

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

РОАККУТАН
(ROACCUTANE®)

Склад:

діюча речовина: ізотретиноїн;

1 капсула містить 10 мг або 20 мг ізотретиноїну;

допоміжні речовини: серцевина: олія соєва, віск жовтий бджолиний, олія соєва гідрогенізована та частково гідрогенізована;

оболонка: желатин, гліцерин, сорбітол, манітол, крохмаль гідролізований гідрогенізований, титану діоксид Е 171, заліза оксид червоний Е 172.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Засоби для системного лікування акне.

Код АТС D10B A01.

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).

Протипоказання.

Вагітність і період годування груддю; у жінок репродуктивного віку при невиконанні всіх умов «Програми попередження вагітності»; підвищена чутливість до ізотретиноїну чи до будь-яких компонентів препарату; печінкова недостатність; виражена гіперліпідемія; гіпервітаміноз А; супутня терапія тетрациклінами. Дитячий вік до 12 років.

У зв'язку з тим, що Роаккутан містить арахісову олію, соєву олію, частково гідрогенізовану соєву олію і гідрогенізовану соєву олію, препарат протипоказаний до застосування пацієнтам з алергією до арахісу та сої.

Спосіб застосування та дози.**Стандартний режим дозування.**

Капсули приймають під час їди 1-2 рази на день. Терапевтична ефективність Роаккутану та його побічні ефекти залежать від дози та є різними у різних хворих. Тому слід індивідуально підбирати дози під час лікування.

Дорослі та діти старше 12 років. 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 більш пов'язана з загальною призначеною дозою, ніж із тривалістю лікування чи добовою дозою. Доведено, що частота ремісії та профілактика рецидивів оптимальна при застосуванні курсової дози 120-150 мг/кг (на курс лікування), тому тривалість терапії може змінюватись залежно від добової дози. Повної ремісії акне часто можна досягти за 16-24 тижні лікування.

У більшості хворих акне повністю зникають після одноразового курсу лікування. При вираженому рецидиві слід провести повторний курс лікування Роаккутаном 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.

Тяжка ниркова недостатність. 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.

Діти. Ізотретиноїн протипоказаний для лікування акне в препубертатний період та у пацієнтів віком до 12 років.

Пацієнти з непереносимістю стандартного режиму лікування. Хворим, які погано переносять рекомендовану дозу, лікування можна продовжувати в меншій дозі, але проводити його довше. З метою досягнення максимальної можливої ефективності необхідно застосовувати найвищу переносиму дозу.

Побічні реакції.

Більшість побічних дій Роаккутану залежить від дози. Зазвичай побічні реакції мають зворотний характер після корегування дози або відміни препарату, але деякі можуть зберігатись після лікування.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($\leq 1/10000$).

Симптоми, пов'язані з гіпервітамінозом А: сухість шкіри, слизових оболонок, у тому числі губ (хейліт), носової порожнини (кровотечі), гортаноглотки (захриплість голосу), очей (кон'юнктивіт, зворотне помутніння рогівки та непереносимість контактних лінз).

З боку шкіри та її придатків:

дуже поширені: хейліт, дерматит, сухість шкіри, локалізоване злущення, свербіж, еритематозне висипання, легка травматичність шкіри;

рідко поширені: алопеція;

дуже рідко поширені: фульмінантні форми акне, еритема обличчя, екзантема, стійке потоншення волосся, зворотне випадання волосся, гірсутизм, ониходистрофії, пароніхії, фотосенсибілізація, піогенна гранульома, гіперпігментація, пітливість, посилення розростання грануляційної тканини, фотоалергія, загострення акне.

На початку лікування можливе загострення акне, що зберігається кілька тижнів.

З боку кістково-м'язової системи:

дуже поширені: біль у суглобах, біль в спині, біль у м'язах з або без підвищення рівня КФК у сироватці крові (переважно у підлітків);

рідко поширені: артрит, кальциноз зв'язок та сухожилів, передчасне закриття зон росту епіфізів, екзостоз, гіперостоз, зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, тендиніти.

З боку центральної нервової системи та психічні розлади:

поширені: головний біль;

рідко поширені: підвищення внутрішньочерепного тиску («псевдопухлина головного мозку»: нудота, блювання, порушення зору, набряк зорового нерва), судоми, сонливість, запаморочення, депресія, депресія з агравациєю, схильність до агресивності, зміни настрою, тривожність;

дуже рідко поширені: порушення поведінки, психотичні розлади, суїцидальні думки, спроби самогубства, самогубство.

З боку органів чуття:

дуже поширені: блефарит, кон'юнктивіт, сухість в очах, подразнення очей;

дуже рідко поширені: порушення гостроти зору, катаракта, порушення кольоросприйняття, непереносимість контактної лінзи, помутніння рогівки, порушення темної адаптації (зниження гостроти сутінкового зору), кератит, набряк зорового нерва (як прояв внутрішньочерепної гіпертензії), фотофобія, порушення зору, порушення слуху.

З боку шлунково-кишкового тракту:

рідко поширені: коліт, ілеїт, сухість в горлі, геморагічна діарея, запальні захворювання кишечника, нудота, панкреатит.

Описані поодинокі випадки панкреатиту з летальним наслідком; транзиторне та зворотне підвищення активності печінкових трансаміназ, окремі випадки гепатиту. У багатьох цих випадках зміни не виходили за межі норми та повертались до вихідних показників у процесі лікування, проте в деяких випадках виникала необхідність зменшити дозу або відмінити Роаккутан.

З боку органів дихання:

поширені: носові кровотечі, сухість у носі, назофарингіт;

дуже рідко поширені: бронхоспазм (частіше у хворих з бронхіальною астмою в анамнезі), дисфонія.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

дуже поширені: анемія, прискорення ШОЕ, підвищення чи зменшення числа тромбоцитів;

поширені: нейтропенія;

рідко поширені: лімфаденопатія.

Лабораторні показники:

дуже поширені: гіпертригліцеридемія, зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності;

поширені: гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гематурія, протеїнурія.

дуже рідко поширені: підвищення активності КФК в сироватці крові.

З боку імунної системи:

рідко поширені: алергічні реакції з боку шкіри, анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості.

Інфекції:

дуже рідко поширені: грампозитивні бактеріальні інфекції шкіри та слизових.

Судинні розлади:

дуже рідко поширені: васкуліт (гранулематоз Вегенера, алергічний васкуліт).

З боку сечовидільної системи:

дуже рідко поширені: гломерулонефрит.

Загальні розлади:

дуже рідко поширені: підвищене утворення грануляційної тканини, нездужання.

Порушення обміну речовин, метаболізму:

дуже рідко поширені: цукровий діабет, гіперурикемія.

Побічні ефекти, зареєстровані в післяреєстраційному періоді:

випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри у вигляді ексудативної мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу.

Передозування. Ізотретиноїн є похідним вітаміну А. Хоча гостра токсичність ізотретиноїну є низькою, у випадку передозування можуть з'явитися ознаки гіпервітамінозу А (тяжкий головний біль, нудота, блювання, сонливість, подразливість, свербіж). У перші кілька годин після передозування може знадобитися промивання шлунка. Симптоми випадкового та навмисного передозування є однаковими. Ці симптоми є зворотними та зникають без необхідності лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Роаккутан – препарат із сильною тератогенною дією. Вагітність є абсолютним протипоказанням для застосування Роаккутану. Якщо вагітність виникає у той період, коли жінка приймає Роаккутан (у будь-якій дозі і навіть нетривалий час) або протягом місяця після закінчення терапії, існує дуже велика небезпека народження дитини з вадами розвитку.

Репродуктивний вік.

«Програма попередження вагітності»

Роаккутан протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо тільки стан жінки не відповідає всім нижчезазначеним критеріям:

– у неї 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);

– вона розуміє тератогенний ризик препарату;

– вона розуміє необхідність обов'язкового відвідування лікаря кожного місяця;

- вона у змозі дотримуватися надійних та обов'язкових засобів контрацепції протягом 1 місяця до початку лікування Роаккутаном, під час лікування та протягом місяця після закінчення лікування; бажано використовувати одночасно 2 різні способи контрацепції, включаючи бар'єрний;
- навіть при аменореї вона повинна дотримуватись надійних засобів контрацепції;
- вона має підтвердити, що розуміє суть запобіжних заходів;
- їй необхідно проінформувати про небезпеку настання вагітності під час лікування Роаккутаном, протягом 1 місяця після лікування, та зобов'язати негайно проконсультуватися у разі підозри на вагітність;
- вона розуміє необхідність та згідна проводити тест на вагітність до, під час та через 5 тижнів після лікування;
- вона розуміє і буде виконувати вказівки лікаря;
- їй слід попередити про можливу неефективність засобів контрацепції;
- якщо, незважаючи на вжиті заходи, під час лікування Роаккутаном або протягом місяця після його закінчення жінка все ж завагітніла, існує високий ризик дуже тяжких вад розвитку плода, зокрема з боку центральної нервової системи, серця і великих кровоносних судин. Крім того, збільшується ризик мимовільних викиднів;
- вона підтверджує, що розуміє ризики і необхідні застережні заходи, асоційовані із застосуванням ізотретиноїну.

При виникненні вагітності терапію Роаккутаном слід припинити. Слід обговорити доцільність збереження вагітності з лікарем, який спеціалізується на тератології.

Застосування протизаплідних засобів за вищевказаними рекомендаціями під час лікування ізотретиноїном необхідно рекомендувати навіть статевонеактивним жінкам.

Лікар має бути впевненим, що:

- пацієнтка здатна розуміти і виконувати всі вище перераховані вимоги з попередження вагітності, а також, що пацієнтка має відповідний рівень розуміння;
- пацієнтка розуміє вказані умови;
- пацієнтка дотримується надійних та обов'язкових засобів контрацепції протягом 1 місяця до початку лікування Роаккутаном, під час лікування та протягом місяця після закінчення лікування; бажано використовувати одночасно 2 різні способи контрацепції, включаючи бар'єрний;
- отриманий негативний результат достовірного тесту на вагітність до початку прийому препарату, під час лікування і через 5 тижнів після закінчення терапії. Дати і результати проведення тесту на вагітність необхідно документувати.

Попередження вагітності.

Пацієнткам необхідно ознайомитися з методами контрацепції. Якщо вони не користуються ефективними методами контрацепції, лікар має надати відповідні рекомендації.

Слід використовувати два надійні методи контрацепції, включаючи бар'єрний метод. Контрацептивні методи слід продовжувати використовувати щонайменше ще 1 місяць після припинення лікування Роаккутаном, навіть пацієнткам з аменореєю.

Тест на вагітність.

Відповідно до існуючої практики, тест на вагітність з мінімальною чутливістю 25 mMO/мл слід проводити в перші 3 дні менструального циклу.

До початку лікування:

- для виключення можливої вагітності до початку застосування контрацептивів лікар має зареєструвати результат та дату першого дослідження на вагітність. У пацієнток з нерегулярним менструальним циклом час проведення тесту на вагітність залежить від сексуальної активності. Тест слід проводити через 3 тижні після незахищеного статевого акту. Лікар має проінформувати пацієнтку про методи контрацепції.
- Тест на вагітність проводять у день призначення Роаккутану або за 3 дні до візиту пацієнтки до лікаря. Спеціалісту слід зареєструвати результати тестування. Препарат може бути призначений лише пацієнткам, які отримують ефективну контрацепцію не менше 1 місяця до початку лікування Роаккутаном.

Під час лікування:

– пацієнтка повинна відвідувати лікаря кожні 28 днів. Необхідність щомісячного тестування на вагітність визначається відповідно до місцевої практики та з урахуванням статевої активності, попередніх порушень менструального циклу. При наявності показань тест на вагітність проводиться у день візиту або за 3 дні до візиту лікаря, результати тесту слід зареєструвати.

Завершення лікування:

– Через 5 тижнів після закінчення лікування проводиться тест на виключення вагітності.

Фармацевт має переконатися, що:

– рецепт на Роаккутан жінці репродуктивного віку виписали лише на 30 днів лікування, продовження лікування вимагає нового призначення препарату лікарем.

Проведення тестування на вагітність, виписування рецепта та отримання препарату рекомендується проводити протягом одного дня.

– Видачу Роаккутану в аптеці слід проводити лише протягом 7 днів з моменту виписки рецепта.

Щоб допомогти лікарям, фармацевтам та хворим уникнути ризику впливу Роаккутану на плід, компанія-виробник створила «Програму попередження вагітності», направлену на попередження тератогенного впливу препарату та яка підкреслює абсолютну необхідність використання надійних методів контрацепції жінкам репродуктивного віку. Програма містить наступні матеріали:

Для лікарів:

- рекомендації для лікаря щодо призначення Роаккутану жінкам;
- форма інформованої згоди для пацієнтки;
- форма контролю призначення препарату жінкам.

Для пацієнтів:

- інформаційну брошуру для пацієнта;
- що слід знати про контрацепцію.

Для фармацевтів:

- інструкцію для фармацевта по відпуску Роаккутану.

Повну інформацію про тератогенний ризик і суворе дотримання заходів щодо попередження вагітності необхідно надавати як чоловікам, так і жінкам.

Пацієнтам чоловічої статі.

Існуючі 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 Роаккутану.

Чоловікам слід виключити можливість застосування препарату іншими особами, особливо жінками.

У людини документально підтвержені тяжкі вроджені вади розвитку плода, пов'язані з призначенням Роаккутану, у тому числі гідроцефалія, мікроцефалія, вади розвитку мозочка, аномалії зовнішнього вуха (мікротія, звуження або відсутність зовнішнього слухового проходу), мікрофтальмія, серцево-судинні аномалії (тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин, дефекти перегородок), вади розвитку обличчя (вовча паша), вилючкової залози, патологія парашитовидних залоз.

Період годування груддю.

Завдяки ліпофільності ізотретиноїну існує велика можливість того, що він виділяється у грудне молоко, тому засіб протипоказаний жінкам у період годування груддю.

Діти. Застосування Роаккутану дітям віком до 12 років не вивчалось, тому не слід призначати препарат дітям цієї вікової категорії.

Особливості застосування. З обережністю слід застосовувати препарат при депресії в анамнезі, цукровому діабеті, ожирінні, порушенні ліпідного обміну, алкоголізмі. Під час лікування Роаккутаном зареєстроване підвищення рівня цукру в крові і діагностовані нові випадки цукрового діабету. Хворим із групи високого ризику (з цукровим діабетом, ожирінням, алкоголізмом або порушеннями жирового обміну) при лікуванні Роаккутаном може знадобитися частіший контроль рівня цукру в крові та ліпідів. При наявності цукрового діабету або підозрі на нього рекомендується частіше визначати рівень цукру в крові.

Роаккутан призначають лише лікарі, переважно дерматологи, які мають досвід застосування системних ретиноїдів, усвідомлюючи ризик тератогенності при застосуванні Роаккутану під час вагітності. Пацієнтам як жіночої, так і чоловічої статі слід видавати копію брошури з інформацією для пацієнта.

Рекомендується контролювати функцію печінки та печінкові ферменти до лікування, через 1 місяць після його початку, а потім – кожні 3 місяці або за показаннями.

Відзначено тимчасове та зворотне підвищення печінкових трансаміназ, у більшості випадків – у межах нормальних значень. Якщо рівень печінкових трансаміназ перевищує норму, необхідно зменшити дозу препарату або відмінити його.

Варто визначити також рівень ліпідів у сироватці натще (до лікування, через 1 місяць після початку, потім кожні 3 місяці або за показаннями). Зазвичай концентрація ліпідів нормалізується після зменшення дози або відміни препарату, а також при дотримуванні дієти. Слід контролювати підвищення рівня тригліцеридів, оскільки їх підвищення понад 800 мг/дл або 9 ммоль/л може супроводжуватись розвитком гострого панкреатиту, можливо, з летальним наслідком. При стійкій гіпертригліцеридемії або симптомах панкреатиту Роаккутан слід відмінити.

У поодиноких випадках у хворих, які отримували Роаккутан, було описано депресію, депресію з агравацією, тривогу, схильність до агресивності, зміни настрою, психотичні симптоми та дуже рідко – гомоцидні думки, суїцидні спроби та суїцид. Хоча їх причинний зв'язок з препаратом не встановлений, необхідно бути обережним із хворими з депресією в анамнезі та спостерігати за хворими на предмет виникнення депресій протягом лікування, при необхідності направляти пацієнтів до відповідних спеціалістів. Проте відміна Роаккутану може не призводити до зникнення симптомів та потребувати подальшого нагляду у спеціалістів.

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

Через кілька років після застосування Роаккутану для лікування дискератозів при загальній курсовій дозі та тривалості лікування, вище рекомендованих для лікування акне, розвивалися кісткові зміни, в тому числі передчасне закриття епіфізарних зон росту, гіперостоз, кальцифікація зв'язок та сухожилів. Тому при призначенні препарату слід ретельно оцінити співвідношення користі та ризику.

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

В післяреєстраційному періоді застосування препарату зареєстровані випадки тяжких реакцій з боку шкіри (ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Вказані явища можуть бути серйозними, призводити до госпіталізації чи втрати працездатності, призводити до смерті, загрожувати життю. Пацієнтів необхідно ретельно спостерігати на предмет тяжких реакцій з боку шкіри та за необхідності припинити лікування Роаккутаном.

На тлі застосування Роаккутану можливий біль у м'язах та суглобах, збільшення креатинфосфокінази сироватки крові, що може супроводжуватись зниженням переносимості інтенсивного фізичного навантаження.

Не можна проводити глибоку хімічну дермабразію та лікування лазером на тлі лікування Роаккутаном і протягом 5-6 місяців після лікування, оскільки існує великий ризик появи гіпертрофічних шрамів в атипичних зонах та появи гіпер- і гіпопигментацій. Під час лікування Роаккутаном та протягом 6 місяців після лікування не можна проводити епіляцію за допомогою аплікацій воску через ризик відшарування епідермісу, розвитку рубців та дерматиту.

Оскільки у деяких хворих можливе зниження гостроти нічного зору, що інколи зберігається після лікування, хворих слід інформувати про такий стан та рекомендується бути обережними при керуванні автомобілем уночі. Стан гостроти зору слід ретельно контролювати. Сухість кон'юнктиви ока, помутніння рогівки, погіршення нічного зору та кератит зазвичай проходять після відміни препарату. При сухості слизової оболонки ока можна використовувати аплікації зволожуючої очної мазі або препарат штучної сльози. Слід спостерігати за такими хворими для попередження розвитку кератиту. При наявності скарг на зір таких хворих слід направити до офтальмолога та розглянути питання про

відміну препарату. При непереносимості контактних лінз на час лікування слід використовувати окуляри. Слід обмежувати вплив сонячного та УФ-випромінювання. При необхідності слід використовувати сонцезахисний крем з високим рівнем захисного фактора не менше 15 SPF.

Для попередження випадкового впливу препарату на організм інших людей у хворих, які отримують або незадовго до цього (1 місяць) отримували Роаккутан, не можна брати донорську кров.

Описані поодинокі випадки розвитку доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії, в тому числі при одночасному застосуванні з тетрациклінами. Таким пацієнтам слід негайно відмінити препарат.

При лікуванні Роаккутаном можливий розвиток запального захворювання кишечника. Хворим з вираженою геморагічною діареєю необхідно негайно відмінити препарат.

Описані поодинокі випадки анафілактичних реакцій, які виникали лише після попереднього зовнішнього застосування кретиноїдів. Алергічні реакції з боку шкіри виникали рідко. Були зареєстровані серйозні випадки алергічного васкуліту, часто з пурпурою на кінцівках та позашкірними ураженнями. Тяжкі алергічні реакції вимагають відміни препарату та ретельного нагляду за хворим.

Роаккутан містить сорбітол. Пацієнтам з непереносимістю фруктози не рекомендується приймати Роаккутан.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Протягом лікування та після нього може спостерігатися зниження гостроти сутінкового зору, тому пацієнтів слід повідомити про можливість виникнення даної проблеми та необхідність бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами вночі.

Випадки сонливості, запаморочення, порушення зору та психічні порушення виникали рідко. Тому пацієнтів слід повідомити, що при виникненні вказаних симптомів не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Оскільки тетрацикліни також можуть викликати підвищення внутрішньочерепного тиску, їхнє застосування одночасно з Роаккутаном протипоказано.

Ізотретиноїн може послабити ефективність препаратів прогестерону, тому не слід користуватися контрацептивними засобами, що містять малі дози прогестерону.

Комбіноване застосування з місцевими кератолітичними або ексфолюативними препаратами для лікування акне протипоказано через можливе посилення місцевого подразнення.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізотретиноїн – синтетичний стереоізомер *транс*-ретиноевої кислоти (третиноїну). Механізм дії ізотретиноїну докладно ще не визначено, проте встановлено, що поліпшення клінічної картини тяжких форм акне пов'язано зі зниженням активності сальних залоз і гістологічно підтвердженим зменшенням їх розмірів. Крім того, доведена протизапальна дія ізотретиноїну на шкіру.

Гіперкератоз клітин епітелію волосяної цибулини та сальної залози призводить до злущування корнеоцитів у протоку залози та до закупорки останнього 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.

Динаміку концентрацій ізотретиноїну в крові можна прогнозувати, виходячи з лінійного типу залежності її від часу.

Всмоктування

Максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) в рівноважному стані після прийому 80 мг ізотретиноїну натщесерце становила 310 нг/мл (діапазон 188-473 нг/л) і досягалась через 2-4 години. Концентрації ізотретиноїну у плазмі крові приблизно в 1,7 раза вищі за концентрацію в крові через погане проникання ізотретиноїну в еритроцити. Прийом ізотретиноїну з їжею збільшує його біодоступність вдвічі порівняно з прийомом натще.

Розподіл

Ізотретиноїн майже повністю зв'язується з білками плазми (99,9 %), в основному з альбумінами, тому в широкому діапазоні терапевтичних концентрацій утримання вільної активної фракції препарату становить менше 0,1 % його загальної кількості. Об'єм розподілу ізотретиноїну в організмі людини невідомий, оскільки лікарської форми для внутрішньовенного введення не існує. Рівноважні концентрації ізотретиноїну в крові у хворих з тяжкими акне, які застосовували по 40 мг препарату двічі на добу, коливались від 120 до 200 нг/мл. Концентрації 4-оксо-ізотретиноїну у таких хворих у 2,5 раза перевищували такі ізотретиноїну. Даних про проникнення ізотретиноїну у тканини людини недостатньо. Концентрація ізотретиноїну в епідермісі вдвічі нижча, ніж у сироватці крові.

Метаболізм

Після перорального прийому у плазмі спостерігаються три основні метаболіти: 4-оксо-ізотретиноїн, третиноїн (повністю транс-ретинова кислота) та 4-оксо-ретиноїн. Основним метаболітом є 4-оксо-ізотретиноїн, плазмові концентрації якого в рівноважному стані у 2,5 раза вищі, ніж концентрації вихідного препарату.

Метаболіти ізотретиноїну біологічно активні, таким чином клінічні ефекти препарату у хворих можуть бути результатом фармакологічної активності ізотретиноїну та його метаболітів.

Оскільки *in vivo* ізотретиноїн та третиноїн зворотно перетворюються один в одного, метаболізм третиноїну пов'язаний з метаболізмом ізотретиноїну. 20-30 % дози ізотретиноїну метаболізується шляхом ізомеризації.

У фармакокінетиці ізотретиноїну у людини істотну роль може відігравати ентерогепатична циркуляція. Дослідження метаболізму *in vitro* показали, що у перетворенні ізотретиноїну в 4-оксо-ізотретиноїн та третиноїн беруть участь кілька ферментів CYP. Очевидно, ні одна з лізоформ не відіграє домінуючу роль. Роаккутан та його метаболіти не мають суттєвого впливу на активність ферментів системи CYP.

Виведення

Після прийому внутрішньо радіоактивного міченого ізотретиноїну в сечі та калі виявляється приблизно однакова його кількість. Період напіввиведення термінальної фази для незміненого препарату у хворих з акне становить в середньому 19 годин. Період напіввиведення термінальної фази для 4-оксо-ізотретиноїну більший та становить в середньому 29 годин.

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

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках

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

Ниркова недостатність не впливає на фармакокінетику ізотретиноїну.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули 10 мг: овальні непрозорі капсули коричнево-червоного кольору, на поверхні капсули напис чорного кольору «ROA 10»; вміст капсули – однорідна суспензія від жовтого до темно-жовтого кольору, майже без запаху;

капсули 20 мг: овальні непрозорі капсули, одна половина – коричнево-червоного кольору, друга половина – білого кольору, на поверхні капсули напис чорного кольору «ROA 20»; вміст капсули – однорідна суспензія від жовтого до темно-жовтого кольору, майже без запаху.

Термін придатності. 3 роки.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 9 з 9. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей та захищеному від вологи та світла місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія, вироблено Р.П. Шерер ГмбХ & Ко.КГ, Німеччина.

Місцезнаходження. Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.