Rx

BOMITIS

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

◆ THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang mềm chứa:
Thành phần hoạt chất:
Isotretinoin ..... 20 mg
Thành phần tá dược:
Dầu bắp, dầu lecithin, dầu cọ, sáp ong trắng, gelatin, glycerin đậm đặc, D-sorbitol 70%, ethyl vanillin, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng, titan dioxyd, nước tinh khiết.

◆ DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang mềm hình oval, vỏ nang một nửa màu nâu, một nửa màu trắng, bên trong có chứa dịch thuốc màu vàng.

◆ CHỈ ĐỊNH

Isotretinoin được chỉ định điều trị mụn trứng cá dạng nặng (như mụn trứng cá nang sần, mụn bọc hoặc mụn trứng cá có nguy cơ để lại sẹo) không đáp ứng với liệu pháp điều trị thông thường đúng chuẩn kết hợp với thuốc thoa tại chỗ.

◆ CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Isotretinoin chỉ được kê đơn bởi hoặc dưới sự giám sát của bác sĩ trong việc sử dụng retinoid toàn thân để điều trị mụn trứng cá dạng nặng và có hiểu biết đầy đủ về các nguy cơ khi điều trị bằng isotretinoin và các yêu cầu về giám sát.
Nên uống thuốc 1 đến 2 lần mỗi ngày trong bữa ăn.
Người lớn bao gồm cả thanh thiếu niên và người già
Nên bắt đầu dùng isotretinoin với liều 0,5 mg/kg mỗi ngày. Đáp ứng điều trị và một vài tác dụng bất lợi thường phụ thuộc liều dùng và có sự khác nhau giữa các bệnh nhân. Trong quá trình điều trị, cần phải điều chỉnh liều dùng theo từng bệnh nhân. Đối với hầu hết người bệnh, khoảng liều điều trị là 0,5- 1,0 mg/kg/ngày.
Mức độ thuyên giảm và tỷ lệ tái phát bệnh thường liên quan chặt chẽ đến tổng lượng thuốc đã dùng hơn là liên quan đến thời gian điều trị hay liều dùng hàng ngày. Khi dùng liều tích lũy tối 120 - 150 mg/kg, không thu thêm được lợi ích đáng kể nào. Thời gian điều trị tùy thuộc vào liều sử dụng hàng ngày. Mỗi đợt điều trị kéo dài 16 - 24 tuần thường đủ làm thuyên giảm các triệu chứng bệnh.
Ở đa số bệnh nhân, mụn trứng cá sẽ hoàn toàn mất đi sau một đợt điều trị. Trong trường hợp tái phát cần tiến hành thêm một đợt điều trị nữa, có thể dùng liều hàng ngày và liều dùng tích lũy giống như ở đợt điều trị trước. Do tình trạng bệnh vẫn có thể được cải thiện đến 8 tuần sau khi ngừng điều trị, không nên tiến hành đợt điều trị tiếp theo trước thời gian này.
Bệnh nhân suy thận nặng
Bệnh nhân suy thận nặng nên bắt đầu với liều thấp hơn (khoảng hàn 10 mg/ngày). Sau đó tăng liều lên 1mg/kg/ngày hoặc đến khi bệnh nhân đạt được liều dung nạp tối đa.
Trẻ em
Isotretinoin không được chỉ định điều trị mụn trứng cá trước tuổi dậy thì và không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi.
Bệnh nhân không dung nạp
Đối với bệnh nhân không dung nạp với liều đề nghị, có thể tiếp tục điều trị bằng liều thấp hơn nhưng thời gian điều trị kéo dài hơn và nguy cơ tái phát cao hơn. Để đạt được hiệu quả điều trị tối đa ở những bệnh nhân này, nên tiếp tục dùng liều dung nạp cao nhất.

◆ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Isotretinoin chống chỉ định cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ cho con bú.
Isotretinoin chống chỉ định cho phụ nữ có khả năng mang thai.
Isotretinoin cũng chống chỉ định cho bệnh nhân quá mẫn với isotretinoin hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Isotretinoin cũng chống chỉ định cho bệnh nhân:
- Suy gan.
- Tăng lipid máu quá mức.
- Dùng quá liều vitamin A.
- Dùng đồng thời với tetracyclin.

◆ CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mang thai
Khả năng gây quái thai của isotretinoin rất cao. Vì vậy, không được dùng isotretinoin cho phụ nữ có thai hoặc có thể có thai khi đang điều trị. Mặc dù không phải tất cả bào thai tiếp xúc với isotretinoin đều bị dị dạng, nhưng có nguy cơ dị dạng thai nhi rất cao nếu phụ nữ mang thai dùng isotretinoin với bất cứ hàm lượng nào ngay cả trong thời gian ngắn.
Cần kiểm tra để đảm bảo rằng bệnh nhân không có thai khi bắt đầu điều trị với isotretinoin.
Các biện pháp tránh thai nên tiếp tục được thực hiện thêm ít nhất một tháng sau khi ngưng điều trị bằng isotretinoin, thậm chí bệnh nhân vô kinh cũng cần thực hiện.
Năm tuần sau khi ngưng điều trị, bệnh nhân nên thử thai lại lần cuối để đảm bảo không có thai.
Bệnh nhân không nên hiến máu khi đang điều trị và trong vòng một tháng sau khi ngưng điều trị vì nguy cơ ảnh hưởng đến thai nhi nếu người nhận máu đang mang thai.
Thuốc này nên được kê toa bởi thầy thuốc có khả năng chẩn đoán và điều trị những trường hợp mụn trứng cá nang sần nặng khó chữa và có kinh nghiệm trong việc dùng retinoid toàn thân, và hiểu được nguy cơ gây quái thai nếu dùng thuốc này trong thời gian mang thai.
Rối loạn tâm thần
Đã có báo cáo trầm cảm, trầm cảm nghiêm trọng, lo lắng, hung hăng, thay đổi sắc khí, triệu chứng tâm thần và rất hiếm khi bệnh nhân có ý định tự tử, có gắng tự tử và tự tử ở bệnh nhân điều trị bằng isotretinoin. Cần thực hiện chăm sóc đặt biệt ở những bệnh nhân có tiền sử bị trầm cảm; nên theo dõi các dấu hiệu trầm cảm ở tất cả bệnh nhân và áp dụng phương pháp điều trị thích hợp khi cần.
Rối loạn da và mô dưới da
Đợt bùng phát mụn trứng cá cấp tính thỉnh thoảng xảy ra trong giai đoạn đầu điều trị, nhưng sẽ giảm dần khi tiếp tục điều trị, thường là trong vòng 7-10 ngày và không cần điều chỉnh liều.
Nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hay tia UV. Nếu cần thiết, sử dụng sản phẩm chống nắng có chỉ số SPF cao từ 15 trở lên.
Điều trị mài mòn da bằng hóa chất và điều trị laser trên da nên tránh ở bệnh nhân sử dụng thuốc isotretinoin trong vòng 5-6 tháng sau khi kết thúc việc điều trị vì nguy cơ gây sẹo phì đại. Tẩy lông bằng sáp cũng nên tránh ít nhất 6 tháng sau điều trị vì nguy cơ gây bong tróc biểu bì.
Tránh sử dụng isotretinoin đồng thời với các thuốc tiêu sừng hoặc các thuốc trị mụn bôi ngoài da vì có thể làm tăng kích ứng tại chỗ.
Bệnh nhân nên dùng kem hoặc thuốc mỡ giữ ẩm da và son dưỡng môi dưỡng môi khi bắt đầu điều trị vì isotretinoin có thể gây khô da và môi.
Đã có các báo cáo hầu mãi về phản ứng nghiêm trong trên da như hồng ban đa dạng (EM), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu mô nhiễm độc (TEN) khi sử dụng isotretinoin. Nếu nghi ngờ xảy ra một trong những phản ứng trên, nên ngưng dùng thuốc.
Rối loạn mắt
Khô mắt, mờ giác mạc, giảm thị lực ban đêm và viêm giác mạc thường hết sau khi ngưng điều trị. Có thể hỗ trợ làm giảm triệu chứng khô mắt bằng thuốc mỡ bôi trơn mắt hoặc nước mắt nhân tạo. Bệnh nhân nên đeo kính trong thời gian điều trị nếu không dung nạp kính áp tròng.
Giảm thị lực ban đêm cũng đã được báo cáo và tình trạng này thường xảy ra đột ngột ở một vài bệnh nhân. Ngưng dùng thuốc nếu cần thiết.
Rối loạn cơ - xương và mô liên kết
Đau cơ, đau khớp và tăng nồng độ creatine phosphokinase huyết thanh đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng isotretinoin, đặc biệt ở những người hoạt động thể lực nặng.
Thay đổi xương gồm đóng dầu xương sớm, chứng dày xương, vôi hóa gân và dây chằng đã xảy ra sau vài năm dùng liều rất cao điều trị rối loạn keratin hóa. Liều dùng, thời gian điều trị và tổng liều tích lũy ở những bệnh nhân này thường vượt xa liều khuyến cáo điều trị mụn trứng cá.
Tăng áp lực nội sọ lành tính
Đã có các trường hợp tăng áp lực nội sọ lành tính được báo cáo, một số trong đó có liên quan đến dùng thuốc đồng thời tetracyclin. Các dấu hiệu và triệu chứng tăng áp lực nội sọ lành tính gồm đau đầu, buồn nôn và nôn, rối loạn thị giác và phù gai thị. Khi bệnh nhân có biểu hiện tăng áp lực nội sọ lành tính nên ngưng thuốc ngay lập tức.
Rối loạn gan mật
Cần kiểm tra men gan trước khi điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị và tiếp tục mỗi 3 tháng trừ khi có chỉ định theo dõi thường xuyên hơn. Đã có báo cáo tăng men gan transaminase thoáng qua và khi có chỉ định theo dõi thường xuyên hơn. Đã có báo cáo tăng men gan transaminase thoáng qua và khi có hồi phục. Đa số các trường hợp này nằm trong giới hạn bình thường và các chỉ số trở về mức ban đầu trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, trong trường hợp nồng độ transaminase tăng cao kéo dài, nên xem xét giảm liều hoặc ngưng thuốc.
Suy thận
Suy thận không làm ảnh hưởng đến dược động học của isotretinoin. Vì vậy, isotretinoin có thể dùng cho bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, những bệnh nhân này nên bắt đầu với liều thấp và tăng dần đến liều dung nạp tối đa.
Rối loạn chuyển hóa lipid
Lipid huyết thanh (giá trị lúc đói) nên được kiểm tra trước khi điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị, và sau đó là 3 tháng một lần, trừ khi có chỉ định theo dõi thường xuyên hơn. Nồng độ lipid huyết thanh cao thông thường sẽ trở lại mức bình thường khi giảm liều hoặc ngưng điều trị và cũng có thể có chế độ ăn uống phù hợp.
Isotretinoin có liên quan đến việc tăng nồng độ triglycerid huyết thanh. Nếu nồng độ triglycerid huyết thanh tăng quá mức không thể kiểm soát hoặc xảy ra các triệu chứng viêm tụy, nên ngưng thuốc. Nồng độ vượt quá 800 mg/dL hoặc 9 mmol/L đôi khi kết hợp với viêm tụy cấp tính có thể gây tử vong.
Rối loạn tiêu hóa
Isotretinoin có liên quan đến bệnh viêm đường ruột (bao gồm cả viêm hồi tràng) ở những bệnh nhân không có tiền sử rối loạn đường ruột. Bệnh nhân bị tiêu chảy nghiêm trọng (có xuất huyết) nên ngưng thuốc ngay lập tức.
Phản ứng dị ứng
Phản ứng quá mẫn đã gặp tuy hiếm ở vài bệnh nhân sau khi tiếp xúc với retinoid tại chỗ trước. Ít gặp dị ứng da. Đã báo cáo có các trường hợp viêm mạch dị ứng nặng thường là ban xuất huyết (vết bầm và đốm đỏ) ở các chi, cũng có thể toàn thân ban đỏ. Khi xảy ra các phản ứng dị ứng nghiêm trọng, phải ngưng thuốc và theo dõi cẩn thận.
Không dung nạp fructose
Thuốc có chứa sorbitol. Không dùng thuốc cho những bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose.
Bệnh nhân có nguy cơ cao
Ở những bệnh nhân đái tháo đường, béo phì, nghiện rượu hoặc rối loạn chuyển hóa lipid khi điều trị bằng isotretinoin, cần kiểm tra thường xuyên nồng độ lipid huyết thanh và/ hoặc glucose máu. Đã có báo cáo tăng đường huyết lúc đói và vài trường hợp đái tháo đường mới được chuẩn đoán khi điều trị bằng isotretinoin.

◆ SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai:
Isotretinoin chống chỉ định đối với phụ nữ có thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian điều trị và kéo dài thêm 1 tháng sau khi điều trị bằng isotretinoin. Nếu có thai khi đang điều trị hoặc trong vòng 1 tháng sau khi điều trị, nguy cơ dị tật nghiêm trọng ở thai nhi là rất lớn.
Nếu có thai khi đang điều trị bằng isotretinoin, việc điều trị phải dừng lại và bệnh nhân cần phải được tư vấn bởi một bác sĩ chuyên hoặc giàu kinh nghiệm về nguy cơ dị tật thai nhi.
Thời kỳ cho con bú:
Isotretinoin dễ bài tiết qua sữa mẹ do tính ưa lipid. Không dùng isotretinoin cho phụ nữ đang cho con bú, vì khả năng xảy ra những tác dụng không mong muốn cho trẻ.
Khả năng sinh sản
Ở liều điều trị, isotretinoin không làm ảnh hưởng đến số lượng, khả năng di chuyển và hình dạng của tinh trùng và không gây hại đến việc hình thành và phát triển phôi từ tinh trùng của những người đàn ông uống thuốc này.

◆ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Isotretinoin có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một số trường hợp bị giảm thị lực ban đêm trong thời gian điều trị với isotretinoin và tình trạng này hiếm khi kéo dài sau khi ngưng thuốc. Ở một vài bệnh nhân, giảm thị lực ban đêm khởi phát đột ngột, vì vậy bệnh nhân nên được biết tình trạng này và được cảnh báo phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.
Buồn ngủ, chóng mặt và rối loạn thị giác rất hiếm khi xảy ra. Tuy nhiên bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

◆ TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tránh dùng đồng thời isotretinoin và vitamin A do có thể dẫn đến tình trạng như dùng vitamin A quá liều.
Một số trường hợp tăng áp lực nội sọ lành tính khi dùng đồng thời isotretinoin và tetracyclin được báo cáo, vì vậy tránh dùng đồng thời 2 thuốc này.
Tránh dùng đồng thời isotretinoin với thuốc tiêu sừng hoặc các thuốc trị mụn bôi ngoài da vì có thể làm kích ứng tại chỗ.

◆ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi điều trị với isotretinoin là các triệu chứng: Khô da, khô niêm mạc chẳng hạn như môi (viêm môi), niêm mạc mũi (chảy máu cam) và mắt (viêm kết mạc). Một số các tác dụng ngoại ý khi sử dụng isotretinoin có liên quan đến liều sử dụng. Các tác dụng ngoại ý thường hồi phục sau khi thay đổi liều dùng hoặc ngưng điều trị, tuy nhiên một số có thể tồn tại sau khi ngưng thuốc.
Rất thường gặp (≥1/10)
Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu, tăng tốc độ lắng hồng cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu.
Mắt: Viêm bờ mi, viêm kết mạc, khô mắt, ngứa mắt.
Gan mật: Tăng transaminase.
Da và mô dưới da: Viêm môi, viêm da, khô da, bong tróc da, ngứa, ban đỏ, mỏng da (dễ trầy xước).
Cơ-xương và mô liên kết: Đau khớp, đau cơ, đau lưng (đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên).
Xét nghiệm: Tăng triglycerid máu, giảm lipoprotein tỷ trọng cao.
Thường gặp (≥1/100, <1/10)
Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính.
Thần kinh: Nhức đầu.
Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam, khô mũi, viêm mũi họng.
Xét nghiệm: Tăng cholesterol, tăng đường huyết, tiểu ra máu, protein niệu.
Hiếm gặp (≥1/10000, <1/1000)
Hệ miễn dịch: Dị ứng da, phản ứng phản vệ, quá mẫn.
Tâm thần: Trầm cảm, trầm cảm nặng, có xu hướng bạo lực, lo âu, không làm chủ được cảm xúc.
Da và mô dưới da: Rụng tóc.
Rất hiếm gặp (≤1/10000)
Nhiễm khuẩn: Nhiễm vi khuẩn Gram dương (niêm mạc).
Máu và hệ bạch huyết: Nổi hạch.
Chuyển hóa và dinh dưỡng: Bệnh đái tháo đường, tăng acid uric máu.
Tâm thần: Hành vi bất thường, rối loạn tâm thần, có ý định tự tử, có gắng tự tử, tự tử.
Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính, co giật, buồn ngủ, chóng mặt.
Mắt: Mờ mắt, đục thủy tinh thể, mù màu (rối loạn sắc giác), không dung nạp kính áp tròng, mờ giác mạc, giảm thị lực ban đêm, viêm giác mạc, phù gai thị (như dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ lành tính), sợ ánh sáng, loạn thị.
Tai và mê đạo tai: Suy giảm thính giác.
Mạch máu: Viêm mạch (như u hạt Wegener, viêm mạch dị ứng).
Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Co thắt phế quản (đặc biệt ở bệnh nhân hen suyễn), khàn giọng.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm hồi tràng, khô họng, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy ra máu và viêm ruột, buồn nôn, viêm tụy.
Gan mật: Viêm gan.
Da và mô dưới da: Mụn trứng cá nang sần rất nặng, bùng phát mụn trứng cá, ban đỏ (mặt), chứng phát ban, bệnh về tóc, rậm lông, loạn dưỡng móng tay, nhiễm trùng quanh móng, nhạy cảm với ánh sáng, u hạt sinh mủ, tăng sắc tố da, tăng tiết mồ hôi.
Cơ-xương và mô liên kết: Viêm khớp, chứng ngấm vôi (vôi hóa gân và dây chằng), đóng sớm đầu xương, chứng dày xương, giảm mật độ xương, viêm gân, tiêu cơ vân.
Thận và tiết niệu: Viêm cầu thận.
Rối loạn chung và do đường dùng: Tăng hình thành mô hạt, khó chịu.
Xét nghiệm: Tăng creatine phosphokinase.
Tần suất chưa rõ (không thể ước tính tần suất từ các dữ liệu sẵn có)
Da và mô dưới da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

◆ QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Isotretinoin là một dẫn xuất của vitamin A. Mặc dù độc tính cấp của isotretinoin thấp, nhưng có thể xuất hiện các dấu hiệu sử dụng vitamin A quá liều (trong vài trường hợp quá liều) do vô tình. Ngộ độc cấp vitamin A gồm: Nhức đầu dữ dội, buồn nôn hoặc nôn, buồn ngủ, kích ứng hoặc ngứa. Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều isotretinoin do vô tình hay có ý có thể tương tự quá liều vitamin A.
Các triệu chứng này sẽ giảm dần và hồi phục mà không cần điều trị.
Dùng isotretinoin, quá liều hoặc liều bình thường, đều gây nguy hại cho phụ nữ mang thai, vì thuốc có thể gây quái thai hoặc sẩy thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dùng quá liều isotretinoin không được mang thai khoảng 1 tháng sau khi dùng thuốc quá liều (phải dùng 2 phương pháp ngừa thai hiệu quả). Bệnh nhân nam dùng quá liều isotretinoin phải sử dụng bao cao su hoặc tránh quan hệ tình dục với người phụ nữ đang mang thai hoặc có thể mang thai khoảng 1 tháng, vì nồng độ isotretinoin trong tinh dịch cao. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân dùng isotretinoin quá liều không nên hiến máu khoảng ít nhất 30 ngày.

◆ ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chế phẩm trị mụn trứng cá dùng đường toàn thân.
MÃ ATC: D10B A01
Cơ chế tác dụng
Isotretinoin là một đồng phân lập thể all-trans retinoic acid (tretinoin). Cơ chế tác dụng chính xác của isotretinoin chưa được biết rõ, nhưng đã xác định cải thiện làm sàng mụn trứng cá dạng nặng do ức chế hoạt động của tuyến bã nhờn và làm giảm kích thước tuyến bã nhờn- được chứng minh về mô học. Ngoài ra, isotretinoin đã được chứng minh có tác dụng kháng viêm da.
Hiệu lực
Sừng hóa quá mức lớp biểu bì lỗ chân lông dẫn đến rơi các lớp sừng (comeocytes) vào trong các lỗ chân lông và bị giữ lại trong đó do keratin và bã nhờn dư thừa. Tiếp theo là hình thành nhân mụn và cuối cùng là các tổn thương viêm. Isotretinoin ức chế sự phát triển tế bào tuyến bã và có tác dụng lên mụn trứng cá bằng cách tái lập chương trình biệt hóa theo trật tự. Bã nhờn là chất nền chính cho sự phát triển của vi khuẩn gây mụn *Propionibacterium acnes*, giảm tiết bã nhờn hạn chế vi khuẩn xâm nhập vào lỗ chân lông.

◆ ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu
Sự hấp thu isotretinoin qua đường tiêu hóa thay đổi và tuyến tính theo liều dùng vượt quá nồng độ thuốc điều trị. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định, vì isotretinoin không dùng như là một chế phẩm tiêm tĩnh mạch cho người, nhưng ngoại suy từ các nghiên cứu trên chó cho thấy sinh khả dụng toàn thân khá thấp và thay đổi. Khi sử dụng isotretinoin với thực phẩm, sinh khả dụng sẽ tăng gấp đôi so với khi đói.
Phân bố
Isotretinoin gắn kết nhiều với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (99,9%). Thể tích phân bố chưa được xác định vì isotretinoin không được dùng như là một chế phẩm tiêm tĩnh mạch cho người. Ở người, có rất ít thông tin về phân bố isotretinoin vào mô. Nồng độ isotretinoin huyết tương gấp đôi nồng độ trong lớp biểu bì. Nồng độ isotretinoin huyết tương gấp khoảng 1,7 lần so với nồng độ trong máu đo isotretinoin xâm nhập vào hồng cầu thấp.
Chuyển hoá
Sau khi uống isotretinoin, ba chất chuyển hóa chính đã được xác định có trong huyết tương: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin (all-trans retinoic acid), và 4-oxo-tretinoin. Những chất chuyển hóa này đã cho thấy hoạt tính sinh học trong một số thử nghiệm *in vitro*. 4-oxo-isotretinoin trong một nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy góp phần đáng kể cho tác dụng của isotretinoin (giảm tiết bã nhờn dù không ảnh hưởng đến nồng độ isotretinoin và tretinoin trong huyết tương). Các chất chuyển hóa phụ khác bao gồm dạng kết hợp với glucuronid. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính, 4-oxo-isotretinoin, đạt trạng thái ổn định cao gấp 2,5 lần so với hợp chất gốc.
Isotretinoin và tretinoin (all-trans retinoic acid) được chuyển hóa thuận nghịch, và do đó chuyển hóa tretinoin gắn liền với chuyển hóa isotretinoin. Ước tính 20-30% liều isotretinoin được chuyển hóa bằng đồng phân hóa.
Tuần hoàn gan ruột giữ vai trò quan trọng đối với dược động học isotretinoin ở người. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh một số enzym CYP có liên quan đến sự chuyển hóa isotretinoin thành 4-oxo-isotretinoin và tretinoin. Dường như không có isoform riêng lẻ nào có vai trò nổi bật. Isotretinoin và các chất chuyển hóa của nó không ảnh hưởng đáng kể đến hoạt động của CYP.
Thải trừ
Sau khi uống isotretinoin đánh dấu phóng xạ, tỷ lệ xấp xỉ ban đầu được tìm thấy trong nước tiểu và phân. Sau khi uống, thời gian bán thải của thuốc dưới dạng không đổi ở bệnh nhân có mụn trứng cá trung bình là 19 giờ. Thời gian bán thải của 4-oxo-isotretinoin dài hơn, trung bình là 29 giờ.
Isotretinoin là một retinoid sinh lý và nồng độ retinoid nội sinh đạt trong khoảng hai tuần sau khi kết thúc việc điều trị.
Đối tượng đặc biệt
Vì isotretinoin chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nên thông tin động học của isotretinoin còn giới hạn ở nhóm bệnh nhân này. Suy thận không làm giảm đáng kể độ thanh thải của isotretinoin hoặc 4-oxo-isotretinoin.

◆ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ, vỉ 10 viên nang mềm.

◆ ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Trong hộp kín, nơi khô mát, dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
CÔNG TY TNHH PHIL INTER PHARMA
Số 20, đại lộ Hữu Nghị, KCN Việt Nam - Singapore, Thuận An, Bình Dương

Rx

BOMITIS®

Keep out of reach of children.
Read insert paper carefully before use.
This drug is only used under physician's prescription.

◆ **COMPOSITION**
Each soft capsule contains:
Active ingredient:
Isotretinoin ..... 20 mg
Inactive ingredients:
Corn oil, lecithin oil, palm oil, white beeswax, gelatin, concentrated glycerin, D-sorbitol 70%, ethyl vanillin, red ferric oxide, black ferric oxide, yellow ferric oxide, titanium dioxide, purified water.
◆ **PHARMACEUTICAL FORM**
Yellow substance in oval soft capsule with one side of cap. is brown and other side is white.
◆ **INDICATIONS**
Isotretinoin is used for the treatment of severe forms of acne (such as nodular or conglobate acne or acne at risk of permanent scarring), resistant to adequate courses of standard therapy with systemic antibacterials and topical therapy.
◆ **DOSAGE AND ADMINISTRATION**
Isotretinoin should only be prescribed by or under the supervision of physicians with expertise in the use of systemic retinoids for the treatment of severe acne and a full understanding of the risks of isotretinoin therapy and monitoring requirements.
The capsules should be taken with food once or twice daily.
Adults including adolescents and the elderly:
Isotretinoin therapy should be started at a dose of 0.5 mg/kg daily. The therapeutic response to isotretinoin and some of the adverse effects are dose-related and vary between patients. This necessitates individual dosage adjustment during therapy. For most patients, the dose ranges from 0.5 -1.0 mg/kg per day.
Long-term remission and relapse rates are more closely related to the total dose administered than to either duration of treatment or daily dose. It has been shown that no substantial additional benefit is to be expected beyond a cumulative treatment dose of 120-150 mg/kg. The duration of treatment will depend on the individual daily dose. A treatment course of 16-24 weeks is normally sufficient to achieve remission.
In the majority of patients, complete clearing of the acne is obtained with a single treatment course. In the event of a definite relapse a further course of isotretinoin therapy may be considered using the same daily dose and cumulative treatment dose. As further improvement of the acne can be observed up to 8 weeks after discontinuation of treatment, a further course of treatment should not be considered until at least this period has elapsed.
Patients with severe renal insufficiency
In patients with severe renal insufficiency treatment should be started at a lower dose (e.g. 10 mg/day). The dose should then be increased up to 1 mg/kg/day or until the patient is receiving the maximum tolerated dose.
Children
Isotretinoin is not indicated for the treatment of prepubertal acne and is not recommended in patients less than 12 years of age.
Patients with intolerance
In patients who show severe intolerance to the recommended dose, treatment may be continued at a lower dose with the consequences of a longer therapy duration and a higher risk of relapse. In order to achieve the maximum possible efficacy in these patients the dose should normally be continued at the highest tolerated dose.
◆ **CONTRAINDICATIONS**
Isotretinoin is contraindicated in women who are pregnant or breastfeeding.
Isotretinoin is contraindicated in women of childbearing potential.
Isotretinoin is also contraindicated in patients with hypersensitivity to isotretinoin or to any component of the drug.
Isotretinoin is also contraindicated in patients:
- With hepatic insufficiency.
- With excessively elevated blood lipid values.
- With hypervitaminosis A.
- Receiving concomitant treatment with tetracyclines.

◆ **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**
Pregnancy
Teratogenicity of isotretinoin is very high. Therefore, isotretinoin must not be used by females who are pregnant or who may become pregnant while undergoing treatment. Although not every fetus exposed to isotretinoin has resulted in a deformed child, there is an extremely high risk that a deformed infant can result if pregnancy occurs while taking isotretinoin in any amount even for short periods of time. The pregnancy tests should be made to ensure the patient is not pregnant when she starts treatment with isotretinoin.
Contraception should be continued for at least 1 month after stopping treatment with isotretinoin, even in patients with amenorrhea.
Five weeks after stopping treatment, women should undergo a final pregnancy test to exclude pregnancy.
Patients should not donate blood during therapy and for 1 month following discontinuation of isotretinoin because of the potential risk to the foetus of a pregnant transfusion recipient.
This drug should be prescribed by prescribers who have special competence in the diagnosis and treatment of severe recalcitrant nodular acne are experienced in the use of systemic retinoids, and understand the risk of teratogenicity if these drug is used during pregnancy.
Psychiatric disorders
Depression, depression aggravated, anxiety, aggressive tendencies, mood alterations, psychotic symptoms, and very rarely, suicidal ideation, suicide attempts and suicide have been reported in patients treated with isotretinoin. Particular care needs to be taken in patients with a history of depression and all patients should be monitored for signs of depression and referred for appropriate treatment if necessary.
Skin and subcutaneous tissues disorders
Acute exacerbations of acne is occasionally seen during the initial period but this subsides with continued treatment, usually within 7-10 days, and usually does not require dose adjustment.
Exposure to intense sunlight or to UV rays should be avoided. Where necessary a sun-protection product with a high protection factor of at least SPF 15 should be used.
Aggressive chemical dermabrasion and cutaneous laser treatment should be avoided in patients on isotretinoin for a period of 5-6 months after the end of the treatment because of the risk of hypertrophic scarring. Wax depilation should be avoided in patients on isotretinoin for at least a period of 6 months after treatment because of the risk of epidermal stripping.
Concurrent administration of isotretinoin with topical keratolytic or exfoliative anti-acne agents should be avoided as local irritation may increase.
Patients should be advised to use a skin moisturising ointment or cream and a lip balm from the start of treatment as isotretinoin is likely to cause dryness of the skin and lips.
There have been post-marketing reports of severe skin reactions (e.g. erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)) associated with isotretinoin use. If a severe skin reaction is suspected, isotretinoin treatment should be discontinued.
Eye disorders
Dry eyes, corneal opacities, decreased night vision and keratitis usually resolve after discontinuation of therapy. Dry eyes can be helped by the application of a lubricating eye ointment or by the application of tear replacement therapy. Intolerance to contact lenses may occur which may necessitate the patient to wear glasses during treatment.
Decreased night vision has also been reported and the onset in some patients was sudden. Withdrawal of isotretinoin may be necessary.
Musculo-skeletal and connective tissue disorders
Myalgia, arthralgia and increased serum creatine phosphokinase values have been reported in patients receiving isotretinoin, particularly in those undertaking vigorous physical.
Bone changes including premature epiphyseal closure, hyperostosis, and calcification of tendons and ligaments have occurred after several years of administration at very high doses for treating disorders of keratinisation. The dose levels, duration of treatment and total cumulative dose in these patients generally far exceeded those recommended for the treatment of acne.
Benign intracranial hypertension
Cases of benign intracranial hypertension have been reported, some of which involved concomitant use of tetracyclines. Signs and symptoms of benign intracranial hypertension include headache, nausea and vomiting, visual disturbances and papilloedema. Patients who develop benign intracranial hypertension should discontinue isotretinoin immediately.
Hepatobiliary disorders
Liver enzymes should be checked before treatment, 1 month after the start of treatment, and subsequently at 3 monthly intervals unless more frequent monitoring is clinically indicated. Transient and reversible increases in liver transaminases have been reported. In many cases these changes have been within the normal range and values have returned to baseline levels during treatment. However, in the event of persistent clinically relevant elevation of transaminase levels, reduction of the dose or discontinuation of treatment should be considered.
Renal insufficiency
Renal insufficiency and renal failure do not affect the pharmacokinetics of isotretinoin. Therefore, isotretinoin can be given to patients with renal insufficiency. However, it is recommended that patients are started on a low dose and titrated up to the maximum tolerated dose.
Lipid metabolism
Serum lipids (fasting values) should be checked before treatment, 1 month after the start of treatment, and subsequently at 3 monthly intervals unless more frequent monitoring is clinically indicated. Elevated serum lipid values usually return to normal on reduction of the dose or discontinuation of treatment and may also respond to dietary measures.
Isotretinoin has been associated with an increase in plasma triglyceride levels. Isotretinoin should be discontinued if hypertriglyceridaemia cannot be controlled at an acceptable level or if symptoms of pancreatitis occur. Levels in excess of 800 mg/dL or 9 mmol/L are sometimes associated with acute pancreatitis, which may be fatal.
Gastrointestinal disorders
Isotretinoin has been associated with inflammatory bowel disease (including regional ileitis) in patients without a prior history of intestinal disorders. Patients experiencing severe (hemorrhagic) diarrhoea should discontinue isotretinoin immediately.
Allergic reactions
Anaphylactic reactions have been rarely reported, in some cases after previous topical exposure to retinoids. Allergic cutaneous reactions are reported infrequently. Serious cases of allergic vasculitis, often with purpura (bruises and red patches) of the extremities and extracutaneous involvement have been reported. Severe allergic reactions necessitate interruption of therapy and careful monitoring.
Fructose intolerance
The drug contains sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.
High risk patients
In patients with diabetes, obesity, alcoholism or a lipid metabolism disorder undergoing treatment with isotretinoin, more frequent checks of serum values for lipids and/or blood glucose may be necessary. Elevated fasting blood sugars have been reported, and new cases of diabetes have been diagnosed during isotretinoin therapy.
◆ **PREGNANCY AND LACTATION**
Use in pregnancy:
Pregnancy is an absolute contraindication to treatment with isotretinoin. Women of childbearing potential have to use effective contraception during and up to one month after treatment. If pregnancy does occur in spite of these precautions during treatment with isotretinoin or in the month following, there is a great risk of very severe and serious malformation of the foetus.
If pregnancy occurs in a woman treated with isotretinoin, treatment must be stopped and the patient should be referred to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice.
Use in lactation:
Isotretinoin is highly lipophilic, therefore the passage of isotretinoin into human milk is very likely. Due to the potential for adverse effects in the child exposed via mothers' milk, isotretinoin is contraindicated during breast-feeding.
Fertility:
Isotretinoin, in therapeutic dosages, does not affect the number, motility and morphology of sperm and does not jeopardise the formation and development of the embryo on the part of the men taking isotretinoin.
◆ **EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINE**
A number of cases of decreased night vision have occurred during isotretinoin therapy and in rare instances have persisted after therapy. Because the onset in some patients was sudden, patients should be advised of this potential problem and warned to be cautious when driving or operating machines.
Drowsiness, dizziness and visual disturbances have been reported very rarely. However, patients should be cautious when driving or operating machinery.
◆ **DRUG INTERACTIONS, INCOMPATIBILITIES**
Patients should not take vitamin A as concurrent medication due to the risk of developing hypervitaminosis A.
Cases of benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) have been reported with concomitant use of isotretinoin and tetracyclines. Therefore, concomitant treatment with tetracyclines must be avoided.
Concurrent administration of isotretinoin with topical keratolytic or exfoliative anti-acne agents should be avoided as local irritation may increase.
◆ **UNDESIRABLE EFFECTS**
The following symptoms are the most commonly reported undesirable effects with isotretinoin: dryness of the skin, dryness of the mucosae e.g. of the lips (cheilitis), the nasal mucosa (epistaxis) and the eyes (conjunctivitis). Some of the side effects associated with the use of isotretinoin are dose -related. The side effects are generally reversible after altering the dose or discontinuation of treatment, however some may persist after treatment has stopped.
Very common (≥1/10)
Blood and lymphatic system disorders: Anaemia, red blood cell sedimentation rate increased, thrombocytopenia, thrombocytosis.
Eye disorders: Blepharitis, conjunctivitis, dry eye, eye irritation.
Hepatobiliary disorders: Transaminase increased.
Skin and subcutaneous tissues disorders: Cheilitis, dermatitis, dry skin, localised exfoliation, pruritus, rash erythematous, skin fragility (risk of frictional trauma).
Musculo-skeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia, back pain (particularly in children and adolescent patients).
Investigations: Blood triglycerides increased, high density lipoprotein decreased.
Common (≥1/100, <1/10)
Blood and lymphatic system disorders: Neutropenia.
Nervous system disorders: Headache.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Epistaxis, nasal dryness, nasopharyngitis.
Investigations: Blood cholesterol increased, blood glucose increased, haematuria, proteinuria.
Rare (≥1/10000, <1/1000)
Immune system disorders: Allergic skin reaction, anaphylactic reactions, hypersensitivity.
Psychiatric disorders: Depression, depression aggravated, aggressive tendencies, anxiety, mood alterations.
Skin and subcutaneous tissues disorders: Alopecia.
Very Rare (≤1/10000)
Infections: Gram positive (mucocutaneous) bacterial infection.
Blood and lymphatic system disorders: Lymphadenopathy.
Metabolism and nutrition disorders: Diabetes mellitus, hyperuricaemia.
Psychiatric disorders: Abnormal behaviour, psychotic disorder, suicidal ideation, suicide attempt, suicide.
Nervous system disorders: Benign intracranial hypertension, convulsions, drowsiness, dizziness.
Eye disorders: Blurred vision, cataract, colour blindness (colour vision deficiencies), contact lens intolerance, corneal opacity, decreased night vision, keratitis, papilloedema (as sign of benign intracranial hypertension), photophobia, visual disturbances.
Ear and labyrinth disorders: Hearing impaired.
Vascular disorders: Vasculitis (for example Wegener's granulomatosis, allergic vasculitis)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Bronchospasm (particularly in patients with asthma), hoarseness.
Gastrointestinal disorders: Colitis, ileitis, dry throat, gastrointestinal haemorrhage, haemorrhagic diarrhoea and inflammatory bowel disease, nausea, pancreatitis.
Hepatobiliary disorders: Hepatitis.
Skin and subcutaneous tissues disorders: Acne fulminans, acne aggravated (acne flare), erythema (facial), exanthema, hair disorders, hirsutism, nail dystrophy, paronychia, photosensitivity reaction, pyogenic granuloma, skin hyperpigmentation, sweating increased.
Musculo-skeletal and connective tissue disorders: Arthritis, calcinosis (calcification of ligaments and tendons), epiphysis premature fusion, exostosis, (hyperostosis), reduced bone density, tendonitis, rhabdomyolysis.
Renal and urinary disorders: Glomerulonephritis.
General disorders and administration site conditions: Granulation tissue (increased formation of), malaise.
Investigations: Blood creatine phosphokinase increased.
Frequency unknown (frequency cannot be estimated from available data)
Skin and subcutaneous tissues disorders: Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis.
◆ **OVERDOSAGE AND MANAGEMENT**
Isotretinoin is a derivative of vitamin A. Although the acute toxicity of isotretinoin is low, signs of hypervitaminosis A could appear in cases of accidental overdose. Manifestations of acute vitamin A toxicity include severe headache, nausea or vomiting, drowsiness, irritability and pruritus. Signs and symptoms of accidental or deliberate overdosage with isotretinoin would probably be similar. These symptoms would be expected to be reversible and to subside without the need for treatment.
Any exposure to isotretinoin, whether as an overdose or a normal dose, can be dangerous in pregnant women, as this medication can cause serious birth defects or miscarriages. If a woman of childbearing potential overdoses on isotretinoin, it is essential that she does not get pregnant for one month after the overdose (two forms of effective birth control must be used). If a man takes an isotretinoin overdose, he must use a condom or avoid sex with women who are pregnant or may become pregnant for one month, as an overdose can cause high levels of isotretinoin in the semen. In addition, all patients with isotretinoin overdosage should not donate blood for at least 30 days.
◆ **PHARMACODYNAMIC PROPERTIES**
Pharmacotherapeutic group: Anti-acne preparations for systemic use.
ATC code: D10B A01
Mechanism of action
Isotretinoin is a stereoisomer of all-trans retinoic acid (tretinoin). The exact mechanism of action of isotretinoin has not yet been elucidated in detail, but it has been established that the improvement observed in the clinical picture of severe acne is associated with suppression of sebaceous gland activity and a histologically demonstrated reduction in the size of the sebaceous glands. Furthermore, a dermal anti-inflammatory effect of isotretinoin has been established.
Efficacy
Hypercornification of the epithelial lining of the pilosebaceous unit leads to shedding of corneocytes into the duct and blockage by keratin and excess sebum. This is followed by formation of a comedone and, eventually, inflammatory lesions. Isotretinoin inhibits proliferation of sebocytes and appears to act in acne by re-setting the orderly program of differentiation. Sebum is a major substrate for the growth of Propionibacterium acnes so that reduced sebum production inhibits bacterial colonisation of the duct.
◆ **PHARMACOKINETIC PROPERTIES**
Absorption
The absorption of isotretinoin from the gastro-intestinal tract is variable and dose-linear over the therapeutic range. The absolute bioavailability of isotretinoin has not been determined, since the compound is not available as an intravenous preparation for human use, but extrapolation from dog studies would suggest a fairly low and variable systemic bioavailability. When isotretinoin is taken with food, the bioavailability is doubled relative to fasting conditions.
Distribution
Isotretinoin is extensively bound to plasma proteins, mainly albumin (99.9 %). The volume of distribution of isotretinoin in man has not been determined since isotretinoin is not available as an intravenous preparation for human use. In humans little information is available on the distribution of isotretinoin into tissue. Concentrations of isotretinoin in the epidermis are only half of those in serum. Plasma concentrations of isotretinoin are about 1.7 times those of whole blood due to poor penetration of isotretinoin into red blood cells.
Metabolism
After oral administration of isotretinoin, three major metabolites have been identified in plasma: 4-oxo -isotretinoin, tretinoin (all-trans retinoic acid), and 4-oxo-tretinoin. These metabolites have shown biological activity in several *in vitro* tests. 4-oxo-isotretinoin has been shown in a clinical study to be a significant contributor to the activity of isotretinoin (reduction in sebum excretion rate despite no effect on plasma levels of isotretinoin and tretinoin). Other minor metabolites includes glucuronid conjugates. The major metabolite is 4-oxo-isotretinoin with plasma concentrations at steady state, that are 2.5 times higher than those of the parent compound.
Isotretinoin and tretinoin (all-trans retinoic acid) are reversibly metabolised (interconverted), and the metabolism of tretinoin is therefore linked with that of isotretinoin. It has been estimated that 20-30 % of an isotretinoin dose is metabolised by isomerisation.
Enterohepatic circulation may play a significant role in the pharmacokinetics of isotretinoin in man. In vitro metabolism studies have demonstrated that several CYP enzymes are involved in the metabolism of isotretinoin to 4-oxo-isotretinoin and tretinoin. No single isoform appears to have a predominant role. Isotretinoin and its metabolites do not significantly affect CYP activity.
Elimination
After oral administration of radiolabelled isotretinoin approximately equal fractions of the dose were recovered in urine and faeces. Following oral administration of isotretinoin, the terminal elimination half-life of unchanged drug in patients with acne a mean value of 19 hours. The terminal elimination half-life of 4-oxo-isotretinoin is longer, with a mean value of 29 hours.
Isotretinoin is a physiological retinoid and endogenous retinoid concentrations are reached within approximately two weeks following the end of isotretinoin therapy.
Special populations
Since isotretinoin is contraindicated in patients with hepatic impairment, limited information on the kinetics of isotretinoin is available in this patient population. Renal failure does not significantly reduce the plasma clearance of isotretinoin or 4-oxo-isotretinoin.
◆ **PACKAGE**
Box of 3 blisters x 10 soft capsules.
◆ **STORAGE, SHELF-LIFE, SPECIFICATION**
Storage: In hermetic container, dry and cool place, below 30°C, protect from light.
Shelf-life: 36 months from the manufacturing date.
Specification: Home standard.
NAME, ADDRESS OF MANUFACTURER
PHIL INTER PHARMA CO., LTD.
No.20, Huu Nghi Bld., Vietnam-Singapore Industrial Park, Thuan An, Binh Duong