

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

RxIZOTEK 5 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ tác dụng không mong muốn gặp phải sau khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC CHO 1 VIÊN

Thành phần hoạt chất: Isotretinoin 5 mg

Thành phần tá dược: Stearoyl polyoxyl-32 glycerides, butylated hydroxyanisole, disodium edetate, span 80, dầu đậu nành, gelatin, glycerin, dung dịch sorbitol, methyl paraben, propyl paraben, ethyl vanillin, titan dioxid, oxyd sắt đỏ, nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang mềm.

Mô tả dạng bào chế: Viên nang mềm màu đỏ nâu, hình oval, bên trong chứa hỗn dịch màu vàng cam.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị các trường hợp bị mụn trứng cá nặng (như nốt sần hay mụn bọc hoặc mụn trứng cá có nguy cơ để lại sẹo vĩnh viễn) đã kháng với phác đồ điều trị chuẩn sử dụng kháng sinh toàn thân và điều trị tại chỗ.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Chỉ dùng isotretinoin dưới sự kê đơn hoặc giám sát bởi bác sỹ có chuyên môn trong việc sử dụng các retinoid toàn thân để điều trị bệnh trứng cá nặng và hiểu rõ về các nguy cơ của thuốc và các yêu cầu theo dõi bệnh nhân.

Nên uống thuốc cùng với thức ăn, 1 đến 2 lần/ngày.

Người lớn (bao gồm thanh thiếu niên và người cao tuổi)

Liều ban đầu: 0,5 mg/kg/ngày. Khả năng đáp ứng với điều trị và một số tác dụng không mong muốn liên quan đến liều là khác nhau giữa các bệnh nhân. Do đó trong quá trình điều trị cần điều chỉnh liều dùng cho phù hợp với từng bệnh nhân. Với hầu hết bệnh nhân, liều dao động từ 0,5 – 1,0 mg/kg/ngày.

Sự thuyên giảm bệnh lâu dài và tỷ lệ tái phát liên quan chặt chẽ tới tổng liều dùng hơn là thời gian điều trị hoặc liều hàng ngày. Nếu tổng liều tích lũy vượt mức 120 – 150 mg/kg cũng sẽ không có thêm hiệu quả bổ sung nào. Thời gian điều trị sẽ phụ thuộc vào liều hàng ngày của từng bệnh nhân. Thông thường một đợt điều trị kéo dài 16-24 tuần là đủ để thuyên giảm bệnh.

Đa số bệnh nhân chỉ cần một đợt điều trị duy nhất để khôi hoàn toàn mụn trứng cá. Trong trường hợp tái phát, có thể thêm một đợt điều trị nữa với liều hàng ngày và liều tích lũy tương tự đợt điều

trị ban đầu. Mụn trứng cá có thể được cải thiện đến 8 tuần sau khi ngừng dùng thuốc, do đó đợt điều trị tiếp theo chỉ nên được xem xét cho đến khi qua giai đoạn này.

Suy thận

Bệnh nhân suy thận nặng nên bắt đầu điều trị với liều thấp hơn (như 10 mg/ngày). Sau đó có thể tăng liều đến 1 mg/kg/ngày hoặc cho đến khi bệnh nhân nhận được liều dung nạp tối đa.

Trẻ em

Không dùng isotretinoin để điều trị mụn trứng cá trước tuổi dậy thì và không nên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi do thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Bệnh nhân không dung nạp thuốc

Ở những bệnh nhân có biểu hiện không dung nạp nghiêm trọng với liều khuyến cáo, có thể điều trị ở liều thấp hơn nhưng thời gian điều trị dài hơn và nguy cơ tái phát cao hơn. Để đạt được hiệu quả điều trị tối đa ở những bệnh nhân này, liều dùng nên tiếp tục ở liều dung nạp cao nhất.

Cách dùng: Đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Phụ nữ có thai hoặc có ý định mang thai, phụ nữ đang cho con bú.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ trừ khi đã thực hiện biện pháp tránh thai hiệu quả.

Người suy gan, chỉ số mỡ máu tăng quá mức, thừa vitamin A, điều trị đồng thời với tetracyclin.

Mẫn cảm với isotretinoin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thuốc có chứa dầu đậu nành. Nếu bệnh nhân bị dị ứng với đậu phộng hay đậu nành thì không dùng thuốc này.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thuốc gây quái thai

Isotretinoin là một chất gây quái thai mạnh ở người với tần suất cao xuất hiện các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và đe dọa tính mạng.

Chống chỉ định tuyệt đối với

- Phụ nữ mang thai.
- Phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi đã thực hiện biện pháp tránh thai hiệu quả.

Đối với phụ nữ có khả năng sinh đẻ, có thể sử dụng isotretinoin nhưng cần đáp ứng tất cả các điều kiện sau:

- Bị mụn trứng cá nặng (như nốt sần hay mụn bọc hoặc mụn trứng cá có nguy cơ để lại sẹo vĩnh viễn) đã kháng với phác đồ điều trị chuẩn sử dụng kháng sinh toàn thân và điều trị tại chỗ.
- Bệnh nhân hiểu rõ nguy cơ gây quái thai.
- Bệnh nhân hiểu rằng cần phải theo dõi nghiêm ngặt, hàng tháng.
- Bệnh nhân hiểu và chấp nhận sự cần thiết của việc tránh thai hiệu quả, không bị gián đoạn, 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị, trong quá trình điều trị và 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Nên sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai hiệu quả cao (biện pháp không phụ thuộc vào người dùng) hoặc sử dụng cùng lúc hai hình thức tránh thai phụ thuộc vào người dùng.

- Ngay cả khi vô kinh, bệnh nhân vẫn phải tuân theo tất cả các hướng dẫn về biện pháp tránh thai hiệu quả.
- Bệnh nhân cần tuân thủ các biện pháp tránh thai hiệu quả.
- Bệnh nhân phải được thông báo và hiểu rõ những hậu quả tiềm ẩn của việc có thai khi đang điều trị bằng isotretinoin và cần nhanh chóng hỏi ý kiến bác sĩ nếu có nguy cơ mang thai.
- Bệnh nhân hiểu được sự cần thiết và chấp nhận làm xét nghiệm thử thai trước khi bắt đầu điều trị, tốt nhất là hàng tháng trong thời gian điều trị và 1 tháng sau khi kết thúc điều trị.
- Bệnh nhân đã hiểu các nguy hại và các thận trọng cần thiết khi sử dụng isotretinoin.

Những điều kiện trên cũng áp dụng cho những phụ nữ hiện tại không quan hệ tình dục, trừ khi bác sĩ kê đơn xem xét rằng có những lý do thuyết phục chỉ ra họ không có nguy cơ mang thai.

Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng:

- Bệnh nhân tuân thủ các điều kiện ngừa thai như đã liệt kê ở trên, bao gồm cả xác nhận rằng họ đã hiểu biết đầy đủ.
- Bệnh nhân chấp nhận các điều kiện kể trên.
- Bệnh nhân sử dụng một biện pháp tránh thai hiệu quả cao (tức là một hình thức không phụ thuộc vào người dùng) hoặc sử dụng cùng lúc hai hình thức tránh thai phụ thuộc vào người dùng, ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt thời gian điều trị và ít nhất 1 tháng sau khi ngừng điều trị.
- Kết quả thử thai âm tính phải có trước, trong và 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Ngày và kết quả thử thai phải được ghi chép lại.

Nếu mang thai trong khi điều trị bằng isotretinoin, bệnh nhân phải dừng điều trị và được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa hoặc có kinh nghiệm về dị tật thai nhi để được đánh giá và tư vấn.

Nếu có thai sau khi kết thúc điều trị vẫn có nguy cơ thai nhi bị dị tật nặng và nghiêm trọng. Nguy cơ này vẫn tồn tại cho đến khi thuốc được loại bỏ hoàn toàn, tức là trong vòng một tháng sau khi kết thúc điều trị.

Tránh thai

Bệnh nhân nữ phải được cung cấp thông tin đầy đủ về phòng tránh thai và cần được tư vấn sử dụng biện pháp tránh thai nếu họ đang không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Bệnh nhân nữ có khả năng sinh con phải sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai hiệu quả cao (biện pháp không phụ thuộc vào người dùng) hoặc sử dụng cùng lúc hai biện pháp tránh thai phụ thuộc vào người dùng. Tránh thai nên được thực hiện ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt quá trình điều trị và tiếp tục ít nhất 1 tháng sau khi ngừng điều trị bằng isotretinoin, ngay cả ở những bệnh nhân vô kinh.

Tình trạng cá nhân nên được đánh giá trong từng trường hợp, khi lựa chọn biện pháp tránh thai nên cùng thảo luận với bệnh nhân để đảm bảo sự tham gia và tuân thủ của họ với các biện pháp đã chọn.

Thử thai

Các xét nghiệm thử thai được giám sát y tế với độ nhạy tối thiểu 25 mIU/ml được khuyến khích thực hiện, như sau:

Trước khi bắt đầu điều trị

Ít nhất một tháng sau khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng biện pháp tránh thai, và vài ngày trước khi kê đơn đầu tiên, bệnh nhân phải làm xét nghiệm mang thai có giám sát y tế. Xét nghiệm này để đảm bảo bệnh nhân không có thai khi bắt đầu điều trị bằng isotretinoin.

Trong quá trình điều trị

Các lần tái khám nên được sắp xếp định kỳ, tốt nhất là hàng tháng. Cần phải lặp lại các xét nghiệm mang thai hàng tháng bởi người có chuyên môn bao gồm xem xét hoạt động tình dục của bệnh nhân, tiền sử kinh nguyệt gần đây (kinh nguyệt bất thường, trễ kinh hoặc vô kinh) và biện pháp tránh thai. Khi được chỉ định, các xét nghiệm thử thai nên được thực hiện vào ngày tái khám hoặc 3 ngày trước khi đến tái khám.

Kết thúc điều trị

Một tháng sau khi dừng điều trị, bệnh nhân nên thử thai lần cuối.

Hạn chế kê đơn và cấp phát thuốc

Đối với phụ nữ có khả năng sinh con, thời gian kê đơn isotretinoin nên được giới hạn trong 30 ngày để hỗ trợ việc theo dõi thường xuyên, bao gồm làm xét nghiệm và giám sát mang thai. Tốt nhất việc thử thai, kê đơn và cấp phát isotretinoin nên diễn ra trong cùng một ngày. Việc cấp phát isotretinoin nên thực hiện trong vòng tối đa 7 ngày kể từ ngày kê đơn.

Việc theo dõi hàng tháng này sẽ đảm bảo việc làm xét nghiệm và giám sát mang thai được thực hiện thường xuyên và bệnh nhân không có thai trước khi nhận đơn thuốc tiếp theo.

Bệnh nhân nam

Dữ liệu hiện có cho thấy mức độ phơi nhiễm của người mẹ từ tinh dịch của bệnh nhân nam dùng isotretinoin, không đủ mức độ liên quan đến tác dụng gây quái thai của isotretinoin. Bệnh nhân nam cần được khuyến cáo không được chia sẻ thuốc với bất kỳ ai, đặc biệt là phụ nữ.

Các biện pháp phòng ngừa bổ sung

Bệnh nhân cần được hướng dẫn không được chia sẻ thuốc này cho bất kỳ ai khác và trả lại tất cả các viên thuốc chưa sử dụng cho bác sĩ khi kết thúc điều trị.

Bệnh nhân không được hiến máu trong thời gian điều trị và trong vòng 1 tháng sau khi ngừng sử dụng isotretinoin vì nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi khi truyền máu cho phụ nữ mang thai.

Rối loạn tâm thần

Trầm cảm, trầm cảm trở nên trầm trọng hơn, lo lắng, xu hướng bạo lực, thay đổi tâm trạng, các triệu chứng loạn thần và rất hiếm gặp có ý định tự tử, cố gắng tự tử và tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng isotretinoin. Cần đặc biệt quan tâm đến bệnh nhân có tiền sử trầm cảm, tất cả bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và chuyển hướng điều trị thích hợp nếu cần. Việc ngừng dùng isotretinoin không đủ để giảm bớt các triệu chứng, do đó cần đánh giá thêm về tâm thần hoặc tâm lý.

Gia đình hoặc bạn bè có hiểu biết về bệnh tâm thần sẽ hữu ích trong việc phát hiện sự suy giảm sức khỏe tâm thần của bệnh nhân.

Rối loạn da và mô dưới da

Đợt cấp trầm trọng của mụn trứng cá thì thoảng xuất hiện trong thời gian đầu điều trị nhưng sẽ giảm khi tiếp tục điều trị, thường trong vòng 7-10 ngày và không cần chỉnh liều.

Cần tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia UV. Khi cần thiết, nên sử dụng sản phẩm chống nắng có chỉ số bảo vệ cao, ít nhất là SPF 15.

Nên tránh tẩy da chết bằng hóa chất và điều trị laser da ở những bệnh nhân dùng isotretinoin trong thời gian 5-6 tháng sau khi kết thúc điều trị vì nguy cơ gây sẹo phì đại ở những vùng da không điển hình và hiếm gặp hơn là tăng hoặc giảm sắc tố sau viêm ở vùng da được điều trị. Nên tránh sử dụng sáp tẩy lông ở bệnh nhân đang dùng isotretinoin trong ít nhất 6 tháng sau khi điều trị vì có nguy cơ bị tróc biểu bì.

Nên tránh dùng đồng thời isotretinoin với các chế phẩm tại chỗ điều trị mụn trứng cá hoặc tẩy da chết vì có thể làm tăng kích ứng tại vị trí bôi.

Bệnh nhân nên sử dụng kem dưỡng ẩm da và son dưỡng môi ngay từ khi bắt đầu điều trị vì isotretinoin có khả năng gây khô da và môi.

Đã có những báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các phản ứng nghiêm trọng trên da (như như hồng ban đa dạng (EM), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)) liên quan đến việc sử dụng isotretinoin. Vì những phản ứng này có thể khó phân biệt với các phản ứng da khác có thể xảy ra, bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng da nghiêm trọng. Nếu nghi ngờ phản ứng da nghiêm trọng nên ngừng điều trị bằng isotretinoin.

Phản ứng dị ứng

Các phản ứng phản vệ được báo cáo hiếm gặp, ở một số trường hợp sau khi tiếp xúc tại chỗ với retinoids trước đó. Các phản ứng dị ứng trên da ít gặp. Đã xảy ra trường hợp viêm mạch dị ứng nghiêm trọng, thường có ban xuất huyết (vết bầm tím và mảng đỏ) ở tứ chi và các tổn thương ngoài da. Với phản ứng dị ứng nghiêm trọng cần phải ngừng điều trị và theo dõi cẩn thận.

Rối loạn mắt

Khô mắt, mờ giác mạc, giảm thị lực ban đêm và viêm giác mạc thường khởi sau khi ngừng điều trị. Khô mắt có thể dùng thuốc mỡ tra mắt hoặc nước mắt nhân tạo. Bệnh nhân có thể không sử dụng được kính áp tròng và phải đeo kính trong quá trình điều trị.

Giảm thị lực ban đêm cũng đã xảy ra và khởi phát đột ngột ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân gặp khó khăn về thị giác nên hỏi ý kiến bác sĩ nhãn khoa. Có thể cần ngừng dùng isotretinoin.

Rối loạn cơ-xương và mô liên kết

Đau cơ, đau khớp và tăng chỉ số creatine phosphokinase huyết thanh đã xảy ra ở bệnh nhân dùng isotretinoin, đặc biệt ở những người có hoạt động thể chất mạnh. Trong một số trường hợp, điều này có thể tiến triển thành tiêu cơ vân đe dọa tính mạng.

Những thay đổi về xương bao gồm cốt hóa đầu xương sớm, phì đại xương và vôi hóa gân và dây chằng đã xảy ra sau vài năm dùng liều rất cao để điều trị rối loạn sừng hóa. Liều dùng, thời gian điều trị và tổng liều tích lũy ở những bệnh nhân này thường vượt xa mức liều khuyến cáo cho điều trị mụn.

Tăng huyết áp nội sọ lạnh tính

Các trường hợp tăng huyết áp nội sọ lạnh tính đã xảy ra, một số trường hợp liên quan đến việc sử dụng đồng thời với tetracyclin. Các dấu hiệu và triệu chứng của tăng huyết áp nội sọ lạnh tính bao

gồm nhức đầu, buồn nôn và nôn, rối loạn thị giác và phù gai thị. Nếu xảy ra tăng huyết áp nội sọ lành tính nên ngừng dùng isotretinoin ngay lập tức.

Rối loạn gan mật

Nên kiểm tra men gan trước khi điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị, và sau đó 3 tháng một lần trừ khi có chỉ định theo dõi lâm sàng thường xuyên hơn. Đã có báo cáo về tăng transaminase gan thoáng qua và có hồi phục. Trong nhiều trường hợp, những thay đổi này nằm trong phạm vi bình thường và các giá trị đã trở lại mức cơ bản trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, nếu nồng độ transaminase tăng liên tục về mặt lâm sàng, nên xem xét giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Giảm chức năng thận

Giảm chức năng thận và suy thận không ảnh hưởng đến dược động học của isotretinoin. Do đó, có thể dùng isotretinoin cho bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, bệnh nhân nên bắt đầu ở liều thấp và điều chỉnh đến liều tối đa dung nạp được.

Chuyển hóa lipid

Chỉ số lipid huyết thanh (đo lúc đói) nên được kiểm tra trước khi điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị, và sau đó 3 tháng một lần trừ khi có chỉ định theo dõi lâm sàng thường xuyên hơn. Chỉ số lipid huyết thanh tăng cao thường trở lại bình thường khi giảm liều hoặc ngừng điều trị và cũng có thể đáp ứng với các biện pháp ăn kiêng.

Isotretinoin có thể làm tăng nồng độ triglycerid trong huyết tương. Nên ngừng dùng isotretinoin nếu không thể kiểm soát được tình trạng tăng triglycerid máu ở mức chấp nhận được hoặc xảy ra các triệu chứng của viêm tụy. Nồng độ vượt quá 800 mg/dL hoặc 9 mmol/L đôi khi liên quan đến viêm tụy cấp tính, có thể gây tử vong.

Rối loạn tiêu hóa

Isotretinoin có thể gây viêm ruột (bao gồm viêm hồi tràng khu trú) ở người không có tiền sử rối loạn đường ruột trước đó. Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng (xuất huyết) nên ngừng dùng isotretinoin ngay lập tức.

Bệnh nhân có nguy cơ cao

Ở những bệnh nhân bị tiểu đường, béo phì, nghiện rượu hoặc rối loạn chuyển hóa lipid đang điều trị bằng isotretinoin, cần kiểm tra thường xuyên hơn các chỉ số lipid và/hoặc glucose trong huyết thanh. Đã có báo cáo về lượng đường trong máu lúc đói cao và các trường hợp mới bị tiểu đường đã được chẩn đoán trong khi điều trị bằng isotretinoin.

Cảnh báo tá dược

Thuốc chứa methylparaben, propylparaben có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

Thuốc có chứa 23 mg sorbitol trong mỗi viên Izotek 5 mg. Cần xem xét tác dụng hiệp đồng của các thuốc có chứa sorbitol (hay fructose) và lượng sorbitol dùng theo chế độ ăn kiêng. Hàm lượng sorbitol có trong thuốc uống có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc khác khi dùng chung.

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

Khả năng sinh sản

Isotretinoin ở liều điều trị, không ảnh hưởng đến số lượng, khả năng di chuyển và hình thái học của tinh trùng và không gây nguy hiểm cho sự hình thành và phát triển phôi ở bệnh nhân nam dùng isotretinoin.

Phụ nữ mang thai

*Mang thai là chống chỉ định **tuyệt đối** khi điều trị bằng isotretinoin. Phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong và đến một tháng sau khi điều trị. Nếu vẫn có thai mặc dù đã ngừa thai trong thời gian này, nguy cơ rất cao thai nhi bị dị tật bẩm sinh rất nặng và nghiêm trọng.*

Dị tật bẩm sinh ở thai nhi có liên quan đến phơi nhiễm isotretinoin gồm bất thường hệ thần kinh trung ương (não úng thủy, dị dạng tiểu não/bất thường tiểu não, đầu nhỏ), bất thường ở mặt, hờ hàm ếch, bất thường tai ngoài (thiếu tai ngoài, không có hoặc bị nhỏ khoang tai ngoài), bất thường ở mắt (mắt nhỏ), bất thường trên tim mạch (dị tật tim conotruncal như tứ chứng Fallot, sự hoán vị các mạch máu lớn, thiếu vách ngăn), bất thường tuyến ức và bất thường tuyến cận giáp. Tăng tỷ lệ bị sảy thai tự nhiên.

Nếu bệnh nhân nữ điều trị với isotretinoin mang thai, dừng điều trị với isotretinoin và hướng dẫn bệnh nhân đến gặp bác sĩ chuyên khoa hoặc có kinh nghiệm về dị tật thai nhi để được đánh giá và tư vấn.

Phụ nữ cho con bú

Isotretinoin có ái lực cao với lipid, do đó isotretinoin có khả năng đi vào sữa mẹ. Do có thể gây tác dụng không mong muốn ở trẻ em khi bú mẹ, chống chỉ định dùng isotretinoin trong thời gian cho con bú.

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.

Giảm thị lực ban đêm đã xảy ra ở một số trường hợp khi dùng isotretinoin và một số trường hợp hiếm gặp triệu chứng vẫn tồn tại sau khi điều trị. Vì bệnh khởi phát đột ngột, bệnh nhân nên được khuyến cáo về vấn đề tiềm ẩn này và cảnh báo thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Rất hiếm gặp xảy ra tình trạng buồn ngủ, chóng mặt và rối loạn thị giác. Nên cảnh báo cho bệnh nhân nếu họ gặp những tác dụng này, họ không được lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia vào bất kỳ hoạt động nào mà các triệu chứng có thể gây nguy hiểm cho họ hoặc người khác.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Không nên dùng đồng thời với vitamin A do nguy cơ gây thừa vitamin A.

Đã xảy ra trường hợp tăng huyết áp nội sọ lành tính (khối u não giả) khi sử dụng đồng thời isotretinoin và tetracyclin. Do đó, không điều trị đồng thời với tetracyclin.

Không dùng đồng thời isotretinoin với các thuốc điều trị mụn trứng cá tại chỗ hoặc tẩy da chết vì có thể làm tăng kích ứng tại vị trí bôi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR) CỦA THUỐC

Một số tác dụng không mong muốn của isotretinoin có liên quan đến liều dùng. Các tác dụng không mong muốn thường tự khỏi sau khi thay đổi liều hoặc ngừng điều trị, tuy nhiên một số tác dụng không mong muốn có thể vẫn tồn tại sau khi dừng điều trị. Các triệu chứng sau đây là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng isotretinoin: khô da, khô niêm mạc như môi (viêm môi), niêm mạc mũi (chảy máu cam), và mắt (viêm kết mạc).

Tần suất các tác dụng không mong muốn từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng tổng hợp trên 824 bệnh nhân và từ dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường được trình bày ở bảng dưới đây. Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo hệ cơ quan và tần suất. Các loại tần suất được xác định: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và chưa biết (chưa thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất và hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Tần suất	Các tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng	Rất hiếm gặp	Nhiễm vi khuẩn Gram dương (niêm mạc)
Máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu, thiếu máu, tăng tiểu cầu, tốc độ lắng hồng cầu tăng
	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính
	Rất hiếm gặp	Bệnh hạch bạch huyết
Hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, quá mẫn, phản ứng dị ứng da
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Đái tháo đường, tăng acid uric máu
Tâm thần	Hiếm gặp	Trầm cảm, trầm cảm trầm trọng hơn, xu hướng bạo lực, lo lắng, thay đổi tâm trạng
	Rất hiếm gặp	Tự tử, cố gắng tự sát, có ý định tự sát, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường
Thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Rất hiếm gặp	Tăng áp lực nội sọ lành tính, co giật, buồn ngủ, chóng mặt
Mắt	Rất thường gặp	Viêm bờ mi, viêm kết mạc, khô mắt, kích ứng mắt
	Rất hiếm gặp	Phù gai thị (như dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ lành tính), đục thủy tinh thể, mù màu (khiếm khuyết thị giác màu sắc), không dung nạp kính áp tròng, mờ giác mạc, giảm thị lực ban đêm, viêm giác mạc, sợ ánh sáng, rối loạn thị giác, nhìn mờ
Tai	Rất hiếm gặp	Khiếm thính
Mạch máu	Rất hiếm gặp	Viêm mạch (như u hạt Wegener, viêm mạch dị ứng)
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Viêm mũi họng, chảy máu cam, khô mũi
	Rất hiếm gặp	Có thắt phế quản (đặc biệt ở bệnh nhân hen suyễn), khàn giọng
Tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Bệnh viêm ruột, viêm đại tràng, viêm hồi tràng, viêm tụy, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy ra máu, buồn nôn, khô họng
Gan, mật	Rất thường gặp	Tăng transaminase
	Rất hiếm gặp	Viêm gan

Da và các mô dưới da	Rất thường gặp	Ngứa, ban đỏ, viêm da, viêm môi, da khô, bong da cục bộ, da mỏng (nguy cơ chấn thương do ma sát)
	Hiếm gặp	Rụng tóc
	Rất hiếm gặp	Mụn trứng cá bọc phát, mụn trứng cá trầm trọng hơn (bùng phát mụn trứng cá), ban đỏ (trên mặt), ngoại ban, bệnh về tóc, rụng lông, loạn dưỡng móng, viêm quanh móng, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, u hạt nhiễm khuẩn, tăng sắc tố da, tăng tiết mồ hôi
	Chưa biết	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.
Cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp, đau cơ, đau lưng (đặc biệt ở trẻ em và trẻ vị thành niên)
	Rất hiếm gặp	Viêm khớp, vôi hóa (vôi hóa dây chằng và gân), cốt hóa sớm đầu xương, loãng xương (phì đại xương), giảm mật độ xương, viêm gân
	Chưa biết	Tiêu cơ vân
Thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Viêm cầu thận
Hệ sinh sản và tuyến vú	Chưa biết	Rối loạn chức năng tình dục bao gồm rối loạn cương dương và giảm ham muốn, nữ hóa tuyến vú, khô âm đạo
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Rất hiếm gặp	Gia tăng sự hình thành mô hạt, khó chịu
Các xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng triglycerid máu, lipoprotein tỷ trọng cao giảm
	Thường gặp	Tăng cholesterol máu, tăng glucose máu, tiểu máu, protein niệu
	Rất hiếm gặp	Creatine phosphokinase trong máu tăng

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Isotretinoin là một dẫn xuất của vitamin A. Mặc dù độc tính cấp của isotretinoin thấp, nhưng các dấu hiệu thừa vitamin A có thể xuất hiện trong những trường hợp quá liều do vô ý. Những biểu hiện của ngộ độc vitamin A cấp tính như đau đầu dữ dội, buồn nôn hoặc nôn, buồn ngủ, kích ứng da và ngứa. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều isotretinoin do vô ý hoặc cố chủ ý có khả năng giống nhau. Các triệu chứng này có thể tự khỏi hoặc giảm dần mà không cần điều trị.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Retinoid điều trị mụn trứng cá
Mã ATC: D10BA01

Cơ chế hoạt động

Isotretinoin là một đồng phân lập thể của acid all-trans retinoic (tretinoin). Cơ chế hoạt động của isotretinoin vẫn chưa được xác định rõ ràng, nhưng trên hình ảnh lâm sàng của mụn trứng cá nặng quan sát được, thấy isotretinoin liên quan đến việc ức chế hoạt động của tuyến bã nhờn và làm giảm kích thước tuyến bã nhờn trên hình ảnh mô học. Ngoài ra, isotretinoin còn có tác dụng chống viêm da.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Tình trạng tăng sừng hóa của lớp biểu mô nang lông – tuyến bã nhờn làm bong tróc các tế bào sừng vào ống dẫn và tắc nghẽn bởi keratin và bã nhờn dư thừa. Tiếp theo là sự hình thành của nhân trứng cá và cuối cùng là tổn thương viêm. Isotretinoin ức chế sự tăng sinh của các tế bào bã nhờn và tác động lên mụn trứng cá bằng cách tái thiết lập trật tự chương trình biệt hóa. Bã nhờn là một cơ chất chính cho sự phát triển của vi khuẩn *Propionibacterium acnes*, do đó giảm tiết bã nhờn làm ức chế sự xâm nhập của vi khuẩn vào ống dẫn.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sự hấp thu isotretinoin qua đường tiêu hóa là khác nhau giữa các cá thể và tuyến tính với liều trong khoảng điều trị. Sinh khả dụng tuyệt đối của isotretinoin chưa được xác định vì hợp chất này không có chế phẩm tiêm tĩnh mạch ở người, nhưng ngoại suy từ những nghiên cứu trên cho thấy sinh khả dụng toàn thân khá thấp và thay đổi. Khi dùng cùng với thức ăn, sinh khả dụng tăng gấp đôi so với lúc đói.

Phân bố

Isotretinoin liên kết nhiều với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (99,9%). Thể tích phân bố isotretinoin ở người chưa được xác định vì isotretinoin không có sẵn ở dạng chế phẩm tiêm tĩnh mạch cho người. Ở người có rất ít thông tin về sự phân bố isotretinoin vào mô. Nồng độ isotretinoin trong biểu bì chỉ bằng một nửa nồng độ isotretinoin trong huyết thanh. Nồng độ isotretinoin trong huyết tương gấp khoảng 1,7 lần so với trong máu toàn phần do isotretinoin xâm nhập kém vào trong hồng cầu.

Chuyển hóa

Sau khi uống, ba chất chuyển hóa chính được xác định trong huyết tương là 4-oxo-isotretinoin, tretinoin và 4-oxo-tretinoin. Những chất chuyển hóa này đã cho thấy hoạt tính sinh học trong một vài thử nghiệm *in vitro*. 4-oxo-isotretinoin đã được chứng minh trong một nghiên cứu lâm sàng là chất góp phần đáng kể vào hoạt tính của isotretinoin (giảm tốc độ bài tiết bã nhờn mặc dù không ảnh hưởng đến nồng độ isotretinoin và tretinoin trong huyết tương). Các chất chuyển hóa nhỏ khác như các liên hợp glucuronid. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính 4-oxo-isotretinoin ở trạng thái ổn định, cao gấp 2,5 lần so với nồng độ của hợp chất ban đầu.

Isotretinoin và tretinoin được chuyển hóa lẫn nhau và do đó sự chuyển hóa của tretinoin có liên quan với isotretinoin. Khoảng 20-30% liều isotretinoin được chuyển hóa bằng cách đồng phân hóa.

Tuần hoàn gan ruột có thể đóng một vai trò quan trọng trong dược động học của isotretinoin ở người. Các nghiên cứu về chuyển hóa *in vitro* đã chứng minh rằng một số enzyme CYP tham gia vào quá trình chuyển hóa isotretinoin thành 4-oxo-isotretinoin và tretinoin. Không có đồng phân nào có vai trò ưu thế. Isotretinoin và các chất chuyển hóa của nó không ảnh hưởng đáng kể đến hoạt động của CYP.

Thải trừ

Sau khi uống isotretinoin đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ, lượng thuốc được thải trừ qua nước tiểu và phân là tương đương nhau. Sau khi uống isotretinoin, thời gian bán thải của thuốc ở dạng

không đổi ở bệnh nhân bị mụn trứng cá trung bình là 19 giờ. Thời gian bán thải của 4-oxo-isotretinoin lâu hơn, với thời gian trung bình là 29 giờ.

Isotretinoin là một retinoid sinh lý và nồng độ retinoid nội sinh đạt được trong khoảng hai tuần sau khi kết thúc điều trị isotretinoin.

Bệnh nhân suy gan

Vì isotretinoin chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan, nên thông tin về động học của isotretinoin ở các bệnh nhân này còn hạn chế.

Bệnh nhân suy thận

Suy thận không làm giảm đáng kể độ thanh thải của isotretinoin hoặc 4-oxo-isotretinoin trong huyết tương.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ, 3 vỉ x 10 viên, vỉ PVC/nhôm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

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

Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex

Trụ sở: Số 358 đường Giải Phóng, Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội

Sản xuất tại: Nhà máy dược phẩm số 2, Trung Hậu, Tiền Phong, Mê Linh, Hà Nội

Ngày 12 tháng 09 năm 2021



PHÓ GIÁM ĐỐC
Lê Mạnh Quỳnh

