

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сотрет, 10 мг, капсулы

Сотрет, 20 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изотретиноин.

Сотрет, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10,00 мг.

Сотрет, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 20,00 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: соевых бобов масло гидролизованное, соевых бобов масло рафинированное, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат (см. разделы 4.3, 4.4.).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Сотрет, 10 мг, капсулы

Овальные непрозрачные мягкие желатиновые капсулы светло-розового цвета, с отпечатанным чёрными пищевыми чернилами «RR», содержащие оранжево-жёлтого цвета маслянистую суспензию.

Сотрет, 20 мг, капсулы

Овальные непрозрачные мягкие желатиновые капсулы красно-коричневого цвета, с отпечатанным чёрными пищевыми чернилами «RR», содержащие оранжево-жёлтого цвета маслянистую суспензию.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Сотрет показан к применению у взрослых и детей от 12 до 18 лет по показаниям:

- тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов);
- акне, не поддающиеся другим видам терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Терапию изотретиноином должны назначать или контролировать врачи, имеющие опыт в применении системных ретиноидов для терапии тяжелых форм акне и полное понимание рисков, связанных с терапией изотретиноином, а также требований по мониторингу.

Взрослые, дети старше 12 лет и пациенты пожилого возраста

Лечение изотретиноином следует начинать с дозы 0,5 мг/кг в сутки. Терапевтическая эффективность изотретиноина и некоторые его побочные

действия зависят от дозы и варьируют у разных пациентов. Это диктует необходимость индивидуального подбора дозы в ходе лечения. У большинства пациентов доза колеблется от 0,5 до 1,0 мг/кг массы тела в сутки. Частота долгосрочной ремиссии и рецидивов более тесно связаны с общей курсовой дозой, чем с длительностью терапии или суточной дозой. Курсовая доза, превышающая 120-150 мг/кг (на курс лечения) не обладает существенным дополнительным преимуществом.

Продолжительность терапии у конкретных пациентов меняется в зависимости от суточной дозы. Полной ремиссии акне обычно удается добиться за 16-24 недели лечения.

У большинства пациентов акне полностью исчезают после однократного курса лечения. При явном рецидиве показан повторный курс лечения изотретиноином в той же суточной и курсовой дозе, как и первый. Поскольку улучшение может продолжаться вплоть до 8 недель после отмены препарата, повторный курс следует назначать не раньше окончания этого срока.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью лечение изотретиноином следует начинать с меньшей дозы (например, 10 мг/сутки) и далее увеличивать до 1 мг/кг/сутки или максимально переносимой (см. раздел 4.4).

Пациенты с непереносимостью

У пациентов с тяжелой непереносимостью рекомендованной дозы лечение можно продолжать в более низкой дозе с учетом последствий более продолжительной терапии и более высокого риска рецидива. Для достижения максимально возможной эффективности у таких пациентов обычно лечение следует продолжать в максимально переносимой дозе.

Дети

Препарат Сотрет не следует назначать для терапии препубертатных акне. Безопасность и эффективность препарата Сотрет у детей в возрасте от 0 до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь, во время еды один или два раза в день.

4.3 Противопоказания

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Женщины детородного потенциала, если только состояние женщины не удовлетворяет всем критериям Программы по предотвращению беременности (см. раздел 4.4).
- Гиперчувствительность к изотретиноину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Аллергия на арахис и сою в анамнезе.
- Печеночная недостаточность.
- Гипервитаминоз А.
- Выраженная гиперлипидемия.
- Сопутствующая терапия тетрациклинами (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Программа по предотвращению беременности

Лекарственный препарат Сотрет обладает тератогенным действием, поэтому противопоказан женщинам детородного возраста, если только состояние женщины не удовлетворяет всем нижеперечисленным критериям:

- Тяжелая форма акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов) или акне, не поддающиеся другим видам терапии.
- Понимание пациенткой необходимости тщательного ежемесячного врачебного наблюдения и выполнение указаний врача.
- Информированность об опасности наступления беременности в ходе лечения препаратом Сотрет и в течение одного месяца после лечения, а также о необходимости срочной консультации врача при риске возникновения беременности.
- Пациентка должна быть предупреждена о возможной неэффективности средств контрацепции.
- Пациентка должна подтвердить, что понимает и осознает факторы риска и суть мер предосторожности.
- Пациентка понимает необходимость использования и должна непрерывно использовать эффективные методы контрацепции в течение одного месяца до лечения препаратом Сотрет, во время лечения и в течение месяца после окончания лечения. Необходимо использовать, как минимум, 1 высокоэффективный способ контрацепции (т.е. способ контрацепции, который не зависит от пользователя) или 2 различных способа контрацепции одновременно (которые зависят от пользователя), включая барьерный метод.
- У пациентки должен быть получен отрицательный тест на беременность, проведенный под руководством (контролем) медицинского специалиста, в пределах 11 дней до начала приема препарата. Тест на беременность настоятельно рекомендуется проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания терапии.
- Пациентка должна начинать лечение препаратом Сотрет только на 2-3 день следующего нормального менструального цикла.
- При лечении по поводу рецидива заболевания пациентка должна постоянно пользоваться теми же эффективными методами контрацепции в течение одного месяца до начала лечения препаратом Сотрет, во время лечения и в течение месяца после его завершения, а также проходить тот же достоверный тест на беременность.
- Пациентка полностью понимает необходимость мер предосторожности и подтверждает свое понимание и желание применять надежные методы контрацепции, которые ей объяснил врач.
- Даже при наличии аменореи пациентке следует соблюдать все рекомендации по эффективной контрацепции.

Использование противозачаточных средств по вышеприведенным указаниям во время лечения изотретиноином следует рекомендовать даже тем

женщинам, которые обычно не применяют методов контрацепции из-за бесплодия (за исключением пациенток, перенесших гистерэктомию), аменореи или которые сообщают, что не ведут половую жизнь.

Врач должен быть уверен, что:

- У пациентки подтверждена тяжелая форма акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов) или акне, не поддающиеся другим видам терапии.
- Получен отрицательный результат достоверного теста на беременность до начала приема препарата, во время терапии и через 5 недель после окончания терапии. Даты и результаты проведения теста на беременность необходимо документировать.
- Пациентка использует эффективные методы контрацепции (1 независимый или 2 зависящих от пользователя способа контрацепции одновременно) в течение одного месяца до лечения препаратом Сотрет, во время лечения и в течение месяца после окончания лечения.
- Пациентка способна понимать и выполнять все вышеперечисленные требования по предотвращению беременности.
- Пациентка соответствует всем вышеперечисленным условиям.
- Пациентка подтвердила понимание вышеперечисленных условий и согласие с ними.
- Лечение изотретиноином прекращено у пациенток, которые забеременели. Пациентка с беременностью, возникшей на фоне лечения Сотретом, должна быть направлена к профильному специалисту (тератологу или врачу, имеющему опыт в тератологии) для оценки рисков и получения рекомендаций.

Контрацепция

Пациенты женского пола должны быть обеспечены исчерпывающей информацией по предотвращению беременности и получить рекомендации по контрацепции в случае, если они не используют эффективные методы контрацепции.

Минимальным требованием к пациенткам с потенциальным риском наступления беременности является применение одного независимого от пользователя способа контрацепции или одновременно двух способов, которые требуют контроля со стороны пользователя. Лучше, чтобы пациентка использовала два взаимодополняющих метода контрацепции, включая барьерный метод. Применение контрацепции, даже у пациенток с аменореей, должно продолжаться минимум в течение 1 месяца после прекращения приема изотретиноина.

Полную информацию о тератогенном риске и строгом соблюдении мер по предупреждению беременности необходимо предоставлять как мужчинам, так и женщинам.

Тест на беременность

В соответствии с существующей практикой, тест на беременность с минимальной чувствительностью 25 мМЕ/мл следует проводить под

руководством медицинского специалиста в первые 3 дня менструального цикла следующим образом.

До начала терапии:

- Для исключения возможной беременности до начала применения контрацепции результат и дата первоначального теста на беременность должны быть зарегистрированы врачом. У пациенток с нерегулярными менструациями время проведения теста на беременность зависит от сексуальной активности, его следует проводить через 3 недели после незащищенного полового акта. Врач должен проинформировать пациентку о методах контрацепции.
- Тест на беременность проводят в день назначения препарата Сотрет или за 3 дня до визита пациентки к врачу. Специалисту следует регистрировать результаты тестирования. Препарат может быть назначен только пациенткам, получающим эффективную контрацепцию не менее 1 месяца до начала терапии препаратом Сотрет.

Во время терапии:

- Пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. Необходимость ежемесячного тестирования на беременность определяется в соответствии с локальной практикой и с учетом сексуальной активности, предшествующих нарушений менструального цикла и способа контрацепции. При наличии показаний тест на беременность проводится в день визита или за 3 дня до визита к врачу, результаты теста должны быть зарегистрированы.

Окончание терапии:

- Через 5 недель после окончания терапии проводится тест для исключения беременности.

Пациентам мужского пола

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

Препарат нельзя передавать другим лицам, особенно женщинам.

В случае наступления беременности

Если во время лечения препаратом Сотрет или в течение месяца после его окончания, несмотря на меры предосторожности, описанные в Программе по предотвращению беременности, беременность у пациентки все же наступила, существует высокий риск очень тяжелых пороков развития плода (в частности, со стороны центральной нервной системы, сердца и крупных кровеносных сосудов). Кроме того, увеличивается риск самопроизвольных выкидышей.

При возникновении беременности терапию препаратом Сотрет прекращают. Следует обсудить целесообразность ее сохранения с врачом, специализирующимся на тератологии. Документально подтверждены тяжелые врожденные пороки развития плода у человека, связанные с назначением изотретиноина, в том числе гидроцефалия, микроцефалия,

пороки развития мозжечка, аномалии наружного уха (микротия, сужение или отсутствие наружного слухового прохода, отсутствие наружного уха), микрофтальмия, сердечно-сосудистые аномалии (тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, дефекты перегородок), пороки развития лица (волчья пасть), вилочковой железы, патология парашитовидных желез.

Рецепт и отпуск препарата

Рецепт на препарат Сотрет женщине детородного потенциала должен быть выписан предпочтительно на 30 дней лечения с целью обеспечения регулярного наблюдения, включая тесты на беременность и мониторинг. Тест на беременность, выписку рецепта и получение препарата желательно проводить в один день.

Выдачу препарата Сотрет в аптеке следует осуществлять в тот же день и в течение не более 7 дней с даты выписки рецепта.

Ежемесячные визиты позволяют осуществлять регулярное тестирование на беременность и мониторинг, позволяют убедиться, что пациентка не беременна перед началом следующего цикла приема препарата.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты должны быть проинформированы о запрете передавать препарат Сотрет другим лицам.

Во избежание случайного воздействия препарата на плод (в случае беременности реципиента при трансфузии), нельзя брать донорскую кровь у пациентов, которые получают или получали изотретиноин за месяц до этого.

Особые указания

Нарушения психики

У пациентов, получавших изотретиноин, отмечались депрессия, усиление депрессии, тревожность, склонность к агрессии, перепады настроения, психотические симптомы, очень редко — суицидальное поведение, суицидальные попытки, суицид (см. раздел 4.8). Необходимо соблюдать особую осторожность у пациентов с депрессией в анамнезе и наблюдать всех пациентов на предмет признаков депрессии в ходе лечения препаратом, при необходимости направляя их к соответствующему специалисту. Однако, отмена изотретиноина может не приводить к исчезновению симптомов и может потребоваться дальнейшее наблюдение и лечение у соответствующего специалиста. Осведомленность родственников или друзей может быть полезна для определения ухудшения ментального здоровья.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В редких случаях в начале терапии отмечается обострение акне, которое обычно проходит в течение 7-10 дней без коррекции дозы препарата.

Следует ограничивать воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей. При необходимости следует использовать солнцезащитный крем с высоким значением защитного фактора не менее 15 SPF (sun protection factor).

Следует избегать проведения глубокой химической дермabrasии и лечения лазером у пациентов, получающих изотретиноин, а также в течение 5-6 месяцев после окончания лечения из-за возможности усиленного рубцевания

в атипичных местах и (реже) возникновения поствоспалительной гипер- и гипопигментации. В ходе лечения изотретиноином и в течение, как минимум, 6 месяцев после него нельзя проводить эпиляцию с помощью аппликаций воска из-за риска отслойки эпидермиса.

Следует избегать одновременного применения изотретиноина с местными кератолитическими или эксфолиативными препаратами для лечения акне из-за возможного усиления местного раздражения (см. раздел 4.5).

Пациентам, получающим изотретиноин, рекомендуется использовать увлажняющие мазь или крем для тела, бальзам для губ для уменьшения сухости кожи и слизистых с начала терапии, поскольку вероятно, что при применении изотретиноина будет возникать сухость кожи и губ.

В ходе пострегистрационного наблюдения при применении изотретиноина описаны случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Данные явления может быть сложно отличить от других реакций со стороны кожи, возникающих при применении изотретиноина (см. раздел 4.8).

Следует проинформировать пациентов о признаках и симптомах и тщательно мониторировать пациентов на предмет тяжелых реакций со стороны кожи. При подозрении на тяжелую реакцию со стороны кожи применение изотретиноина следует прекратить.

Аллергические реакции

Анафилактические реакции отмечались редко, в некоторых случаях они возникали только после предшествующего наружного применения ретиноидов. Аллергические реакции со стороны кожи отмечались в редких случаях. Наблюдались серьезные случаи аллергического васкулита, часто одновременно с пурпурой (гематомы и красные пятна) на конечностях и вне кожи. Тяжелые аллергические реакции диктуют необходимость отмены препарата и тщательного наблюдения за пациентом.

Нарушения со стороны органа зрения

Сухость конъюнктивы, помутнения роговицы, нарушение сумеречного зрения и кератит обычно проходят после отмены препарата. Были получены сообщения о развитии сухости глаз, не разрешающейся после прекращения терапии. При сухости слизистой оболочки глаз можно использовать аппликации увлажняющей глазной мази или препарата искусственной слезы. При непереносимости контактных линз на время терапии следует использовать очки. При применении препарата наблюдалось нарушение сумеречного зрения, возникновение данного явления у некоторых пациентов было внезапным (см. раздел 4.7). Пациентов, предъявляющих жалобы на зрение, следует направлять на консультацию к офтальмологу и рассмотреть вопрос о целесообразности отмены изотретиноина.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

На фоне приема изотретиноина отмечались артралгия и миалгия, увеличение активности КФК сыворотки крови, особенно у пациентов, которые испытывают интенсивные физические нагрузки (см. раздел 4.8). В некоторых случаях данные явления могут прогрессировать до потенциально

угрожающего жизни рабдомиолиза. Через несколько лет после применения изотретиноина для лечения дискератозов в очень высоких дозах развивались костные изменения, в том числе преждевременное закрытие эпифизарных зон роста, гиперостоз, кальцификация связок и сухожилий. Уровень дозы, длительность терапии, общая курсовая доза у таких пациентов обычно значительно превосходили таковые, рекомендованные для терапии акне.

Сакроилеит

При применении изотретиноина были получены сообщения о развитии сакроилеита. У пациентов с клиническими признаками сакроилеита следует провести дифференциальную диагностику с другими причинами болей в спине, для этого может потребоваться проведение дополнительных исследований, включая методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография. В случаях, о которых сообщалось в пострегистрационном периоде, состояние пациентов с сакроилеитом улучшалось после прекращения приема изотретиноина и проведения соответствующего лечения.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Описаны случаи развития доброкачественной внутричерепной гипертензии, в некоторых случаях при одновременном применении с тетрациклинами (см. разделы 4.3 и 4.5). Признаки и симптомы доброкачественной внутричерепной гипертензии включают головную боль, тошноту и рвоту, нарушения зрения и отек диска зрительного нерва. У таких пациентов следует немедленно отменить изотретиноин.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Рекомендуется контролировать ферменты печени до начала лечения, через 1 месяц после его начала, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Отмечено транзиторное и обратимое увеличение печеночных трансаминаз. В большинстве случаев увеличение было в пределах нормальных значений и показатели возвращались к исходному уровню во время терапии. Однако, в случае устойчивого клинически значимого увеличения показателей печеночных трансаминаз, необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность и нарушение функции почек не оказывают влияния на фармакокинетику изотретиноина. Таким образом, изотретиноин можно применять у пациентов с почечной недостаточностью. Однако, у таких пациентов лечение изотретиноином рекомендуется начинать с меньшей дозы и далее увеличивать до максимально переносимой (см. раздел 4.2).

Метаболизм липидов

Следует определять концентрацию липидов в сыворотке натошак до начала лечения, через 1 месяц после его начала, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Обычно концентрации липидов нормализуются после уменьшения дозы или отмены препарата, а также при соблюдении диеты.

Применение изотретиноина было связано с увеличением концентрации триглицеридов в плазме крови. При невозможности контроля

гипертриглицеридемии на приемлемом уровне или симптомах панкреатита изотретиноин следует отменить (см. раздел 4.8). Увеличение концентрации триглицеридов свыше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, возможно с летальным исходом.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

При терапии изотретиноином отмечалось возникновение воспалительного заболевания кишечника (включая регионарный илеит) у пациентов без нарушений со стороны кишечника в анамнезе. У пациентов с тяжелой (геморрагической) диареей необходимо немедленно отменить изотретиноин.

Пациенты из группы высокого риска

Пациентам из группы высокого риска (с сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом или нарушениями липидного обмена) при лечении изотретиноином может потребоваться более частый лабораторный контроль концентрации глюкозы и/или липидов в сыворотке крови. При применении изотретиноина отмечалось повышение показателей сахара в крови натощак, были впервые диагностированы случаи диабета.

Информация по вспомогательным веществам

Препарат содержит соевых бобов масло гидролизованное, соевых бобов масло рафинированное, поэтому препарат противопоказан пациентам с аллергией на арахис и сою в анамнезе. Препарат содержит метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызвать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не следует одновременно применять витамин А и изотретиноин в связи с риском развития гипervитаминоза А.

При одновременном применении тетрациклинов и изотретиноина наблюдались случаи доброкачественной внутричерепной гипертензии («псевдоопухоль головного мозга»). Таким образом, следует избегать применения тетрациклинов одновременно с изотретиноином (см. разделы 4.3 и 4.4).

Следует избегать одновременного применения с местными кератолитическими или эксфолиативными препаратами для лечения акне из-за возможного усиления местного раздражения (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Беременность - абсолютное противопоказание для терапии изотретиноином (см. раздел 4.3). Женщина имеющая детородный потенциал должна использовать эффективные способы контрацепции во время лечения изотретиноином и в течение одного месяца после окончания терапии.

Если беременность возникает, несмотря на предостережения, во время лечения препаратом Сотрет или в течение одного месяца после окончания терапии, существует очень большая опасность рождения ребенка с очень тяжелыми и серьезными пороками развития.

Врожденные пороки развития, связанные с применением изотретиноина, включают пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалию, микроцефалию, пороки развития/аномалии мозжечка), лицевую дисморфию, волчью пасть, аномалии наружного уха (отсутствие наружного уха, сужение или отсутствие наружного слухового прохода), аномалии глаз (микрофтальмия), сердечно-сосудистые аномалии (конотрункальные пороки развития, такие как тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, дефекты перегородок), аномалии вилочковой и паращитовидных желез. Также отмечается увеличение частоты спонтанных аборт.

При возникновении беременности у пациентки, получающей изотретиноин, терапию необходимо прекратить. Следует обсудить ситуацию с врачом, специализирующимся или имеющим опыт в тератологии для проведения оценки и получения рекомендаций.

Лактация

Поскольку изотретиноин обладает высокой липофильностью, весьма вероятно, что он попадает в грудное молоко. Из-за возможных побочных действий изотретиноин противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Изотретиноин в терапевтических дозах не нарушает параметры спермограммы, не влияет на гормоны, не нарушает формирование и развитие эмбриона при применении изотретиноина мужчиной.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Сотрет может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

В ходе терапии изотретиноином наблюдалось нарушение сумеречного зрения, которое в редких случаях сохраняется и после окончания терапии (см. разделы 4.4 и 4.8).

Поскольку возникновение данного явления у некоторых пациентов было внезапным, пациентов следует информировать о возможности этого состояния, рекомендуя им соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами.

Хотя сонливость, головокружение и нарушение зрения наблюдались очень редко, пациенты должны быть предупреждены о том, что при возникновении данных явлений не следует управлять транспортными средствами, механизмами или выполнять действия, в ходе которых возникает риск как для самого пациента, так и для других лиц.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Отдельные нежелательные реакции, связанные с применением изотретиноина, являются дозозависимыми.

Как правило, нежелательные реакции носят обратимый характер и разрешаются после коррекции дозы или отмены препарата, но в некоторых случаях могут сохраняться и после прекращения лечения.

Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось в качестве нежелательных реакций при применении изотретиноина, были: сухость кожи, слизистых оболочек, например, губ (хейлит), носовой полости (кровотечения) и глаз (конъюнктивит).

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований (824 пациента) и пострегистрационного применения, представлены ниже в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В рамках каждой категории частоты и класса систем органов нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко — бактериальные инфекции (кожи и слизистых оболочек), вызванные грамположительными возбудителями.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — тромбоцитопения, анемия, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов; часто — нейтропения; очень редко — лимфоаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко — анафилактические реакции, гиперчувствительность, кожные аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко — сахарный диабет, гиперурикемия.

Нарушения психики: редко — депрессия, усиление депрессии, склонность к агрессии, тревожность, перепады настроения; очень редко — суицид, суицидальные попытки, суицидальное поведение, психотическое расстройство, аномальное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль; очень редко — доброкачественная внутричерепная гипертензия, судороги, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто — блефарит, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение глаз; очень редко — отек диска зрительного нерва (как признак доброкачественной внутричерепной гипертензии), катаракта, цветоаномалия (нарушение цветовосприятия), непереносимость контактных линз, помутнение роговицы, нарушение сумеречного зрения, кератит, светобоязнь, нарушение зрения, размытость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко — нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко — васкулит (например, гранулематоз Вегенера, аллергический васкулит).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — назофарингит, носовое кровотечение, сухость

слизистой оболочки носовой полости; очень редко — бронхоспазм (особенно у пациентов с астмой), дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень редко — воспалительное заболевание кишечника, колит, илеит, панкреатит, желудочно-кишечное кровотечение, геморрагическая диарея, тошнота, сухость в горле.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто — повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко — гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — зуд, эритематозная сыпь, дерматит, хейлит, сухость кожи, локализованная эксфолиация, хрупкость кожи (риск повреждения от трения); редко — алопеция; очень редко — фульминантные формы акне, обострение акне, эритема (на лице), экзантема, нарушения со стороны волос, гирсутизм, дистрофия ногтей, паронихия, реакции светочувствительности, пиогенная гранулема, гиперпигментация кожи, повышенная потливость; неизвестно — мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — артралгия, миалгия, боль в спине (особенно у детей и подростков); очень редко — артрит, кальциноз (кальцификация сухожилий и связок), преждевременное закрытие эпифизарных зон роста, экзостоз (гиперостоз), снижение плотности костей, тендинит; неизвестно — рабдомиолиз, сакроилеит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко — гломерулонефрит; неизвестно — уретрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: неизвестно — сексуальная дисфункция (включая эректильную дисфункцию и снижение либидо), гинекомастия, вульвовагинальная сухость.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко — разрастание грануляционной ткани, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто — повышение показателя триглицеридов в крови, снижение показателя липопротеидов высокой плотности; часто — увеличение показателя холестерина в крови, увеличение показателя глюкозы в крови, гематурия, протеинурия; очень редко — повышение активности креатинфосфокиназы в крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Телефоны: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

Изотретиноин является производным витамина А. Несмотря на низкую острую токсичность изотретиноина, признаки гипервитаминоза А могут возникнуть при его случайной передозировке. Проявления острой токсичности витамина А включают тяжелую головную боль, тошноту или рвоту, сонливость, раздражительность и зуд. Признаки и симптомы случайной или намеренной передозировки изотретиноина, вероятно, будут схожими.

Лечение

Ожидается, что симптомы передозировки будут обратимы и разрешатся без необходимости в проведении терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения угревой сыпи; препараты для лечения угревой сыпи системного действия; ретиноиды для лечения угревой сыпи.

Код АТХ: D10BA01

Механизм действия

Изотретиноин — стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина).

Точный механизм действия изотретиноина подробно 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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. Изотретиноин 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 сальной железы.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание изотретиноина из желудочно-кишечного тракта варьируется и является линейно зависимым от вводимой дозы в пределах терапевтического диапазона. Абсолютная биодоступность изотретиноина не определялась, поскольку формы выпуска препарата для внутривенного применения у человека нет. Однако экстраполирование данных, полученных в эксперименте на собаках, позволяет предполагать довольно низкую и вариабельную системную биодоступность. Прием изотретиноина с пищей увеличивает биодоступность в 2 раза по сравнению с приемом натощак.

Распределение

Изотретиноин в сильной степени связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами (99,9 %). Объем распределения изотретиноина у человека не определялся, поскольку лекарственной формы для внутривенного введения не существует. Данных о распределении изотретиноина в тканях у человека недостаточно. Концентрации изотретиноина в эпидермисе в два раза ниже, чем в сыворотке. Концентрации изотретиноина в плазме примерно в 1,7 раз выше концентраций в крови, вследствие плохого проникновения изотретиноина в эритроциты.

Биотрансформация

После приема внутрь в плазме обнаруживаются три основных метаболита: 4-оксо-изотретиноин, третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) и 4-оксо-третиноин. Данные метаболиты обладают биологической активностью, подтвержденной в нескольких тестах *in vitro*. В клиническом исследовании было показано, что 4-оксо-изотретиноин обеспечивал значимый вклад в активность изотретиноина (уменьшение образования кожного сала, несмотря на отсутствие влияния в отношении плазменных концентраций изотретиноина и третиноина). Обнаружены и менее значимые метаболиты, включающие конъюгаты глюкуронидов. Основным метаболитом является 4-оксо-изотретиноин, плазменные концентрации которого в равновесном состоянии в 2,5 раза выше таковых исходного соединения.

Поскольку изотретиноин и третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота) обратимо превращаются друг в друга, метаболизм третиноина связан с метаболизмом изотретиноина. Установлено, что 20-30 % дозы изотретиноина метаболизируется путем изомеризации. В фармакокинетике изотретиноина у человека существенную роль может играть энтерогепатическая циркуляция. Исследования метаболизма *in vitro* показали, что в превращении изотретиноина в 4-оксо-изотретиноин и третиноин участвуют несколько ферментов системы цитохрома P450 (CYP). По-видимому, ни одна из изоформ при этом не играет доминирующей роли. Изотретиноин и его метаболиты не оказывают существенного влияния на активность ферментов системы CYP.

Элиминация

После приема внутрь радиоактивно меченого изотретиноина в моче и кале обнаруживается примерно одинаковое количество. Период полувыведения терминальной фазы для неизмененного препарата у пациентов с акне составляет в среднем 19 часов после перорального приема изотретиноина. Период полувыведения терминальной фазы для 4-оксо-изотретиноина больше

и равняется в среднем 29 часам.

Изотретиноин относится к природным (физиологическим) ретиноидам. Эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются примерно через 2 недели после окончания приема изотретиноина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушение функции печени

Поскольку изотретиноин противопоказан при нарушении функции печени, данные о фармакокинетике препарата у этой группы пациентов ограничены.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью плазменный клиренс изотретиноина или 4-оксо-изотретиноина не снижается значительно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сотрет, 10 мг, капсулы

Вспомогательные вещества:

- Соевых бобов масло гидролизованное
- Растительное масло гидролизованное
- Воск пчелиный белый
- Динатрия эдетат
- Бутилгидроксианизол
- Соевых бобов масло рафинированное
- Полисорбат-80

Желатиновая капсула:

- Желатин
- Глицерол
- Краситель железа оксид красный
- Титана диоксид
- Метилпарагидроксибензоат
- Пропилпарагидроксибензоат
- Пищевые чернила черные Opacode S-1-17823 Black

Состав пищевых чернил черных Opacode S-1-17823 Black:

- Шеллак 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле
- Краситель железа оксид черный
- н-бутанол*
- Пропиленгликоль
- Изопропанол*
- Аммония гидроксид*

* растворитель не присутствует в конечном продукте, испаряется в процессе производства.

Сопрет, 20 мг, капсулы

Вспомогательные вещества:

- Соевых бобов масло гидрированное
- Растительное масло гидрированное
- Воск пчелиный белый
- Динатрия эдетат
- Бутилгидроксианизол
- Соевых бобов масло рафинированное
- Полисорбат-80

Желатиновая капсула:

- Желатин
- Глицерол
- Краситель аллура красный
- Краситель бриллиантовый голубой FCF
- Титана диоксид
- Метилпарагидроксибензоат
- Пропилпарагидроксибензоат
- Пищевые чернила черные Opacode S-1-17823 Black

Состав пищевых чернил черных Opacode S-1-17823 Black:

- Шеллак 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле
- Краситель железа оксид черный
- н-бутанол*
- Пропиленгликоль
- Изопропанол*
- Аммония гидроксид*

* растворитель не присутствует в конечном продукте, испаряется в процессе производства.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке («отрывающийся» блистер) из прозрачной ПВХ пленки ламинированной полиэтиленом, покрытой пленкой из ПВХ, имеющую подложку из алюминиевой фольги и бумаги.

1, 3 или 6 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия.

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия.

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Телефон: +7 (495) 771-74-27.

Электронная почта: Drugsafety.russia@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сотрет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.