

NHÃN HỘP



Rx Prescription drug

Box of 3 blisters x 10 hard capsules

DORZOX 25

Acitretin 25 mg Capsules BP



OPZ Area
83 mm x 32 mm
(L x H)

Pharmacode

Thành phần: Mỗi viên nang cứng chứa: Acitretin.....25 mg
Dạng bào chế: Viên nang cứng
Đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất
Bảo quản: Nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô mát, tránh ánh sáng

BARCODE

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước
khi dùng.

Rx Thuốc kê đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng

DORZOX 25

Acitretin 25 mg Capsules BP



3015XXX 08/20

Giấy phép SX số: DD/291
Sản xuất tại Ấn Độ bởi:
USV Private Limited
H-13,16,16A,17,18,19,20,21,E-22, OIDC,
Mahatma Gandhi Udyog Nagar, Dabhel,
Daman, IN-396210, India

SDK/ Visa No.:
LSX/ Batch No.:
NSX/ Mfg. date:
HD/ Exp. date:
DNNK:



Cơ sở đăng ký:
Công ty TNHH Dược phẩm Y-Med



NHÃN VÍ

3 4
mmmm

112 mm

20 mm

DORZOX 25 Acitretin 25 mg Capsules BP

Mỗi viên nang cứng chứa:
Acitretin.....25 mg

M. L. No. : DD/291

**ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HDSĐ TRƯỚC KHI DÙNG.**

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:
USV Private Limited
H-13,16,16A,17,18,19,20,21,E-22, ODC,
Mahatma Gandhi Udyog Nagar, Dabhol,
Daman, IN-396210, India



3015XXX 08/20

LSX/Batch No.:
HD/Exp. date:

52.66 mm

Foil Width = 142 mm
Pack Size : 136 mm x 79 mm (L x H)

Rx

DORZOX 25

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

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Acitretin.....25 mg

Thành phần tá dược: maltodextrin, cellulose vi tinh thể, natri ascorbat, dinatri edetat, poloxamer 407, vỏ nang cứng rỗng cỡ '1'.

DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả: Viên nang cứng màu nâu đục/vàng đục có in chữ 'U69' bằng mực màu trắng trên nắp, có chứa bột dạng hạt màu vàng.

CHỈ ĐỊNH

- Bệnh vẩy nến nặng trên diện rộng, không đỡ sau khi đã dùng các liệu pháp điều trị khác.
- Bệnh vẩy nến thể mũ ở lòng bàn tay, bàn chân.
- Bệnh da vẩy cá bầm sinh nặng.
- Bệnh Darier nặng (bệnh dày sừng nang lông).

LIỀU DÙNG VÀ LIỀU DÙNG

Cách dùng: Uống một lần mỗi ngày vào bữa ăn hay uống cùng với sữa.

Liều dùng:

Acitretin chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ đã có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc retinoid có tác dụng toàn thân và hiểu rõ nguy cơ gây quái thai khi sử dụng liệu pháp điều trị bằng acitretin.

Có khác biệt lớn về sự hấp thu và tốc độ chuyển hóa acitretin giữa các bệnh nhân, vì vậy cần phải điều chỉnh liều lượng cho phù hợp với từng người bệnh. Các khuyến cáo về liều dùng dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn.

• **Người lớn**

Liều khởi đầu hàng ngày nên là 25 mg hoặc 30 mg acitretin mỗi ngày, dùng trong 2 đến 4 tuần. Sau giai đoạn khởi đầu này, vùng da bị bệnh cần cho thấy đáp ứng với thuốc rõ rệt và/ hoặc các tác dụng không mong muốn của thuốc cũng trở nên rõ ràng. Sau khi đánh giá điều trị ở giai đoạn khởi đầu, có thể cần phải điều chỉnh tăng hay giảm liều lượng thuốc để đạt được đáp ứng điều trị mong đợi và giảm thiểu các tác dụng không mong muốn của thuốc. Thông thường sẽ đạt được kết quả điều trị tối ưu với liều 25-50 mg acitretin mỗi ngày, dùng thêm trong 6-8 tuần. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể cần tăng liều lên mức tối đa 75 mg/ngày.

Đối với bệnh Darier: liều khởi đầu 10 mg có thể phù hợp. Cần thận trọng khi tăng liều vì các phản ứng đồng hình có thể xảy ra.

Có thể ngừng dùng thuốc đối với bệnh nhân có tình trạng bệnh vẩy nến đã cải thiện đáng kể. Nếu bệnh tái phát, điều trị lại cho bệnh nhân theo liệu trình đã trình bày ở trên.

Bệnh nhân mắc bệnh da vẩy cá bầm sinh nặng và bệnh Darier nặng có thể điều trị kéo dài trên 3 tháng. Cần sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả và không vượt quá 50 mg/ngày.



Chống chỉ định dùng thuốc lâu hơn 6 tháng vì hiện tại dữ liệu lâm sàng trên những bệnh nhân dùng thuốc vượt quá khoảng thời gian này còn hạn chế.

- **Người cao tuổi:** dùng các liều khuyến cáo giống với người lớn.
- **Trẻ em**

Chống chỉ định dùng acitretin cho trẻ em do các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra khi dùng thuốc trong thời gian dài, trừ trường hợp bác sĩ đã đánh giá lợi ích điều trị của thuốc vượt trội so với các nguy cơ thuốc có thể mang đến cho trẻ.

Nên thiết lập liều lượng dựa trên cân nặng của trẻ. Liều thông thường hàng ngày khoảng 0,5 mg/kg. Các liều cao hơn (lên đến 1 mg/kg/ngày) có thể cần thiết trong một số trường hợp, chỉ dùng trong thời gian ngắn và không được vượt quá liều tối đa là 35 mg/ngày. Nên dùng liều duy trì thấp nhất có thể do có khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi dùng thuốc trong thời gian dài.

- **Liệu pháp điều trị phối hợp**

Thông thường, nên ngừng các liệu pháp điều trị da liễu khác, cụ thể là các thuốc làm tiêu sừng, trước khi dùng acitretin. Tuy nhiên, có thể tiếp tục sử dụng các thuốc chứa corticosteroid dùng ngoài da hay thuốc mỡ làm mềm da đơn thuần nếu có chỉ định của bác sĩ.

Khi acitretin được dùng phối hợp với các liệu pháp điều trị khác, có thể dựa vào vào đáp ứng của từng bệnh nhân để đưa ra quyết định giảm liều acitretin.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất acitretin, với các retinoid khác hay các thành phần tá dược nào của thuốc.
- Acitretin có khả năng gây quái thai cao, do đó chống chỉ định dùng acitretin cho phụ nữ có thai. Chống chỉ định dùng cho phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản, trừ khi đã sử dụng biện pháp tránh thai nghiêm ngặt 4 tuần trước điều trị, trong khi điều trị và 3 năm sau khi kết thúc điều trị bằng acitretin.
- Chống chỉ định dùng acitretin cho phụ nữ đang cho con bú.
- Chống chỉ định dùng acitretin cho bệnh nhân suy gan hay suy thận nặng và những bệnh nhân có các chỉ số lipid huyết tăng bất thường mạn tính.
- Vì cả acitretin và các kháng sinh nhóm tetracyclin đều có thể gây tăng áp lực nội sọ, chống chỉ định dùng phối hợp hai loại thuốc này. Chống chỉ định điều trị hỗ trợ bằng các kháng sinh như kháng sinh nhóm tetracyclin.
- Đã có các báo cáo về tăng nguy cơ viêm gan sau khi dùng chung methotrexat với etretinat, do đó chống chỉ định dùng chung methotrexat với acitretin.
- Chống chỉ định dùng đồng thời acitretin với các retinoid khác hay vitamin A do nguy cơ thừa vitamin A.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khả năng gây quái thai

Acitretin là một chất gây quái thai mạnh ở người, gây ra tần suất cao các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và đe dọa tính mạng.

Acitretin bị chống chỉ định nghiêm ngặt đối với:

- Phụ nữ có thai
- Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản trừ khi đáp ứng tất cả các điều kiện của Chương trình phòng ngừa mang thai

***Chương trình phòng ngừa mang thai**

**Chống chỉ định dùng acitretin cho phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản trừ khi đáp ứng tất cả các điều kiện của Chương trình phòng ngừa mang thai như sau:*



- Đã được kê đơn acitretin để điều trị bệnh vảy nến nặng trên diện rộng (bệnh vảy nến đỏ toàn thân, bệnh vảy nến thể mũ cục bộ hay lan tỏa) kháng với các liệu pháp điều trị khác và/hoặc bệnh vảy nến thể mũ ở lòng bàn tay, bàn chân và/hoặc bệnh rối loạn sừng hóa (bệnh da vảy cá bẩm sinh, bệnh vảy phấn đỏ nang lông và/hoặc bệnh Darier nặng (bệnh dày sừng nang lông), các bệnh rối loạn sừng hóa khác mà các liệu pháp điều trị khác không có hiệu quả).
- Đã được đánh giá về khả năng mang thai đối với bệnh nhân nữ.
- Hiểu rõ nguy cơ gây quái thai của thuốc.
- Hiểu rõ sự cần thiết của việc theo dõi nghiêm ngặt hàng tháng.
- Hiểu rõ và chấp nhận việc dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả và không gián đoạn trong 1 tháng trước khi điều trị, trong suốt quá trình điều trị và trong 3 năm từ khi kết thúc điều trị. Nên sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai hiệu quả cao (ví dụ biện pháp không phụ thuộc vào người dùng) hay hai biện pháp tránh thai bổ trợ phụ thuộc người dùng.
- Đã đánh giá từng tình huống riêng biệt cho từng bệnh nhân khi lựa chọn biện pháp tránh thai và có mặt bệnh nhân khi thảo luận để đảm bảo sự tuân thủ của bệnh nhân đối với biện pháp tránh thai được lựa chọn.
- Ngay cả khi vô kinh, bệnh nhân vẫn phải tuân thủ tất cả các khuyến cáo về tránh thai hiệu quả.
- Bệnh nhân phải được thông báo và hiểu rõ về những hậu quả của việc mang thai và phải nhanh chóng tìm đến sự tư vấn của bác sĩ nếu có nguy cơ mang thai hoặc đang nghi ngờ có thai.
- Hiểu rõ và chấp nhận việc thử thai trước khi điều trị, mỗi tháng trong khi điều trị và mỗi 1-3 tháng trong vòng 3 năm tính từ lúc kết thúc điều trị bằng acitretin.
- Bệnh nhân thừa nhận mình đã hiểu rõ các mối nguy hiểm và các biện pháp phòng ngừa cần thiết có liên quan đến việc sử dụng acitretin.

Các điều kiện nêu trên cũng phải được áp dụng đối với những bệnh nhân nữ giới hiện tại không có hoạt động tình dục trừ khi người kê đơn có những lý do thuyết phục về việc bệnh nhân không có nguy cơ mang thai.

**Người kê đơn phải đảm bảo rằng:*

- Bệnh nhân tuân thủ các điều kiện phòng ngừa mang thai được liệt kê ở trên, bao gồm xác nhận rằng họ đã có đủ mức độ hiểu biết cần thiết về vấn đề này.
- Bệnh nhân thừa nhận các điều kiện liệt kê ở trên.
- Bệnh nhân hiểu rằng họ phải sử dụng đúng và nhất quán một biện pháp tránh thai hiệu quả cao (biện pháp không phụ thuộc người dùng) hay hai biện pháp tránh thai bổ trợ phụ thuộc người dùng trong ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị và tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị và trong ít nhất 3 năm tính từ lúc kết thúc điều trị.
- Kết quả thử thai âm tính đã được ghi nhận trước, trong và định kỳ mỗi 1-3 tháng trong vòng 3 năm tính từ lúc kết thúc điều trị. Cần phải ghi chú lại ngày thử thai và các kết quả thử thai.

Nếu phụ nữ đang điều trị bằng acitretin mang thai, phải ngừng điều trị và bệnh nhân cần đến bác sĩ chuyên khoa hoặc có kinh nghiệm về quái thai học để được đánh giá và tư vấn.

Nếu phụ nữ mang thai sau khi kết thúc điều trị, vẫn có nguy cơ dị dạng thai nhi nghiêm trọng. Nguy cơ này sẽ vẫn tồn tại cho đến khi thuốc đã được thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể, tức là trong vòng 3 năm sau khi kết thúc điều trị.

Biện pháp tránh thai

Bệnh nhân là nữ giới phải được cung cấp các thông tin toàn diện về tránh thai và nên được giới thiệu đến bác sĩ để được tư vấn về tránh thai nếu họ chưa sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. Nếu bác sĩ

kê đơn không có thẩm quyền cung cấp thông tin này, bệnh nhân nên được giới thiệu đến chuyên gia y tế có liên quan.

Yêu cầu tối thiểu là phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai hiệu quả cao (không phụ thuộc người sử dụng) hay hai biện pháp tránh thai bổ trợ phụ thuộc người sử dụng. Biện pháp tránh thai cần được sử dụng trong ít nhất 1 tháng trước khi điều trị, trong suốt quá trình điều trị và tiếp tục trong ít nhất 3 năm sau khi ngừng điều trị bằng acitretin, ngay cả đối với các bệnh nhân vô kinh.

Cần đánh giá từng tình huống riêng biệt cho từng bệnh nhân khi lựa chọn biện pháp tránh thai và có mặt bệnh nhân khi thảo luận để đảm bảo sự tuân thủ của bệnh nhân đối với biện pháp tránh thai được lựa chọn.

Thử thai

Khuyến cáo sử dụng phép thử thai với độ nhạy tối thiểu 25 mIU/mL dưới sự giám sát của nhân viên y tế như sau:

** Trước khi điều trị*

Ít nhất 1 tháng sau khi bệnh nhân bắt đầu dùng biện pháp tránh thai và một thời gian ngắn (khoảng vài ngày) trước khi dùng thuốc lần đầu, bệnh nhân nên tiến hành thử thai dưới sự giám sát của nhân viên y tế. Điều này nhằm đảm bảo bệnh nhân không mang thai khi bắt đầu điều trị với acitretin.

** Khám khám trong khi điều trị*

Cần sắp xếp các đợt thử thai thường quy, lý tưởng là mỗi tháng. Việc thử thai mỗi tháng có sự giám sát của nhân viên y tế nên được quyết định dựa trên thực tiễn lâm sàng và có xem xét đến mức độ hoạt động tinh dục của bệnh nhân, tiền sử kinh nguyệt gần đây (các chu kỳ kinh nguyệt bất thường, trễ kinh hay vô kinh) và biện pháp tránh thai đang sử dụng. Khi được chỉ định, nên tiến hành thử thai vào ngày đến gặp bác sĩ điều trị hay 3 ngày trước khi đến bác sĩ điều trị.

** Kết thúc điều trị*

Bệnh nhân nên thử thai mỗi 1-3 tháng trong vòng 3 năm sau khi kết thúc điều trị.

Hạn chế trong kê đơn và phát thuốc

Đối với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản, việc kê đơn acitretin nên được giới hạn tối đa trong 30 ngày để hỗ trợ việc theo dõi thường xuyên bao gồm thử thai. Lý tưởng nhất là việc thử thai, kê đơn và phát thuốc nên xảy ra trong cùng ngày.

Việc theo dõi mỗi tháng nhằm đảm bảo việc thử thai được thực hiện và bệnh nhân không có thai trước khi uống đợt thuốc kế tiếp.

Bệnh nhân nam giới

Các dữ liệu hiện có gợi ý mức độ phơi nhiễm với acitretin của phụ nữ tiếp xúc với tinh trùng của bệnh nhân nam giới đang dùng acitretin ở mức không đáng kể liên quan đến tác động gây quái thai của acitretin. Bệnh nhân nam nên được nhắc nhở không được dùng chung thuốc với bất kỳ ai, nhất là phụ nữ.

Các thận trọng khác

Bệnh nhân nên được hướng dẫn không được đưa thuốc này cho người khác và cần trả lại thuốc chưa sử dụng sau khi kết thúc điều trị.

Bệnh nhân không nên hiến máu trong khi điều trị và trong 3 năm sau khi ngừng dùng acitretin do nguy cơ gây ra cho thai nhi nếu người được truyền máu là phụ nữ có thai.

Các bằng chứng lâm sàng cho thấy dùng đồng thời acitretin và các sản phẩm chứa cồn có thể tạo ra etretinat. Etretinat là chất gây quái thai cao và có thời gian bán thải dài hơn (xấp xỉ 120 ngày) so với acitretin. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản không được sử dụng các sản phẩm có chứa cồn (trong

thức uống, thực phẩm hay thuốc) trong khi điều trị bằng acitretin và trong 2 tháng sau khi kết thúc điều trị. Các biện pháp tránh thai và thử thai cũng phải được tiến hành trong 3 năm sau khi hoàn tất điều trị bằng acitretin.

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản không được nhận máu từ người truyền máu đang được điều trị bằng acitretin.

Cần kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị bằng acitretin, mỗi 1-2 tuần trong 2 tuần đầu sau khi bắt đầu và sau đó mỗi 3 tháng trong khi điều trị. Nếu thu được các kết quả bất thường, cần tiến hành kiểm tra mỗi tuần. Nếu chức năng gan không trở lại bình thường hay trở nên tệ hơn, phải ngừng dùng acitretin. Trong trường hợp này cần tiếp tục theo dõi chức năng gan trong ít nhất 3 tháng.

Các chỉ số cholesterol và triglycerid huyết thanh (trạng thái đói) phải được theo dõi trước khi bắt đầu điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu và sau đó mỗi 3 tháng trong khi điều trị. Nên ngừng dùng acitretin nếu có tăng triglycerid máu không kiểm soát được hay nếu xảy ra các triệu chứng viêm tụy.

Đã có báo cáo về giảm thị lực vào ban đêm khi dùng acitretin. Bệnh nhân nên được thông báo về vấn đề này và cần cảnh báo bệnh nhân phải thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc vào ban đêm. Cần theo dõi cẩn thận các vấn đề về thị giác.

Đã có báo cáo hiếm gặp về việc tăng huyết áp nội sọ lành tính. Bệnh nhân bị đau đầu nặng, buồn nôn, nôn và rối loạn thị giác nên ngừng acitretin ngay lập tức và được giới thiệu đến bác sĩ thần kinh để được đánh giá và chăm sóc phù hợp.

Đối với người lớn, nhất là người cao tuổi đang điều trị dài hạn bằng acitretin, cần tiến hành các xét nghiệm thích hợp theo định kỳ để đánh giá các bất thường về sự hóa xương. Nếu có bất kỳ bệnh nhân nào phàn nàn về các triệu chứng cơ xương không điển hình khi dùng acitretin, cần khảo sát kịp thời và hoàn toàn để loại trừ khả năng là do ảnh hưởng của acitretin lên xương. Nếu thấy có sự thay đổi đáng kể trên lâm sàng về xương hay khớp, nên ngừng dùng acitretin.

**Trẻ em*

Do đôi khi đã có các báo cáo về sự thay đổi liên quan đến xương ở trẻ em, bao gồm đóng đầu xương sớm, tăng sản xương, calci hóa ngoài xương sau khi điều trị dài hạn với etretinat, các tình trạng này cũng được dự đoán có thể xảy ra với acitretin. Do đó không khuyến cáo dùng acitretin cho trẻ em. Nếu trong một số trường hợp ngoại lệ sử dụng cho trẻ em thì cần theo dõi cẩn thận để kịp thời phát hiện bất kỳ bất thường nào về sự phát triển của xương khớp, các thông số tăng trưởng và sự phát triển của xương phải được theo dõi cẩn thận.

Cần nhấn mạnh rằng tại thời điểm hiện tại, tất cả các hậu quả của việc sử dụng acitretin trong thời gian dài vẫn chưa được biết rõ.

Các tác động của tia UV được tăng cường bởi liệu pháp retinoid, do đó bệnh nhân nên tránh tiếp xúc quá mức với ánh sáng mặt trời và sử dụng đèn chiếu tia UV mà không có sự giám sát. Nên sử dụng sản phẩm chống nắng có chỉ số SPF tối thiểu là 15 khi cần thiết.

Điều trị với retinoid liều cao có thể gây thay đổi tâm trạng bao gồm cáu kỉnh, hung hăng và trầm cảm.

**Bệnh nhân nguy cơ cao*

Ở những bệnh nhân đái tháo đường, nghiện rượu, béo phì, có yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch hay rối loạn chuyển hóa lipid đang điều trị bằng acitretin, cần kiểm tra thường xuyên hơn các chỉ số lipid huyết thanh và/hoặc đường huyết và các chỉ dấu nguy cơ bệnh tim mạch như huyết áp.

Đối với người đái tháo đường, retinoid có thể cải thiện hay làm tệ hơn khả năng dung nạp glucose. Do đó, cần kiểm tra mức đường huyết thường xuyên hơn bình thường ở giai đoạn đầu điều trị.

Đối với tất cả bệnh nhân nguy cơ cao, khi các chỉ dấu nguy cơ bệnh tim mạch không thể trở về mức bình thường hay trở nên tệ hơn, nên cân nhắc giảm liều hay ngừng dùng acitretin.

Đã có báo cáo về các trường hợp rất hiếm gặp xảy ra Hội chứng rò mao mạch/ hội chứng retinoid acid sau khi lưu hành thuốc trên toàn thế giới.

Đã có báo cáo về các trường hợp rất hiếm gặp xảy ra viêm da tróc vảy sau khi lưu hành thuốc trên toàn thế giới.

Acitretin chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc dùng retinoid tác dụng toàn thân và hiểu rõ nguy cơ gây quái thai có liên quan đến liệu pháp acitretin.

Acitretin là chất có khả năng gây quái thai cao. Nguy cơ sinh trẻ bị dị dạng đặc biệt cao nếu dùng acitretin trước hay trong khi mang thai, bất kể thời gian dùng thuốc hay liều lượng sử dụng. Sự tiếp xúc của thai nhi với acitretin luôn luôn mang đến nguy cơ gây dị dạng bẩm sinh.

Biện pháp tránh thai cơ bản là thuốc tránh thai hormon phối hợp hay đặt vòng tránh thai và bao cao su hay màng ngăn tránh thai cũng được khuyến cáo sử dụng. Các thuốc tránh thai chỉ chứa progesteron liều thấp không được khuyến cáo do tác dụng tránh thai của thuốc có thể bị ảnh hưởng.

Acitretin đã cho thấy có tác động có hồi phục lên thân xương và xương xốp của động vật ở liều cao vượt quá liều khuyến cáo cho người. Do đã có báo cáo về sự tăng sản xương và calci hóa ngoài xương sau khi điều trị dài hạn bằng etretinat ở người, tác động này cũng được dự đoán có thể xảy ra khi dùng acitretin.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng xảy ra rụng tóc.

Rối loạn tâm thần

Đã có báo cáo về trầm cảm, tình trạng trầm cảm nặng hơn, lo âu, thay đổi tâm trạng ở những bệnh nhân điều trị bằng retinoid tác dụng toàn thân, bao gồm acitretin. Cần chăm sóc đặc biệt đối với những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm. Bệnh nhân nên được theo dõi để phát hiện các dấu hiệu trầm cảm và điều trị thích hợp nếu cần thiết. Sự nhận thức bởi gia đình hay bạn bè có thể có ích trong việc phát hiện ra sự suy giảm sức khỏe tinh thần của bệnh nhân.

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

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản/ Tránh thai ở nam giới và nữ giới

Chống chỉ định dùng acitretin đối với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản trừ khi đáp ứng được các điều kiện sau:

- Bệnh nhân đang bị rối loạn sùng hóa nghiêm trọng không đáp ứng với các liệu pháp điều trị tiêu chuẩn.
- Bệnh nhân có thể hiểu và làm theo hướng dẫn của bác sĩ.
- Bệnh nhân có thể dùng các biện pháp tránh thai một cách đáng tin cậy và không bị thất bại.
- Tất cả phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản phải dùng biện pháp tránh thai hiệu quả khi điều trị với acitretin (ưu tiên hai biện pháp hỗ trợ) mà không bị gián đoạn trong 4 tuần trước khi điều trị, trong khi điều trị và trong vòng 3 năm sau khi kết thúc điều trị bằng acitretin. Nên hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bác sĩ ngay lập tức nếu nghi ngờ mang thai.

Ngay cả các bệnh nhân là nữ giới thông thường không dùng biện pháp tránh thai do có tiền sử vô sinh cũng nên được khuyến dùng biện pháp tránh thai khi sử dụng acitretin.

- Chỉ nên bắt đầu dùng thuốc vào ngày thứ hai hoặc thứ ba của kỳ kinh bình thường kế tiếp.
- Tại thời điểm khởi đầu điều trị, khi thử thai (độ nhạy tối thiểu 25 mIU/mL) phải cho kết quả âm tính tối đa là 3 ngày trước khi dùng liều thuốc đầu tiên. Trong khi điều trị, nên sắp xếp thử thai mỗi 28 ngày. Kết quả thử thai âm tính không quá 3 ngày trước đó là bắt buộc tại thời điểm bác sĩ kê đơn. Sau khi kết thúc điều trị, cần thử thai mỗi 1-3 tháng trong vòng 3 năm tính từ lúc dùng liều cuối cùng.
- Trước khi tiến hành điều trị với acitretin, bác sĩ phải cung cấp chi tiết thông tin cho bệnh nhân nữ giới đang trong độ tuổi sinh sản về những thận trọng cần phải tuân thủ, nguy cơ dị dạng thai nhi

nghiêm trọng và các hậu quả có khả năng xảy ra nếu bệnh nhân có thai trong quá trình điều trị bằng acitretin hay trong vòng 3 năm kể từ khi kết thúc điều trị.

- Cần phải sử dụng cùng biện pháp tránh thai có hiệu quả và không bị gián đoạn mỗi lần lặp lại điều trị dù cho quá trình điều trị có kéo dài đến mức nào, và phải tiếp tục trong 3 năm sau đó.

- Nếu bệnh nhân có thai dù đã hiểu rõ các thận trọng cần tuân thủ, sẽ có nguy cơ cao gây ra dị dạng nặng cho thai nhi (ví dụ: khiếm khuyết sọ mặt, dị dạng tim, mạch máu hay hệ thần kinh trung ương, khiếm khuyết xương và tuyến ức) và tăng tỷ lệ sảy thai tự nhiên. Nguy cơ này đặc biệt có thể xảy ra trong khi điều trị bằng acitretin và trong 2 tháng sau khi kết thúc điều trị. Sau tối đa 3 năm tính từ lúc kết thúc điều trị, nguy cơ sẽ thấp hơn (nhất là ở những phụ nữ không dùng các sản phẩm chứa cồn) nhưng không thể bị loại trừ hoàn toàn do vẫn có khả năng tạo thành etretinat. Vì vậy, trước khi bắt đầu điều trị bằng acitretin, bác sĩ điều trị phải giải thích rõ ràng và chi tiết về những thận trọng cần tuân thủ, bao gồm nguy cơ và các hậu quả có khả năng xảy ra trong khi điều trị bằng acitretin hay trong 3 năm sau khi kết thúc điều trị.

- Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản không được dùng các sản phẩm có chứa cồn (trong thức uống, thực phẩm hay thuốc) trong khi đang điều trị và 2 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng acitretin.

Acitretin là chất có khả năng gây quái thai mạnh. Chống chỉ định dùng cho phụ nữ có thể mang thai trong khi điều trị hay trong vòng 3 năm sau khi kết thúc điều trị. Nguy cơ sinh ra trẻ dị dạng đặc biệt cao nếu bệnh nhân uống acitretin trước hay trong khi mang thai, bất kể thời gian dùng thuốc và liều lượng.

Biện pháp tránh thai cơ bản là thuốc tránh thai hormon dạng phối hợp hay đặt vòng tránh thai và bao cao su hay màng ngăn tránh thai cũng được khuyến cáo sử dụng. Các thuốc tránh thai chỉ chứa progesteron liều thấp không được khuyến cáo do tác dụng tránh thai của thuốc có thể bị ảnh hưởng. Đối với các bệnh nhân nam đang điều trị bằng acitretin, các dữ liệu hiện có dựa trên sự tiếp xúc của phụ nữ với tinh trùng và tinh dịch của bệnh nhân nam cho thấy nguy cơ gây quái thai ở mức tối thiểu.

Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng acitretin cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Không được dùng acitretin cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Đã có báo cáo về việc giảm thị lực vào ban đêm khi điều trị bằng acitretin. Bệnh nhân nên được thông báo về vấn đề này và nên cảnh báo bệnh nhân phải thận trọng khi lái xe hay vận hành bất kỳ loại máy móc nào vào ban đêm. Các vấn đề về thị giác cần được theo dõi cẩn thận.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chống chỉ định dùng chung acitretin với methotrexat, các kháng sinh nhóm tetracyclin hay vitamin A và các retinoid khác. Đã có báo cáo về viêm gan sau khi dùng chung etretinat và methotrexat.

Thuốc tránh thai chỉ chứa progesteron liều thấp là biện pháp tránh thai không đủ hiệu quả khi bệnh nhân điều trị bằng acitretin. Chưa quan sát thấy tương tác thuốc giữa acitretin và thuốc tránh thai đường uống chứa phối hợp estrogen/progesteron.

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng chung liều đơn acitretin với các sản phẩm chứa cồn dẫn đến sự hình thành etretinat, một chất gây quái thai mạnh. Cơ chế của quá trình chuyển hóa này chưa được giải thích nên chưa rõ nếu có xảy ra các tương tác khác hay không. Vì vậy, phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản không được sử dụng sản phẩm chứa cồn (trong thức uống, thực phẩm hay thuốc) trong khi điều trị bằng acitretin và trong vòng 2 năm tính từ khi kết thúc điều trị.

Nếu dùng chung acitretin và phenytoin, cần phải lưu ý acitretin làm giảm một phần sự liên kết với protein của phenytoin. Mức độ quan trọng trên lâm sàng của tương tác này vẫn chưa được biết rõ.

Cho đến hiện tại, chưa quan sát thấy tương tác giữa acitretin và các thuốc khác (như digoxin, cimetidin)

Các điều tra về ảnh hưởng của acitretin lên sự gắn kết của các thuốc chống đông loại coumarin (như warfarin) cho thấy không có tương tác thuốc xảy ra.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Hầu hết các bệnh nhân sử dụng acitretin đều gặp các tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, liều gây độc tính và liều điều trị của acitretin gần nhau và hầu hết bệnh nhân đều gặp một số tác dụng không mong muốn trong giai đoạn khởi đầu điều trị khi đang điều chỉnh liều lượng thuốc. Các tác dụng không mong muốn này thường có thể đảo ngược khi giảm liều hay ngừng dùng thuốc.

Da và màng nhầy là cơ quan thường bị ảnh hưởng nhất và bác sĩ được khuyến cáo phải thông báo cho bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị. Đôi khi quan sát thấy có sự trầm trọng hơn các triệu chứng của bệnh vảy nến tại thời điểm khởi đầu điều trị bằng acitretin.

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là các triệu chứng thừa vitamin A như khô môi, triệu chứng này có thể được làm giảm nhẹ bằng cách bôi thuốc mỡ.

Các tác dụng không mong muốn của acitretin được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng hay kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc được liệt kê dưới đây theo phân loại hệ cơ quan và tần suất xảy ra. Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $1 < 10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$); chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và lây nhiễm	Chưa biết	Viêm âm đạo, âm hộ do <i>Candida albicans</i>
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa biết	Phản ứng quá mẫn loại I
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Chóng mặt
	Hiếm gặp	Bệnh thần kinh ngoại biên
	Rất hiếm gặp	Tăng huyết áp nội sọ lạnh tính
Rối loạn mắt	Rất thường gặp	Khô và viêm các màng nhầy (ví dụ viêm kết mạc, khô mắt) (*)
	Ít gặp	Nhìn mờ
	Rất hiếm gặp	Quáng gà, viêm loét giác mạc
Rối loạn tai và tiền đình	Chưa biết	Suy giảm thính lực, ù tai
Rối loạn mạch máu	Chưa biết	Đỏ mắt, Hội chứng rò mao mạch/ Hội chứng retinoic acid
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất thường gặp	Khô và viêm các màng nhầy (ví dụ chảy máu cam và viêm mũi)
	Chưa biết	Rối loạn giọng nói
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Khô môi, khát nước
	Thường gặp	Viêm dạ dày, rối loạn tiêu hóa (ví dụ đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn)
	Ít gặp	Viêm nướu răng

	Chưa biết	Loạn vị giác, xuất huyết trực tràng
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Viêm gan
	Rất hiếm gặp	Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Viêm môi, ngứa, rụng tóc, tróc da (toàn cơ thể, nhất là ở lòng bàn tay và bề mặt bàn chân).
	Thường gặp	Da mỏng, da dính, viêm da, kết cấu tóc bất thường, móng giòn, viêm quanh móng, ban đỏ
	Ít gặp	Nứt da, viêm da bong nước, phản ứng nhạy cảm ánh sáng
	Chưa biết	U hạt nhiễm khuẩn, mắt lông mi, khô da có thể liên quan đến tróc vảy, mỏng da, ban đỏ (nhất là trên mặt), tóc thưa và rụng tóc (**), tổn thương u hạt, đồ mồ hôi, nứt da trong góc miệng, phù mạch, mày đay, viêm da tróc vảy
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Đau khớp, đau cơ
	Rất hiếm gặp	Đau xương, u xương (điều trị duy trì có thể dẫn đến tiến triển của tăng tạo xương cột sống sấn có, các tổn thương tăng tạo xương mới và calci hóa ngoài xương, đã được quan sát trong điều trị dài hạn bằng các retinoid tác dụng toàn thân)
Rối loạn tổng quát và tại vị trí dùng thuốc	Thường gặp	Phù ngoại biên
	Chưa biết	Mệt mỏi, buồn ngủ
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường (tăng transaminase và phosphatase kiềm thoát qua, thường đảo ngược được). Kết quả xét nghiệm lipid bất thường (trong khi điều trị bằng liều cao acitrein, đã có xảy ra tăng triglycerid huyết thanh và cholesterol huyết thanh có thể đảo ngược, nhất là ở những bệnh nhân nguy cơ cao và dùng thuốc trong thời gian dài. Không thể loại trừ nguy cơ tạo xơ vữa động mạch nếu các tình trạng này tiếp diễn)

(*): Khô kết mạc có thể dẫn đến viêm kết mạc mức độ nhẹ đến vừa hay khô mắt và không thích ứng với kính áp tròng; có thể làm giảm nhẹ bằng cách sử dụng nước mắt nhân tạo hay các kháng sinh dùng ngoài.

(**): Thường ghi nhận ở thời điểm 4-8 tuần sau khi bắt đầu điều trị và có thể đảo ngược sau khi ngừng dùng acitretin. Phần lớn bệnh nhân sẽ hồi phục hoàn toàn trong vòng 6 tháng tính từ lúc kết thúc điều trị.

Trẻ em

Đôi khi có các báo cáo về sự thay đổi xương ở trẻ em, bao gồm đóng đầu xương sớm, tăng tạo xương và calci hóa ngoài xương sau khi điều trị dài hạn bằng etretinat, các tác dụng không mong muốn này được dự đoán có thể xảy ra với acitretin. Cần theo dõi cẩn thận các thông số tăng trưởng và phát triển xương ở trẻ em.

Bệnh nhân đái tháo đường

Các retinoid có thể cải thiện hoặc làm tệ hơn khả năng dung nạp glucose.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các biểu hiện của ngộ độc vitamin A cấp tính bao gồm đau đầu nặng, chóng mặt, buồn nôn hoặc nôn, buồn ngủ, cáu gắt và ngứa. Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều acitretin vô tình hay cố ý có thể tương tự nhau. Không cần điều trị đặc hiệu vì thuốc có độc tính cấp thấp.

Do sự hấp thu thuốc thay đổi nhiều giữa các cá thể, có thể rửa dạ dày trong vài giờ đầu sau khi uống thuốc quá liều.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh vảy nến, các retinoid điều trị bệnh vảy nến

Mã ATC: D05BB02

Cơ chế tác dụng

Retinol (vitamin A) được biết là thành phần thiết yếu để sự tăng trưởng và biệt hóa biểu mô xảy ra bình thường, mặc dù cơ chế vẫn chưa được thiết lập. Cả retinol và retinoic acid đều có khả năng đảo ngược các thay đổi trên da như sự tăng sừng và biến chất da. Tuy nhiên, các tác động này thông thường chỉ đạt được ở các liều có liên quan đến độc tính cục bộ hay toàn thân ở mức đáng kể. Acitretin là một dẫn chất tổng hợp có vòng thơm của acid retinoic có tỷ lệ điều trị thuận lợi, với khả năng ức chế mạnh hơn và đặc hiệu hơn đối với bệnh vảy nến và các rối loạn sừng hóa biểu mô. Đáp ứng điều trị thường gặp đối với acitretin bao gồm sự bong vảy (có hoặc không có ban đỏ) theo sau sự biểu mô hóa bình thường hơn.

Acitretin là chất chuyển hóa có hoạt tính chính của etretinat.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Acitretin đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1-4 giờ từ lúc uống thuốc. Sinh khả dụng của acitretin dùng đường uống tăng bởi thức ăn. Sinh khả dụng của một liều đơn acitretin xấp xỉ 60%, tuy nhiên sinh khả dụng thay đổi đáng kể giữa các bệnh nhân (36-95%).

Phân bố

Acitretin có tính ưa lipid cao và dễ dàng đi vào các mô cơ thể. Sự liên kết protein huyết tương của acitretin trên 99%. Trong các nghiên cứu trên động vật, acitretin đi qua hàng rào nhau thai với lượng đủ lớn để gây ra dị dạng cho thai nhi. Do bản chất ưa lipid, có thể kết luận acitretin đi qua sữa mẹ ở lượng đáng kể.

Chuyển hóa

Acitretin bị chuyển hóa bởi quá trình đồng phân hóa thành đồng phân 13-cis (cis acitretin), bị chuyển hóa bởi quá trình glucoronic hóa và cắt đứt mạch nhánh.

Các bằng chứng lâm sàng cho thấy có thể hình thành etretinat khi dùng chung acitretin và các sản phẩm chứa cồn. Etretinat là chất có khả năng gây quái thai mạnh và có thời gian bán thải dài hơn acitretin (xấp xỉ 120 ngày).

Thải trừ

Các nghiên cứu đa liều trên bệnh nhân tuổi từ 21-70 cho thấy thời gian bán thải của acitretin xấp xỉ 50 giờ và thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính trong huyết tương là cis acitretin, cũng là một chất gây quái thai là 60 giờ. Từ thời gian bán thải dài nhất quan sát được trên bệnh nhân của acitretin là 96 giờ và cis acitretin là 123 giờ và nếu cho rằng động học của thuốc là tuyến tính, có thể dự đoán trên 99% lượng thuốc được thải trừ trong vòng 36 ngày sau khi kết thúc điều trị dài hạn. Hơn nữa, nồng độ acitretin và cis acitretin trong huyết tương giảm xuống dưới giới hạn nhạy cảm của phương pháp định lượng (< 6 ng/mL) trong vòng 36 ngày sau khi kết thúc điều trị. Acitretin được thải trừ hoàn toàn dưới dạng chất chuyển hóa, tỷ lệ thải trừ thuốc qua thận và mật là xấp xỉ bằng nhau.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản:

Nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

USV PRIVATE LIMITED

H-13, 16, 16A, 17, 18, 19, 20, 21, E-22, O IDC, Mahatma Gandhi Udyog Nagar, Dabhel, Daman, IN-396210, India