

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АКНЕТІН®
(ACNETIN®)

Склад:

діюча речовина: ізотретиноїн;

1 капсула містить 8 мг або 16 мг ізотретиноїну;

допоміжні речовини: стеарилмакроголіглицериди, олія соєва рафінована, сорбітанолеат, желатин, титану діоксид (Е 171), оксид заліза червоний (Е 172) (для дозування 8 мг), індигокармін (Е 132) (для дозування 16 мг), оксид заліза жовтий (Е 172) (для дозування 16 мг).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 8 мг – желатинові капсули № 3 червоно-коричневого кольору.

Вміст капсул – воскоподібна паста помаранчевого кольору.

капсули по 16 мг – желатинові капсули № 1 з білим корпусом і зеленою кришечкою.

Вміст капсул – воскоподібна паста помаранчевого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для системного лікування акне. Код АТХ D10B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ізотретиноїн – стереоізомер транс-ретиноєвої кислоти (третиноїну). Точний механізм дії ізотретиноїну докладно щене визначено, проте встановлено, що поліпшення клінічної картини тяжких форм акнепов'язане зі зниженням активності сальних залоз і гістологічно підтвердженим зменшенням їх розмірів. Крім того, доведена протизапальна дія ізотретиноїну на шкіру.

Ефективність

Гіперкератоз клітин епітелію волосної 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. Акнетін® пригнічує проліферацію себоцитів та діє на акне, відновлюючи нормальний процес диференціювання клітин. Шкірне сало – це головний субстрат для росту *Propionibacterium acnes*, зменшення продукування шкірного сала пригнічує бактеріальну колонізацію протоки.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування ізотретиноїну у шлунково-кишковому тракті варіабельна і лінійно залежить від дози препарату в терапевтичному діапазоні дозування. Абсолютна біодоступність ізотретиноїну не була визначена, оскільки не існує лікарської форми препарату для внутрішньовенного застосування, але екстраполяція результатів дослідження на собаках дозволяє припустити дуже низьку і варіабельну системну біодоступність. Прийом ізотретиноїну з їжею збільшує його біодоступність вдвічі порівняно з прийомом натщесерце.

Розподіл

Ізотретиноїн майже повністю зв'язується з білками плазми крові (99,9 %), в основному з альбумінами. Об'єм розподілу ізотретиноїну в організмі людини невідомий, оскільки лікарської форми для внутрішньовенного введення не існує. Концентрації ізотретиноїну в епідермісі становлять лише половину таких в сироватці крові. Плазмові концентрації ізотретиноїну приблизно в 1,7 раза вищі за концентрації в цільній крові внаслідок поганого проникнення ізотретиноїну в еритроцити.

Метаболізм

Після перорального прийому у плазмі крові спостерігаються три основні метаболіти: 4-оксо-

ізотретиноїн, третиноїн (повністю транс-ретиноєва кислота) та 4-оксо-ретиноїн. Ці метаболіти продемонстрували біологічну активність декількох тестів *in vitro*. 4-оксо-ізотретиноїн, як показано в декількох клінічних дослідженнях, має значну долю у терапевтичній активності ізотретиноїну (пригнічення екскреції шкірного сала, незалежно від рівнів ізотретиноїну і третиноїну в плазмі крові). Основним метаболітом є 4-оксо-ізотретиноїн, плазмові концентрації якого в рівноважному стані у 2,5 рази вищі, ніж концентрації початкового препарату. Інші метаболіти, включаючи кон'югати глюкуроніду, другорядні.

Оскільки ізотретиноїн та третиноїн (повністю транс-ретиноєва кислота) зворотно перетворюються один в одного, метаболізм третиноїну пов'язаний з метаболізмом ізотретиноїну. Було встановлено, що 20-30 % дози ізотретиноїну метаболізується шляхом омеризації. 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 СУР. Очевидно, ні одна з ізоформ не відіграє домінуючу роль. Акнетін® та його метаболіти не мають суттєвого впливу на активність ферментів системи СУР.

Виведення

Після прийому внутрішньо радіоактивного міченого ізотретиноїну в сечі та калі виявляється приблизно однакова його кількість. Період напіввиведення термінальної фази для незміненого препарату при пероральному застосуванні у хворих з акне становить в середньому 19 годин. Період напіввиведення термінальної фази для 4-оксо-ізотретиноїну коливається від 7 до 39 годин.

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

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках

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

Ниркова недостатність суттєво не знижує плазмовий кліренс ізотретиноїну або 4-оксо-ізотретиноїну.

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.

Жінкам 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. У зв'язку з тим, що Акнетін® містить соєву олію, препарат протипоказаний для застосування пацієнтам з алергією до арахісу та сої.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Повідомлялося про випадки доброякісного підвищення внутрішньочерепного тиску (псевдопухлина мозку) при одночасному застосуванні ізотретиноїну з тетрациклінами. Тому одночасного застосування з тетрациклінами слід уникати (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Комбіноване застосування з місцевими кератолітичними або ексфолюативними препаратами для лікування акне протипоказано через можливе посилення місцевого подразнення (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

«Програма попередження вагітності»

Цей лікарський засіб є ТЕРАТОГЕННИМ

Акнетін® протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо тільки стан жінки не

відповідає всім нижче зазначеним критеріям:

- у неї діагностовано тяжку форму акне (вузликів 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 лікарю кожного місяця;
- вона у змозі дотримуватися надійних та безперервних засобів контрацепції протягом 1 місяця до початку лікування Акнетіном[®], 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;
- вона проінформована про небезпеку настання вагітності під час лікування Акнетіном[®] та розуміє необхідність негайно проконсультуватися разі підозри на вагітність;
- вона розуміє необхідність згідно проводити тест на вагітність до, під час та через 5 тижнів після лікування;
- вона підтверджує, що знає про небезпеку застосування ізотретиноїну та необхідність запобіжних заходів. Застосування протизаплідних засобів за вищевказаними рекомендаціями під час лікування ізотретиноїном необхідно рекомендувати навіть статевонеактивним жінкам, за винятком якщо лікар вважає, що є всі підстави, які свідчать про відсутність ризику завагітніти.

Лікар має бути впевненим, що:

- пацієнтка здатна розуміти і виконувати всі вище перераховані вимоги з попередження вагітності;
- пацієнтка розуміє вказані умови;
- пацієнтка дотримується щонайменше одного, а краще двох ефективних засобів контрацепції, включаючи бар'єрний метод, протягом 1 місяця до початку лікування Акнетіном[®], під час лікування та протягом місяця після закінчення лікування;
- отриманий негативний результат достовірного тесту на вагітність до початку прийому препарату, під час лікування і через 5 тижнів після закінчення терапії. Дати 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.

Мінімальною вимогою є застосування жінкам, які мають ризик завагітніти щонайменше 1 ефективного методу контрацепції. Краще використовувати два комплементарні методи контрацепції, включаючи бар'єрний метод. Контрацептивні методи слід продовжувати використовувати щонайменше ще 1 місяць після припинення лікування Акнетіном[®], навіть пацієнткам з аменореєю.

Тест на вагітність.

Відповідно до існуючої практики, тест на вагітність з мінімальною чутливістю 25 мМО/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 пацієнок з нерегулярним менструальним циклом час проведення тесту на вагітність залежить від статевої активності. Тест слід проводити через 3 тижні після незахищеного статевого акту. Лікар має проінформувати пацієнку про методи контрацепції.

Тест на вагітність слід проводити у день призначення Акнетіну[®] або за 3 дні до візиту пацієнтки до лікаря. Спеціалісту слід зареєструвати результат тестування. Препарат може бути призначений лише пацієнткам, які отримують ефективну контрацепцію не менше 1 місяця до початку лікування Акнетіном[®]. Тест повинен гарантувати, що пацієнтка невагітна на момент початку лікування ізотретиноїном.

Під час лікування

Пацієнтка повинна відвідувати лікаря кожні 28 днів. Необхідність щомісячного тестування на вагітність визначається відповідно місцевої практики та з урахуванням статевої активності та історії нещодавніх менструальних циклів (аномальні менструації, відсутність періодичності або аменорея). При наявності показань тест на вагітність проводити у день візиту або за 3 дні до візиту лікаря.

Завершення лікування

Через 5 тижнів після закінчення лікування проводити фінальний тест на виключення вагітності.

Фармацевт має переконатися, що рецепт на Акнетін® жінці репродуктивного віку виписали лише на 30 днів лікування, продовження лікування вимагає нового призначення препарату лікарем.

В ідеалі проведення тестування на вагітність, виписування рецепта та отримання препарату рекомендується проводити протягом одного дня. Видачу Акнетіну® в аптеці слід проводити лише протягом 7 днів з моменту виписки рецепта.

Пацієнтам чоловічої статі

Існуючі дані свідчать, що у жінок експозиція препарату, що надійшов із сім'ята сім'яної рідини чоловіків, які застосовували Акнетін®, недостатня для появи тератогенних ефектів Акнетіну®. Чоловікам слід виключити можливість застосування препарату іншим особам, особливо жінкам.

Додаткові застереження

Пацієнти повинні бути проінформовані ніколи не давати цей лікарський засіб іншим особам та повернути будь-які невикористані капсули їх лікарю після закінчення лікування.

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

Навчальні матеріали

Щоб допомогти лікарям, фармацевтам та хворим уникнути ризику впливу Акнетіну® на плід, компанія-виробник надає навчальні матеріали, направлені на попередження тератогенного впливу препарату, рекомендації щодо використання контрацепції до початку терапії та рекомендацій про необхідність тестування на вагітність.

Повну інформацію про тератогенний ризик і суворе дотримання заходів щодо попередження вагітності містить Програма попередження вагітності, яку необхідно надавати всім пацієнтам – як чоловікам, так і жінкам.

Психічні розлади

У хворих, які отримували Акнетін®, було описано депресію, депресію з агравацією, тривожність, схильність до агресивності, зміни настрою, психотичні симптоми та дуже рідко – суїцидальні думки, суїцидні спроби та суїцид (див. розділ «Побічні реакції»). 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 Акнетіну® може не призводити до зникнення симптомів та потребувати подальшого нагляду спеціалістів.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини

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

Слід запобігати інтенсивній експозиції сонячних або УФ-променів. При необхідності захисту від сонця слід використовувати високозахисні фактори зі світлофільтром щонайменше 15.

Не можна проводити глибоку хімічну дермабразію та лікування лазером на тлі лікування Акнетіном® і протягом 5-6 місяців після лікування, оскільки існує великий ризик появи гіпертрофічних шрамів атипових зонах та рідше – поява гіпер- і гіпопигментацій у ділянках лікування. Під час лікування Акнетіном® та протягом 6 місяців після лікування не можна проводити епіляцію за допомогою аплікацій воску через ризик відшарування епідермісу.

Одночасного застосування Акнетіну® з місцевими кератолітичними або ексfolіативними агентами для лікування акне слід уникати через можливість збільшення місцевого подразнення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які отримують Акнетіу®[®], рекомендується використовувати зволожувальні мазі або креми для тіла, бальзам для губ для зменшення сухості шкіри та губ на початку лікування.

У післяреєстраційному періоді застосування препарату зареєстровані випадки тяжких реакцій з боку шкіри (ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Оскільки ці випадки важко розрізнити з іншими шкірними реакціями, що можуть мати місце (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми цих захворювань та ретельно спостерігати за тяжкими шкірними реакціями. Якщо підозрюються тяжкі шкірні реакції, лікування ізотретиноїном слід відмінити.

Алергічні реакції

Рідко повідомлялося про анафілактичні реакції у деяких випадках – після попереднього місцевого застосування ретиноїдів. Про алергічні шкірні реакції повідомлялося часто. Повідомлялося про серйозні випадки алергічного васкуліту, часто з пурпурою (синці ті червоні плями), кінцівок та нешкірні прояви. Серйозні алергічні реакції вимагають переривання терапії та ретельного моніторингу.

Розлади органів зору

Сухість очей, помутніння рогівки, погіршення нічного зору та кератит зазвичай проходять після відміни препарату. При сухості слизової оболонки ока можна використовувати аплікації зволожувальної очної мазі або препарат штучної сльози. При непереносимості контактних лінз на час лікування слід використовувати окуляри.

У деяких хворих можливе зниження гостроти нічного зору, що інколи виникає раптово (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами»). При наявності скарг на зір таких хворих слід направити до офтальмолога та розглянути питання про відміну препарату.

Розлади кістково-м'язової системи та сполучної тканини

На тлі застосування Акнетіну®[®] можливий біль у м'язах та суглобах, збільшення креатинфосфокінази сироватки крові, особливо при інтенсивному фізичному навантаженні (див. розділ «Побічні реакції»). Через кілька років після застосування Акнетіну®[®] для лікування дискератозів при дуже високих дозах розвивалися кісткові зміни, в тому числі передчасне закриття епіфізарних зон росту, гіперостоз, кальцифікація в'язок та сухожилів. Рівні дози, тривалість лікування та загальна кумулятивна доза у цих пацієнтів загалом перевищували рекомендовані для лікування акне.

Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія

Описані випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії, деякі з яких були спричинені одночасним застосуванням з тетрациклінами (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ознаки і симптоми доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії включають головний біль, нудоту та блювання, порушення зору та набряк соска зорового нерва. Пацієнтам, у яких розвивається доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, слід негайно відмінити препарат.

Гепатобілярні розлади

Рекомендується контролювати печінкові ферменти до лікування, через 1 місяць після його початку, а потім – кожні 3 місяці, якщо немає клінічних показань для більш частого моніторингу. Відзначено тимчасове та зворотне підвищення печінкових трансаміназ, у більшості випадків – у межах норми, які поверталися до норми протягом лікування. Якщо рівень трансаміназ перевищує норму, необхідно зменшити дозу препарату або відмінити його.

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок або ниркова недостатність не впливають на фармакокінетику ізотретиноїну. Тому ізотретиноїн можуть приймати пацієнти з нирковою недостатністю. Однак рекомендовано починати з низької дози і титрувати її до максимальної переносимої дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Метаболізм ліпідів

Варто визначати рівень ліпідів сироватки натще (до лікування, через 1 місяць після початку, потім кожні 3 місяці, якщо немає клінічних показань для більш частого моніторингу). Зазвичай

підвищений рівень ліпідів сироватки крові нормалізується після зменшення дози або відміни препарату, а також при дотримуванні дієти. Застосування ізотретиноїну пов'язано з підвищенням рівнів тригліцеридів. Слід припинити прийом ізотретиноїну у випадку неконтрольованої гіперліпідемії або при симптомах панкреатиту.

Підвищення рівня тригліцеридів понад 800 мг/дл або 9 ммоль/л може супроводжуватися розвитком гострого панкреатиту, можливо, з летальним наслідком.

Гастроінтестинальні розлади

При лікуванні ізотретиноїном можливий розвиток запального захворювання кишечника (включаючи регіонарний ілеїт) у пацієнтів без попередньо існуючих захворювань кишечника. Пацієнтам з тяжкою (геморагічною) діареєю необхідно негайно відмінити препарат.

Групи підвищеного ризику

Пацієнтам з цукровим діабетом, ожирінням, алкоголізмом або порушеннями жирового обміну під час лікування ізотретиноїном може знадобитися більш частий контроль рівня глюкози в сироватці крові та/або ліпідів. Повідомлялося про підвищення цукру крові натщесерце і діагностику нових випадків цукрового діабету під час лікування ізотретиноїном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність є абсолютним протипоказанням для застосування Акнетіну® (див. розділ «Протипоказання»). Якщо вагітність виникає у той період, коли жінка приймає Акнетін®, незважаючи на застережні заходи, або протягом місяця після закінчення терапії, існує дуже велика небезпека народження дитини з тяжкими та серйозними вадами розвитку.

Вади розвитку плода, пов'язані з дією ізотретиноїну, включають порушення з боку центральної нервової системи (гідроцефалія, вади/аномалії розвитку мозочка, мікроцефалія), вади розвитку обличчя, вовча паша, аномалії зовнішнього вуха (відсутність зовнішнього вуха, малий або відсутній зовнішній слуховий прохід), вади розвитку очей (мікрофтальмія), аномалії серця і судин (конотрункальні вади серця, так як тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин, дефект перегородок), аномалії тимуса і паразитовидних залоз. Крім того, збільшується ризик мимовільних викиднів.

При виникненні вагітності у жінки, яка проходить лікування ізотретиноїном, терапію слід припинити і звернутися до лікаря, який спеціалізується і має досвід у сфері тератології для оцінки стану і консультації.

Годування груддю.

Завдяки високій ліпофільності ізотретиноїну існує велика можливість того, що він проникає у грудне молоко. Через можливі побічні ефекти у дитини, пов'язані з дією препарату через материнське молоко, застосування ізотретиноїну протипоказане жінкам у період годування груддю.

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

Протягом лікування та у рідкісних випадках – після нього у деяких пацієнтів спостерігалось зниження гостроти сутінкового зору (див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування»). Оскільки у деяких осіб маніфестація цих явищ була раптовою, пацієнтам слід повідомити про можливість виникнення даної проблеми та попередити про необхідність бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Дуже рідко повідомлялося про випадки сонливості, запаморочення, порушення зору. Пацієнтів слід попередити, що при виникненні вказаних симптомів їм не слід керувати автотранспортом, працювати з механізмами або брати участь у будь-якій іншій діяльності, яка може наражати їх або оточуючих на небезпеку.

Спосіб застосування та дози.

Акнетін® призначати дорослим та дітям віком від 12 років, починаючи з дози 0,4 мг/кг на добу. Капсули потрібно приймати під час їди 1 або по 2 рази на добу.

У випадку пропуску прийому встановленої дози препарату не рекомендується приймати подвійну дозу препарату!

Терапевтична відповідь на Акнетін®[®], а також небажані ефекти дозозалежні і мають різний ступінь вираженості. Це вимагає індивідуальної корекції дози у ході лікування. Для більшості пацієнтів доза становить від 0,4 до 0,8 мг/кг на добу.

Нерідко на початку лікування відзначається короткочасне загострення захворювання. Ефективність лікування і побічні дії у різних хворих відрізняються, тому через 4 тижні терапії слід індивідуально підібрати дозу дорослим від 0,1 до 1 мг/кг на добу. Максимальну добову дозу 1 мг/кг можна призначати лише протягом обмеженого часу.

Зазвичай курс лікування триває від 16 до 24 тижнів. При оцінці результатів терапії необхідно пам'ятати, що нерідко дія препарату триває і після відміни лікування. У зв'язку з цим повторний курс слід призначати не раніше, ніж через 8 тижнів.

Для більшості пацієнтів, щоб позбутися акне, достатньо лише одного курсу лікування. У випадку підтвердження рецидиву можна запропонувати повторний курс ізотретиноїну. Дозу для повторного лікування слід призначати відповідно до вищенаведених рекомендацій.

Для пацієнтів, які погано переносять рекомендовані дози, можна продовжувати лікування у меншій дозі, що повинно супроводжуватися збільшенням тривалості лікування і може відповідно спричинити збільшення ризику рецидиву. Для таких пацієнтів потрібно продовжити курс лікування із призначенням максимально прийнятної дози.

Діти.

Препарат не рекомендується приймати дітям віком до 12 років, оскільки безпека та ефективність застосування в цій віковій групі не досліджені.

Передозування.

Ізотретиноїн є похідним вітаміну А. Хоча гостра токсичність ізотретиноїну є низькою, у випадку ненавмисного передозування можуть з'явитися ознаки гіпервітамінозу А. Прояви гострої токсичності вітаміну А включають тяжкий головний біль, нудоту або блювання, сонливість, подразливість, свербіж. Симптоми випадкового та навмисного передозування, напевне, є однаковими. Ці симптоми є зворотними та зникають без необхідності лікування.

Побічні реакції.

Деякі побічні ефекти ізотретиноїну залежать від дози. Зазвичай побічні реакції мають зворотний характер після корегування дози або відміни препарату, але деякі можуть зберігатися після припинення лікування. Симптомами, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні ізотретиноїну, є сухість шкіри, слизових оболонок, тому числі губ (хейліт), носової порожнини (кровотечі зноса), очей (кон'юнктивіт).

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 ($\leq 1/10000$).

Інфекції: дуже рідко поширені – грампозитивні бактеріальні інфекції шкіри та слизових оболонок.

Розлади системи крові та лімфатичної системи: дуже поширені – анемія, прискорення ШОЕ, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; поширені – нейтропенія; дуже рідко поширені – лімфаденопатія.

Розлади імунної системи: рідко поширені – алергічні реакції з боку шкіри, анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості.

Розлади обміну речовин, метаболізму: дуже рідко поширені – цукровий діабет, гіперурикемія.

Психічні розлади: рідко поширені – депресія, посилення депресії, схильність до агресії, тривожність, зміни настрою; дуже рідко поширені – порушення поведінки, психотичні розлади, спроби самогубства, самогубство.

Розлади нервової системи: поширені – головний біль; дуже рідко поширені – доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, судоми, сонливість, запаморочення.

Розлади з боку органів зору: дуже поширені – блефарит, кон'юнктивіт, сухість очей,

подрознення очей; дуже рідко поширені – нечіткість зору, катаракта, порушення кольоросприйняття, непереносимість контактних лінз, помутніння рогівки, зниження гостроти сутінкового зору, кератит, набряк соска зорового нерва (як прояв доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії), фотофобія, порушення зору.

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

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

Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння: поширені – носові кровотечі, сухість носі, назофарингіт; дуже рідко поширені – бронхоспазм (особливо у пацієнтів з астмою), дисфонія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: дуже рідко поширені – коліт, ілеїт, сухість горлі, шлунково-кишкові кровотечі, геморагічна діарея, запальні захворювання шлунку, нудота, панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже поширені – хейліт, дерматит, сухість шкіри, локалізоване злущення, свербіж, еритематозне висипання, травматичність шкіри (ризик ушкоджень при терті); рідко поширені – алопеція; дуже рідко поширені – фульмінантні форми акне, загострення акне (гіперемія акне), еритема (обличчя), екзантема, розлади з боку волосся, гірсутизм, оніходистрофія, пароніхій, фотосенсибілізація, піогенна гранульома, гіперпігментація шкіри, підвищена пітливість; частота невідома* – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Розлади з боку кісток, м'язів та сполучної тканини: дуже поширені – артралгія, міалгія, біль у спині (особливо у дітей та підлітків); дуже рідко поширені – артрит, кальциноз (кальцифікація зв'язок сухожилів), передчасне закриття зон росту епіфізів, екзостоз, гіперостоз, зменшення щільності кісткової тканини, тендиніти.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко поширені – гломерулонефрит.

Загальні розлади: дуже рідко поширені – грануляція тканини (підвищене формування), підвищена втомлюваність.

Лабораторні показники: дуже поширені – гіпертригліцеридемія, зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності; поширені – гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гематурія, протеїнурія; дуже рідко поширені – підвищення і КФК в крові.

*- частота не може бути оцінена на основі наявних даних.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

С.М.Б. Технолоджи СА.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рю ду Парк Ендастріель 39, Б - 6900 Марш-ен-Фамен, Бельгія.

Заявник.

«Ядран» Галенська Лабораторія д.д.

Місцезнаходження заявника.

Свільно 20, 51000 Ріска, Хорватія