Очень редко (&lt;1/10000):

Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови.

Частота нежелательных явлений была рассчитана исходя из общеклинических данных о 824 больных и из данных, полученных после выхода препарата на рынок.

### **Опыт пострегистрационного применения**

В пострегистрационный период были зарегистрированы случаи полиморфной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, связанные с использованием препарата Роаккутан® (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Сообщалось о серьезных случаях рабдомиолиза, часто приводящих к госпитализации, в некоторых случаях с летальным исходом, особенно у пациентов, занимающихся интенсивной физической деятельностью.

### **Передозировка**

Изотретиноин является производным витамина А. Хотя острая токсичность изотретиноина низкая, признаки гипervитаминоза могут появиться в случае непреднамеренной передозировки.

Симптомы острой токсичности витамина А включают в себя сильную головную боль, тошноту или рвоту, сонливость, раздражительность и зуд. Признаки и симптомы случайной или преднамеренной передозировки изотретиноином, вероятно, будут схожими. Предполагается, что данные симптомы являются обратимыми и разрешаются без лечения.

### **Фармакодинамика**

#### **Механизм действия**

Изотретиноин, действующее вещество препарата Роаккутан®, является синтетическим стереоизомером политрансретиноевой кислоты (третиноина).

Точный механизм действия препарата Роаккутан® еще не выяснен, однако установлено, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу.

Гиперкератоз клеток эпителия волосяной луковицы и сальной железы приводит к слущиванию корнеоцитов в проток железы и к закупорке последнего кератином и избытком сального секрета. За этим следует образование комедона и в ряде случаев, присоединение воспалительного процесса. Роаккутан подавляет пролиферацию себоцитов и действует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток. Кожное сало – основной субстрат для роста *Propionibacterium acnes*, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока.

### **Фармакокинетика**

Поскольку кинетика изотретиноина и его метаболитов носит линейный характер, его концентрации в плазме в ходе терапии можно предсказать на основании данных, полученных после разового приема. Это свойство препарата также говорит о том, что он не влияет на активность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств.

### **Всасывание**

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Минздрава Республики Беларусь  
Swiss pharmaceuticals ltd  
8-162627)-CDS 6.0-Approval Date: 21-Nov-2018

Всасывание изотретиноина из ЖКТ варьирует. Абсолютная биодоступность изотретиноина не определена, поскольку формы выпуска препарата для внутривенного применения у человека нет. Однако, экстраполируя данные экспериментальных исследований на собаках, можно предположить довольно низкую и переменную системную биодоступность. У больных с акне Стах после ежедневного приема 80 мг изотретиноина натощак составляла 310 нг/мл (диапазон 188-473 нг/мл) и была достигнута через 2-4 ч.

Прием изотретиноина с пищей увеличивает биодоступность в 2 раза по сравнению с приемом натощак.

### **Распределение**

Изотретиноин в высокой степени ( $\geq 99.9\%$ ) связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами. Таким образом, свободная (фармакологически активная) фракция препарата в количестве менее 0.1% от его общего количества находится в широком терапевтическом диапазоне концентраций.

Уровень изотретиноина в плазме примерно в 1.7 раз выше такового в крови вследствие низкого проникновения изотретиноина в эритроциты.

Объем распределения изотретиноина не определен, поскольку лекарственной формы для внутривенного введения у человека не существует.

$C_{min,ss}$  изотретиноина в крови у пациентов с тяжелым акне, принимавших препарат по 40 мг 2 раза в день, колебались от 120 до 200 нг/мл.

Концентрации 4-оксо-изотретиноина, крайне важного метаболита, у этих пациентов превышали концентрации изотретиноина более чем в два раза.

Данных о проникновении изотретиноина в ткани у человека крайне мало. Концентрации изотретиноина в эпидермисе в 2 раза ниже, чем в сыворотке.

### **Метаболизм**

После перорального введения изотретиноина в плазме обнаруживаются пять основных метаболитов: 4-оксо-изотретиноин, третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота), 9-цис-ретиноевая кислота; 4-оксо-третиноин и 4-оксо-9-цис-ретиноевая кислота.

Из них у 4-оксо-изотретиноина самый высокий уровень концентрации в плазме в равновесном состоянии и выше концентрации в плазме исходного препарата. Обнаружены и менее значимые метаболиты, в том числе глюкурониды, однако структура не всех из них была полностью установлена.

В различных тестах *in vitro* метаболиты изотретиноина обладают высокой биологической активностью. Таким образом, клинические эффекты препарата могли бы отразить фармакологическую активность изотретиноина и его метаболитов.

Клиническое исследование, проведенное на 74 пациентах, продемонстрировало значительное снижение исходного уровня выделения секрета сальных желез при пероральном приеме 4-оксо-изотретиноина, таким образом, подтверждая то, что активность препарата Роаккутан® в значительной степени обусловлена 4-оксо-изотретиноином. В данном исследовании пероральное введение 4-оксо-изотретиноина не повлияло на внутренние концентрации изотретиноина и третиноина. Таким образом, можно предположить, что активность 4-оксо-изотретиноина опосредована 4-оксо-третиноином.

Поскольку изотретиноин и третиноин (политрансретиноевая кислота) обратимо превращаются друг в друга, метаболизм третиноина тесно связан с метаболизмом изотретиноина. О пресистемном метаболизме изотретиноина свидетельствовали данные клинического исследования

**Согласовано**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь 14/17

на 10 добровольцев. Согласно оценке 20-30% дозы изотретиноина метаболизируется путем изомеризации. Основываясь на результатах исследований на собаках, можно предположить значительную роль пресистемного метаболизма и у людей.

Исследования метаболизма *in vitro* продемонстрировали вовлеченность нескольких энзимов цитохрома P-450 в процесс преобразования изотретиноина в 4-оксо-изотретиноин, а третиноина в 4-оксо-третиноин. В этом отношении ни одна из изоформ не играет доминирующей роли. Учитывая широкую вовлеченность энзимов цитохрома P-450, взаимодействие с изотретиноином и его метаболитами не ожидается.

### **Выведение**

После приема внутрь, меченного радиоактивным изотопом изотретиноина, в моче и кале обнаруживается, примерно, одинаковое количество изотретиноина. Среднее значение терминального периода полувыведения для неизменного препарата у пациентов с акне после перорального введения составляет 19 часов. Терминальный период полувыведения 4-оксо-изотретиноина больше, в среднем - 29 часов.

Изотретиноин относится к природным ретиноидам. Эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются примерно через 2 недели после окончания приема препарата Роаккутан®.

### **Фармакокинетика в особых клинических случаях**

Поскольку применение изотретиноина противопоказано при печеночной недостаточности, данные о кинетике изотретиноина у данной категории пациентов ограничены. Почечная недостаточность не приводит к соответствующему уменьшению плазменного клиренса изотретиноина или 4-оксо-изотретиноина.

### **Данные доклинических исследований**

#### **Мутагенность**

Результаты исследований *in-vitro* и *in-vivo*, проводимых на животных, не выявили признаков мутагенности изотретиноина.

#### **Карциногенность**

Результаты исследований, проводимых на крысах, не выявили признаков карциногенности изотретиноина.

#### **Репродуктивная токсичность**

Как и другие производные витамина А, изотретиноин является тератогенным и эмбриотоксичным, что было доказано в исследованиях, проводимых на животных (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Дозирование в особых случаях»).

### **Форма выпуска и упаковка**

Капсулы 10 мг и 20 мг

По 10 капсул в блистер ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Al или ПВХ/ПВДХ/Al или ПВХ/Al.

3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Срок годности**

3 года.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Минздрава Республики Беларусь № 2018-162 (27)-CDS 6.0-Approval Date: 21-Nov-2018  
Swiss press  
Республики Беларусь



Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света и влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

**Производитель**

Каталент Германия Эбербах ГмбХ, Германия

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacherstrasse 2, 69412 Eberbach, Germany

*В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять на адрес ИООО «Рош Продактс Лимитед»:*

220073, г. Минск, 1-й Загородный пер., 20, 8-й этаж, кабинет 20.

Тел. (017) 256 23 08; факс (017) 256 23 06.

Email: belarus.safety@roche.com

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь