

217

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2021 № 302
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18447/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.05.2022 № 725

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЛЬТРЕНО™
(ALTRENO™)

Склад:

діюча речовина: tretinoin;

1 г лосьйону містить третиноїн - 0,5 мг;

допоміжні речовини: бензиловий спирт, бутилгідрокситолуол, карбомерний сополімер тип В (Remulen TR-1), карбомерний гомополімер тип А (Carbopol 981), гліцерин, метилпарабен, олія мінеральна, октоксинол 9, вода очищена, натрію гіалуронат, розчинний колаген, триетаноламін.

Лікарська форма. Лосьйон.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорий блідо-жовтий лосьйон.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування акне. Ретиноїди для місцевого лікування акне.

Код АТХ D10AD01.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Третиноїн є похідною речовиною вітаміну А. Точний механізм дії третиноїну при лікуванні акне невідомий.

Третиноїн із високою спорідненістю зв'язується зі специфічними рецепторами ретиноевої кислоти, які містяться і в цитозолі, і в ядрі. Третиноїн активує трьох представників ядерних

рецепторів ретиноєвої кислоти (РРК) (РРК α , РРК β та РРК γ), що впливають на модифікацію експресії генів та подальший синтез білка.

Дослідження біохімічного та фармакологічного профілю чітко показали, що третиніоїн є потужним модулятором процесів клітинної диференціації й кератинізації, які аномально спостерігаються при патології, пов'язаній із вугровою хворобою (*acne vulgaris*). При місцевому застосуванні він змінює ріст і диференціювання епітелію. У пацієнтів із акне він знижує когезивність фолікулярних епітеліальних клітин зі зменшенням утворення мікрокомедонів. Окрім того третиніоїн стимулює мітотичну активність і збільшує швидкість оновлення фолікулярних епітеліальних клітин, спричиняючи екструзії комедонів.

Клінічна ефективність та безпека.

Ефективність та безпеку лосьйону (емульсії на шкірної) Альтрено™ було досліджено у двох великих плацебо-контрольованих, рандомізованих, обернених сліпих клінічних дослідженнях з ідентичним дизайном за участі 1640 пацієнтів віком від 9 років, які мають акне середнього та важкого ступенів. В обох дослідженнях після лікування тривалістю до 12 тижнів лосьйон Альтрено™ перевершував плацебо за абсолютними змінами від початкового рівня за кількістю незапальних і запальних уражень.

У першому дослідженні абсолютна зміна від початкового рівня незапальних і запальних уражень акне становила -17,8 і -13,1 відповідно для Альтрено™ порівняно з -10,6 і -10,2 відповідно для наповнювача ($p < 0,001$). Окрім того, 16,5% учасників з групи Альтрено™ порівняно з 6,9% учасників з групи плацебо мали зниження щонайменше на 2 оцінки від початкового рівня за Загальною оцінкою тяжкості дослідником (ЗОТД) та ЗОТД «чисто» або «майже чисто» на 12-му тижні.

Так само в другому дослідженні абсолютна зміна від вихідного рівня незапальних і запальних уражень акне становила -21,9 і -13,9 відповідно для Альтрено™ порівняно з -13,9 і -10,7 відповідно для наповнювача ($p < 0,001$). Окрім того, 19,8 % учасників з групи Альтрено™ порівняно з 12,5 % учасників з групи плацебо мали зниження щонайменше на 2 оцінки від початкового рівня за Загальною оцінкою тяжкості дослідником (ЗОТД) та ЗОТД «чисто» або «майже чисто» на 12-му тижні.

Діти.

Безпеку та ефективність Альтрено™ для місцевого лікування вугрової хвороби у дітей віком від 9 до 17 років було встановлено на підставі двох зазначених вище багатоцентрових, рандомізованих, подвійних сліпих, контрольованих наповнювачем досліджень, які проводилися в паралельних групах, тривалістю 12 тижнів та відкритого дослідження фармакокінетики. Усього 318 дітей-учасників віком від 9 до 17 років отримували Альтрено™ в цих клінічних дослідженнях.

У дітей віком менше 9 років безпека та ефективність застосування препарату ще не встановлена.

Частота рецидивів після лікування акне топічним третиніоїном не досліджувалася.

Фармакокінетика.

Концентрації третиніоїну та його основних метаболітів (ізотретиніоїну та 4-оксоізотретиніоїну) у плазмі крові оцінювалися у 20 учасників у відкритому, рандомізованому дослідженні фармакокінетики. Учасники віком від 10 до 17 років з вугровою хворобою наносили приблизно 3,5 г третиніоїну на шкіру всього обличчя (за винятком ділянки навколо очей та губ), шиї, верхньої частини грудної клітки, верхньої частини спини та плечей один раз на добу протягом 14 днів. Характеристику фармакокінетики (ФК) одноразової дози визначали за зразками, зібраними в 1-й та 2-й дні застосування препарату, а ФК в рівноважному стані – за

зразками, зібраними на 14-й та 15-й дні за умови повного застосування. Середні початкові скориговані $C_{\max}$ та AUC_{0-t} третиноїну та його метаболітів після щоденного застосування третиноїну один раз на добу протягом 14 днів наведено нижче:

Сполука	Середнє значення ($\pm$ СВ) $C_{\max}$ (нг/мл)	Середнє значення ($\pm$ СВ) AUC_{0-t} (нг*год/мл)
Третиноїн	0,33 (0,33)	6,46 (5,15)
Ізотретиноїн	0,49 (0,66)	9,30 (9,95)
4-оксо-ізотретиноїн	0,57 (0,82)	14,51 (18,28)

Середні значення концентрації третиноїну та його метаболітів (ізотретиноїну та 4-оксо-ізотретиноїну) залишаються відносно стабільними та незмінними протягом 24-годинного періоду як після застосування препарату в 1-й день, так і після застосування препарату на 14-й день. Системні концентрації третиноїну, як видно, знаходяться в стабільному або близькому до нього стані до 14-го дня. Середні коефіцієнти накопичення початкової скоригованої AUC між 14-м і 1-м днем були 1,5, 4,5 і 7,3 для третиноїну, ізотретиноїну та 4-оксо-ізотретиноїну відповідно.

Доклінічні дані з безпеки.

Тест на місцеву переносимість, повторне тестування дози та чутливості шкіри з застосуванням топічного третиноїну виявили лише незначні ознаки подразнення у місцях нанесення.

Дворічне дослідження канцерогенності на мишах при дермальному застосуванні препарату проводилося з місцевим нанесенням 0,005 %, 0,025 % та 0,05 % третиноїну в гелевій формі. Попри те, що у тварин, які вижили, не спостерігався розвиток пухлин, пов'язаний з препаратом, подразлива дія лікарського засобу унеможлиблювала щоденне застосування шляхом викривлення інтерпретації даних і зниження біологічної значимості цих результатів. Дослідження на безволосих мишах-альбіносах із застосуванням іншої лікарської форми дозволяють припустити, що одночасний вплив третиноїну може посилювати канцерогенний потенціал канцерогенних доз УФ-А та УФ-В променів імітатора сонячного випромінювання. Цей вплив був підтверджений у дослідженні на пігментованих мишах, яке проводилося пізніше, і темна пігментація не перешкодила посиленню фотокарциногенезу 0,05 % третиноїну. Хоча значимість цих досліджень для людини не ясна, пацієнтам слід мінімізувати вплив сонячного світла або штучних джерел ультрафіолетового випромінювання.

Генотоксичний потенціал третиноїну оцінювали за допомогою бактеріального тесту на індукцію реверсій *in vitro*, аналізу хромосомних аберацій *in vitro* на лімфоцитах крові людини та мікроядерного тесту *in vivo* на щурах. Усі тести мали негативний результат.

У дермальних дослідженнях фертильності при застосуванні інших лікарських форм третиноїну на щурах спостерігалось незначне (статистично незначуще) зниження кількості сперматозоїдів і рухливості при 0,5 мг/кг/добу (приблизно в 2 рази перевищує МРДЛ згідно з порівнянням ППТ і при 100 % абсорбції), а також незначне (статистично незначуще) збільшення кількості та відсотка нежиттєздатних ембріонів у самиць, які отримували 0,25 мг/кг/добу і більше (приблизно МРДЛ згідно з порівнянням ППТ і при 100 % абсорбції). Третиноїн у формі гелю в концентрації 0,05 % застосовувався місцево у вагітних щурів під час органогенезу у дозах 0,1, 0,3 та 1 г/кг/добу (0,05, 0,15, 0,5 мг третиноїну/кг/добу). Вади розвитку, можливо пов'язані з третиноїном (краніофасціальні аномалії [гідроцефалія], асиметрична щитоподібна залоза, варіації скостеніння та збільшені додаткові ребра),

спостерігалися при дозах до 0,5 мг третиноїну/кг/добу (приблизно в 2 рази перевищує МРДЛ, згідно з порівнянням ППТ і при 100 % абсорбції). Ці результати не спостерігалися у тварин із групи контролю. Інші материнські та репродуктивні показники у тварин, які отримували третиноїн, не відрізнялися від контрольних. З метою порівняння впливу на тварин та на людей, визначена МРДЛ становить 4 г Альтрено™, який застосовується щодня в людини вагою 60 кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування вугрової хвороби в дорослих, підлітків та дітей віком від 9 років.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входить до складу лікарського засобу. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо відзначається підвищена чутливість до будь-якого з його компонентів.
- Гостра форма екземи.
- Розацеа та гострі стани запалення шкіри, особливо з періоральним дерматитом.
- Наявність сонячного опіку шкіри.
- Одночасне застосування з іншими препаратами для шкіри, особливо з тими, що містять кератолітичні агенти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- У період вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») та жінкам, які планують вагітність.
- Діти віком до 9 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного застосування з іншими топічними або пероральними ретиноїдними препаратами. Медичні або абразивні мила та мийні засоби, засоби, які мають сильний осушувальний ефект, а також засоби з високою концентрацією спирту, альфа-гідрокси кислот або в'язучих речовин слід застосовувати з обережністю через можливу взаємодію з третиноїном.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні топічних безрецептурних препаратів для лікування акне, які містять перекис бензоїлу, сірку, резорцинол або саліцилову кислоту, з Альтрено™. Перед нанесенням Альтрено™ на ділянки, оброблені цими препаратами, бажано зачекати, поки їхня подразнювальна дія послабиться.

Особливості застосування.

Нанесення надмірного об'єму лосьйону (емульсії нашкірної) не забезпечить підвищення ефективності, але може збільшити ймовірність виникнення подразнення. Шкіра деяких людей може стати надмірно сухою, почервонілою або опухлою навіть при рекомендованому застосуванні. Пацієнтам необхідно призначити тимчасове зменшення об'єму або частоти застосування лікарського засобу, тимчасове припинення застосування або повне припинення застосування, якщо це зумовлено ступенем подразнення шкіри. Також може спостерігатися надмірна сухість шкіри; у такому випадку може бути доцільним використання відповідного зволожувального засобу протягом дня.

Протягом лікування Альтрено™ може виникнути підвищена чутливість до сонячного світла. Надмірний вплив сонячного світла без використання сонцезахисних засобів має бути зведено до мінімуму, а також слід уникати впливу УФ-випромінювання, включно з

ультрафіолетовими лампами та соляріями, у період застосування АльтреноTM. Пацієнтам із сонячними опіками слід рекомендувати не застосовувати лікарський засіб на уражених ділянках до повного одужання через підвищену чутливість до додаткового подразнення у пацієнтів, які отримують лікування третиноїном. Пацієнти, які можуть зазнавати значного впливу сонячного світла через свою професійну діяльність, і ті, хто має вроджену чутливість до сонячного світла, повинні дотримуватися особливої обережності. Якщо такого впливу неможливо уникнути, слід використовувати сонцезахисні засоби та захисний одяг на уражених ділянках шкіри.

Слід уникати накопичення лікарського засобу в складках шкіри або ділянках крил носа. Лосьйон АльтреноTM слід наносити подалі від слизових оболонок очей, рота та носа. При потраплянні лікарського засобу на ці ділянки ретельно промийте їх водою.

Цей лікарський засіб містить: 5 мг спирту бензилового в 1 г лосьйону (емульсії на шкірній). Спирт бензиловий може мати легку місцеву подразнювальну дію та спричинити алергічні реакції.

Бутилгідрокситолуол (Е 321) може спричиняти локальні шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит) чи подразнення очей та слизових оболонок.

Метилпарабен (Е 218), може спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільненого типу).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Попри те, що наявні дослідження не можуть остаточно встановити відсутність ризику, оприлюднені дані численних проспективних контрольованих обсерваційних досліджень щодо застосування топічних препаратів третиноїну під час вагітності не виявили зв'язку між топічним третиноїном та серйозними вродженими вадами або викиднем. Наявні дослідження мають методологічні обмеження, в тому числі невеликий обсяг вибірки та, в деяких випадках, відсутність фізикального огляду фахівцем із лікування вроджених вад розвитку. Існують опубліковані звіти про випадки впливу топічного третиноїну на немовлят протягом першого триместру, які описують серйозні вроджені вади, подібні тим, що спостерігаються в немовлят, які зазнали впливу пероральних ретиноїдів; однак не було виявлено жодної закономірності виникнення вад розвитку й не було встановлено причинно-наслідкового зв'язку в цих випадках. Значення цих спонтанних повідомлень стосовно ризику для плода невідоме.

Дослідження на тваринах із місцевим нанесенням третиноїну не виявило ніякої репродуктивної токсичності (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»), хоча дані літератури вказують на те, що високі дози третиноїну для місцевого застосування можуть бути фетотоксичними.

Лосьйон АльтреноTM протипоказаний до застосування (див. розділ «Протипоказання») в період вагітності або жінкам, які планують вагітність.

Якщо препарат застосовують у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла в період застосування цього лікарського засобу, лікування необхідно припинити.

Період годування груддю.

Не відомо, чи наявний третиноїн у грудному молоці після місцевого нанесення. Слід дотримуватися обережності при застосуванні лосьйону АльтреноTM жінкам, які годують груддю.

Необхідно враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері в АльтреноTM та будь-які потенційні негативні впливи АльтреноTM на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні.

Фертильність.

Див. розділ «Доклінічні дані з безпеки».

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

Лосьйон Альтрено™ не має або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування. Лосьйон Альтрено™ призначений лише для зовнішнього застосування. Наносити на ділянки шкіри, на яких з'являються акне, використовуючи достатньо лосьйону, аби злегка вкрити всю уражену ділянку. Нанесення надмірного об'єму лосьйону не забезпечить підвищення ефективності, але може збільшити ймовірність виникнення подразнення. Лосьйон (емульсію нашкірну) слід наносити кінчиками пальців, ватним або марлевым тампоном, уникаючи ділянки навколо очей, рота, крил носа та слизових оболонок. Пацієнти, які застосовують Альтрено™, можуть користуватися косметичними засобами, але ділянки для лікування слід ретельно очищувати перед нанесенням лікарського засобу. Слід уникати використання в'язучих косметичних засобів.

Дози. Дорослим та дітям віком від 9 років і старше лосьйон Альтрено™ слід наносити на ділянки шкіри, уражені акне, один раз на добу. Результати лікування можуть бути помітними через два тижні після його початку, але проводити його необхідно чотири або більше тижнів (до 12 тижнів), перш ніж спостерігатиметься стійкий позитивний ефект.

Діти.

Застосування лікарського засобу у дітей віком до 9 років протипоказане.

Передозування.

Лосьйон Альтрено™ призначений лише для зовнішнього застосування. При нанесенні зовеликої кількості лікарського засобу може виникнути виражене почервоніння, відлущування або дискомфорт. Пероральний прийом великих кількостей лікарського засобу може призвести до тих самих побічних реакцій, що й при надмірному пероральному застосуванні вітаміну А (наприклад, сухість шкіри, свербіж, артралгія, блювання, анорексія). Якщо лосьйон випадково проковтнули, та якщо це сталося нещодавно, слід вжити заходів, що сприяють швидкому спорожненню шлунка.

Побічні реакції.

Побічні реакції об'єднано в групи за класами систем і органів. У межах кожного класу систем і органів частоти визначаються як:

- дуже часті ($\geq 1/10$);
- часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- рідкісні (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);
- дуже рідкісні ($< 1/10\ 000$);
- частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

У клінічних дослідженнях лосьйону Альтрено™ більшість побічних реакцій було пов'язано з класом систем і органів «Шкіра та підшкірна клітковина». Більшість цих випадків (таких як еритема, печіння, поколювання, сухість та відлущування) були легкими за інтенсивністю,

виникали на початку лікування і загалом їхня кількість зменшувалася протягом періоду лікування.

Часті побічні реакції.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: еритема, почервоніння, відлущування, утворення лусок, ексfolіативний дерматит, сухість, свербіж, приливи жару, печіння, висипи, відчуття поколювання або біль.

Тимчасова гіпо- або гіперпігментація.

Частота побічних реакцій невідома.

Може виникнути справжня контактна алергія на третиноїн для зовнішнього застосування. Повідомлялося про підвищену сприйнятливість до сонячного світла або інших джерел УФ-В променів.

Термін придатності. 36 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 20 °C до 25 °C. Допустиме відхилення від 15 °C до 30 °C. Захищати від заморожування. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 45 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бауш Хелс Компаніс Інк.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
2150 Ст. Ельзар Булвар Вест Лаваль, Квебек, Канада H7L 4A8, Канада.

Дата останнього перегляду.

08.02.22
Згідно з узгодженням
Міжсесійсько-Р.С.
