

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, HÃY HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SỸ.**

VIÊN NANG SOTRETRAN 10 MG & 20 MG
(Viên nang gelatin mềm Isotretinoin USP 10 mg & 20 mg)

GÂY DỊ TẬT BẨM SINH



KHÔNG SỬ DỤNG THUỐC NÀY CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO

Isotretinoin không được sử dụng cho bệnh nhân nữ đang hoặc chuẩn bị có thai. Đây là một nguy cơ cao đặc biệt gây dị tật bẩm sinh nếu có thai khi đang dùng isotretinoin với bất kỳ lượng nào, ngay cả thời gian sử dụng ngắn. Khả năng bất kỳ thai nhi nào phơi nhiễm trong thai kỳ có thể bị ảnh hưởng. Không có phương tiện xác định chính xác thai nhi bị phơi nhiễm có bị ảnh hưởng hay không.

Dị tật bẩm sinh đã được ghi nhận sau khi phơi nhiễm isotretinoin gồm bất thường ở mắt, mắt, tai, hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch, tuyến ức và tuyến cận giáp. Các trường hợp chỉ số IQ dưới 85 kèm hoặc không kèm các bất thường đã được báo cáo. Tăng nguy cơ sảy thai tự phát, và sinh non đã được báo cáo.

Bất thường biểu hiện bên ngoài đã được ghi nhận gồm: bất thường sọ; bất thường ở tai (gồm dị tật không tai, loa tai nhỏ, không có hoặc ống tai ngoài nhỏ); bất thường ở mắt (gồm tật mắt nhỏ); bất thường ở mặt; hở hàm ếch. Các bất thường bên trong đã được ghi nhận bao gồm: bất thường hệ thần kinh trung ương (gồm bất thường não, dị dạng tiểu não, não úng thủy, đầu nhỏ, thiếu hụt thần kinh sọ); bất thường tim mạch; bất thường tuyến ức; thiếu hormon tuyến cận giáp. Trong một số trường hợp, tử vong đã xảy ra ở một số bất thường đã được ghi nhận bên trên.

Nếu có thai khi đang điều trị với isotretinoin, ngay lập tức dừng sử dụng isotretinoin và nữ bệnh nhân có thai phải liên hệ với chuyên gia trong lĩnh vực Sản Phụ khoa có kinh nghiệm về quái thai để đánh giá và tư vấn sâu hơn.

THÀNH PHẦN

VIÊN NANG SOTRETRAN 10 MG

Mỗi viên nang chứa: Isotretinoin USP 10 mg

Tá dược: Gelatin, Glycerin, Ferric oxide (Oxid sắt), Titanium Dioxide, Methylparaben, Propylparaben, Hydrogenated Vegetable Oil-Type I (Hydrogenated Soybean oil) (Dầu thực vật được hydro hóa-Loại I, Dầu nành được hydro hóa), Hydrogenated Vegetable Oil-Type II (Dầu thực vật được hydro hóa-Loại II), White Wax (Sáp ong trắng), Edetate Disodium, Butylated Hydroxy Anisole, Polysorbate 80, Soybean Oil (Dầu nành), Light Mineral Oil (Light Liquid Paraffin) (Dầu khoáng nhẹ, Dầu Paraffin lỏng nhẹ), Isopropyl alcohol.

VIÊN NANG SOTRETRAN 20 MG

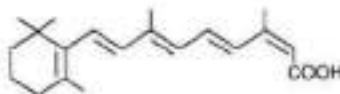
Mỗi viên nang chứa: Isotretinoin USP 20 mg

Tá dược: Gelatin, Glycerin, FD&C Red No.3 (Màu đỏ số 3), FD&C Blue No.1 (Màu xanh số 1), Titanium

Dioxide, Methylparaben, Propylparaben, Hydrogenated Vegetable Oil-Type I (Dầu thực vật được hydro hóa-Loại I, Dầu nành được hydro hóa), Hydrogenated Vegetable Oil- Type II (Dầu thực vật được hydro hóa-Loại II), White Wax (Sáp ong trắng), Edetate Disodium, Butylated Hydroxy Anisole, Polysorbate 80, Soybean Oil, Light Mineral Oil (Light Liquid Paraffin) (Dầu khoáng nhẹ - Dầu paraffin lỏng nhẹ), Isopropyl alcohol.

MÔ TẢ¹

Tên hóa học của isotretinoin là 13-*cis*-retinoic acid và có liên quan với cả retinoic acid và retinol (vitamin A). Bột tinh thể màu vàng đến màu cam, phân tử lượng là 300,44. Công thức cấu tạo như sau:



ISOTRETINOIN

CHỈ ĐỊNH¹

Mụn bọc trứng cá nặng

Viên nang SOTRETRAN (isotretinoin) được chỉ định điều trị mụn bọc trứng cá nặng. Nốt mụn là các thương tổn viêm với đường kính từ 5 mm trở lên. Nốt mụn có thể trở thành mụn mủ hoặc chảy máu. “Nặng”, theo định nghĩa, có nghĩa là “nhiều” đối lập với “một vài hoặc vài” nốt mụn. Vì tác dụng phụ nặng liên quan đến công dụng, isotretinoin nên được sử dụng cho bệnh nhân bị mụn bọc trứng cá nặng mà không đáp ứng với trị liệu thông thường, gồm các kháng sinh dùng đường toàn thân. Hơn nữa, isotretinoin chỉ được chỉ định cho bệnh nhân nữ không có thai, vì isotretinoin có thể gây dị tật bẩm sinh nặng (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẠT TRONG KHUNG**).

Một đợt điều trị duy nhất trong 15 đến 20 tuần đã chứng minh kết quả giảm hoàn toàn và kéo dài ở nhiều bệnh nhân. Nếu cần, thêm đợt điều trị thứ hai, không nên khởi đầu cho đến ít nhất 8 tuần sau khi hoàn tất đợt điều trị đầu tiên, vì kinh nghiệm cho thấy bệnh có thể tiếp tục cải thiện khi dùng isotretinoin. Khoảng cách lý tưởng trước khi tái điều trị chưa được xác định cho bệnh nhân chưa phát triển hệ xương hoàn chỉnh (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**: Cơ xương; Tỷ trọng khoáng xương, Phi đại xương, và Cốt hóa sớm đầu xương).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG^{1,2}

Dùng Viên nang SOTRETRAN (isotretinoin) trong bữa ăn (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**: Thông tin cho bệnh nhân).

Khoảng liều lượng khuyến cáo cho isotretinoin là 0,5 đến 1,0 mg/kg/ngày được chia làm 2 lần, dùng thuốc với thức ăn trong thời gian 15 đến 20 tuần. Trong các nghiên cứu so sánh liều dùng 0,1; 0,5; và 1,0 mg/kg/ngày, cho thấy tất cả các liều lượng đều làm sạch mụn ban đầu, nhưng cần tái điều trị với liều lượng thấp hơn. Trong thời gian điều trị, có thể điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng của bệnh và/hoặc sự xuất hiện tác dụng phụ trên lâm sàng, một số tác dụng phụ có thể có liên quan đến liều dùng. Bệnh nhân là người trưởng thành bị mụn bọc trứng cá nặng kèm sẹo hoặc biểu lộ ban đầu ở thân, có thể chỉnh liều lên đến 2,0 mg/kg/ngày, theo dung nạp. Dùng isotretinoin không kèm với thức ăn sẽ làm giảm sự hấp thu đáng kể. Trước khi chỉnh liều, nên hỏi bệnh nhân về sự tuân thủ với việc dùng thuốc với thức ăn của bệnh nhân.

Tính an toàn của việc dùng isotretinoin ngày 1 lần chưa được thiết lập. Liều dùng ngày 1 lần **không** được khuyến cáo.

Nếu tổng số mụn bọc trứng cá giảm 70% trước khi hoàn tất đợt điều trị 15 đến 20 tuần điều trị, có thể dừng thuốc. Sau khi dừng trị liệu 2 tháng hoặc hơn, và nếu mụn bọc trứng cá nặng tái phát hoặc vẫn còn dai dẳng, có thể bắt đầu đợt trị liệu thứ hai. Khoảng cách lý tưởng trước khi tái điều trị

chưa được xác định cho bệnh nhân có hệ cơ xương chưa hoàn chỉnh. Sử dụng isotretinoin lâu dài, ngay cả ở liều thấp, chưa được nghiên cứu, và không được khuyến cáo. Một điều rất quan trọng là khi dùng isotretinoin ở liều khuyến cáo không được kéo dài hơn thời gian khuyến cáo. Chưa biết tác động trên việc mất xương khi sử dụng isotretinoin lâu dài (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Cơ xương; Tỉ trọng khoáng xương, Phì đại xương, và Cốt hóa sớm đầu xương).

Phải dùng các biện pháp ngừa thai cho bất kỳ đợt trị liệu tiếp theo nào (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Bảng: Liều dùng của isotretinoin theo thể trọng (Dựa vào khi dùng thuốc với thức ăn).

Thể trọng		Tổng liều theo mg/ngày		
kilograms	pounds	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg*
40	88	20	40	80
50	110	25	50	100
60	132	30	60	120
70	154	35	70	140
80	176	40	80	160
90	198	45	90	180
100	220	50	100	200

* Khoảng liều khuyến cáo là 0,5 đến 1,0 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân suy thận nặng

Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên bắt đầu điều trị với liều thấp (như 10 mg/ngày). Sau đó nên tăng liều lên đến 1 mg/kg/ngày hoặc cho đến khi bệnh nhân dùng liều dung nạp tối đa.

Trẻ em

Isotretinoin không được chỉ định điều trị mụn trước khi dậy thì và không khuyến cáo cho bệnh nhân dưới 12 tuổi vì thiếu dữ liệu tính an toàn và hiệu quả.

Bệnh nhân không dung nạp

Ở bệnh nhân không dung nạp nặng với liều khuyến cáo, có thể tiếp tục điều trị với liều thấp hơn với thời gian điều trị lâu hơn và có nguy cơ tái phát cao. Để đạt được hiệu quả tối đa có thể ở những bệnh nhân này, tiếp tục sử dụng liều cho dung nạp cao nhất.

THÔNG TIN DÀNH CHO ĐƯỢC SĨ
 Isotretinoin chỉ được phân phát không quá 30 ngày.

SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT ^{1,2}

Thai kỳ

Thai kỳ - Nhóm X theo phân loại US FDA. Xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẠT TRONG KHUNG**.

Thai kỳ là một chống chỉ định tuyệt đối đối với điều trị với isotretinoin (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Nếu thai kỳ xảy ra mặc dù đã ngừa thai trong thời gian điều trị với isotretinoin hoặc trong tháng sau đợt điều trị, thai nhi có nguy cơ rất cao bị dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và nặng.

Dị tật bẩm sinh ở thai nhi có liên quan đến phơi nhiễm với 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 (bất thường tim bẩm sinh do bất thường trong hình thành và phân chia vách ngăn của dòng tổng máu của tim và mạch máu lớn 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 tỉ lệ bị sảy thai liên tiếp.

Nếu có thai ở phụ nữ được điều trị với isotretinoin, dừng điều trị với isotretinoin và hướng dẫn bệnh nhân đến gặp chuyên gia có kinh nghiệm trong việc đánh giá quái thai và tư vấn.

Bà mẹ nuôi con bằng sữa mẹ

Không biết thuốc này có bài tiết qua sữa người hay không. Vì khả năng gây tác dụng phụ, các bà mẹ nuôi con bằng sữa mẹ không nên dùng isotretinoin.

Sử dụng ở trẻ em

Sử dụng isotretinoin ở bệnh nhi dưới 12 tuổi chưa được nghiên cứu. Sử dụng isotretinoin để điều trị mụn trứng cá nặng ở bệnh nhi 12 đến 17 tuổi nên được cân nhắc cẩn thận, đặc biệt đối với bệnh nhân đã biết bệnh về cấu trúc xương hoặc bệnh về chuyển hóa (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Tổng quát). Sử dụng isotretinoin trong nhóm tuổi này để điều trị mụn bọc trứng cá nặng được củng cố bằng chứng cứ từ một nghiên cứu lâm sàng so sánh 103 bệnh nhi (13 đến 17 tuổi) với 197 bệnh nhân là người trưởng thành (≥ 18 tuổi). Kết quả từ nghiên cứu này chứng minh rằng isotretinoin, ở liều dùng 1 mg/kg/ngày chia 2 lần bằng nhau, là tương đương về hiệu quả trong điều trị mụn bọc trứng cá nặng ở cả bệnh nhi và bệnh nhân là người trưởng thành.

Trong các nghiên cứu với isotretinoin, các phản ứng phụ được báo cáo ở bệnh nhi là tương tự như phản ứng phụ được mô tả ở người trưởng thành ngoại trừ tăng tỉ lệ đau lưng và đau khớp (cả hai phản ứng phụ này thỉnh thoảng xảy ra trầm trọng) và đau cơ ở bệnh nhi (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Trong một nghiên cứu lâm sàng mở nhãn đã được báo cáo (N=217) về đợt điều trị duy nhất với isotretinoin trong điều trị mụn bọc trứng cá nặng, đo tỉ trọng xương ở nhiều vị trí khác nhau giảm không đáng kể (thay đổi xương cột sống $>4\%$ và thay đổi xương hông $>5\%$) hoặc tăng ở phần lớn bệnh nhân. Một bệnh nhân bị giảm tỉ trọng khoáng xương cột sống $>4\%$ dựa theo dữ liệu không được điều chỉnh. Mười sáu bệnh nhân (7,9%) giảm tỉ trọng khoáng xương cột sống thất lưng $>4\%$, và tất cả bệnh nhân khác (92%) không giảm hoặc tăng đáng kể (được điều chỉnh theo chỉ số khối cơ thể). Chín (4,5%) bệnh nhân bị giảm tỉ trọng khoáng xương hông toàn phần $>5\%$ dựa theo dữ liệu không được điều chỉnh. Hai mươi một bệnh nhân (10,6%) giảm tỉ trọng khoáng xương hông toàn phần $>5\%$, và tất cả bệnh nhân khác (89%) không giảm hoặc tăng đáng kể (được điều chỉnh theo chỉ số khối cơ thể). Các nghiên cứu theo dõi được thực hiện ở 8 trong số bệnh nhân này bị giảm tỉ trọng khoáng xương lên đến 11 tháng về sau đã chứng minh tăng tỉ trọng xương ở 5 bệnh nhân ở xương cột sống thất lưng, trong khi 3 bệnh nhân khác có tỉ trọng xương cột sống thất lưng dưới mức cơ bản. Tỉ trọng khoáng xương hông toàn phần vẫn duy trì dưới mức cơ bản (khoảng 1,6% đến -7,6%) ở 5 trong số 8 bệnh nhân (62,5%).

Trong một nghiên cứu riêng biệt, mở nhãn, mở rộng đã được báo cáo ở 10 bệnh nhân, tuổi từ 13 đến 18 tuổi, bắt đầu đợt điều trị thứ hai với isotretinoin 4 tháng sau đợt điều trị đầu tiên, hai bệnh nhân bị giảm tỉ trọng khoáng xương cột sống thất lưng trung bình lên đến 3,25% (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Cơ xương: Tỉ trọng khoáng xương).

Sử dụng ở người cao tuổi

Nghiên cứu lâm sàng của isotretinoin không đủ số lượng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên để xác định họ có đáp ứng khác biệt với bệnh nhân trẻ tuổi hơn hay không. Mặc dù kinh nghiệm lâm sàng đã

được báo cáo không xác định sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân là người cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn, tác động của tuổi tác có thể được cho là làm tăng một số nguy cơ có liên quan đến trị liệu với isotretinoin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH^{1,2}

Thai kỳ: Theo US-FDA – Nhóm X. Xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẶT TRONG KHUNG**.

Isotretinoin chống chỉ định ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú sữa mẹ.

Isotretinoin chống chỉ định ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ ngoại trừ các bệnh nhân phù hợp với tất cả các điều kiện của Chương Trình Ngừa Thai.

Phản ứng dị ứng: Viên nang SOTRETRAN (isotretinoin) chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với isotretinoin hoặc với bất cứ thành phần/tá dược có trong thuốc. Viên nang SOTRETRAN (isotretinoin) không được dùng cho bệnh nhân mẫn cảm với parabens, được sử dụng như là chất bảo quản (tá dược) trong viên nang gelatin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Quá mẫn).

Viên nang SOTRETRAN (isotretinoin) có chứa tá dược dầu nành và vì vậy sản phẩm này chống chỉ định ở bệnh nhân dị ứng với đậu phộng hoặc đậu nành.

Isotretinoin cũng bị chống chỉ định ở bệnh nhân

- Bị suy gan
- Có nồng độ lipid trong máu tăng cao quá mức
- Bị thừa vitamin A
- Đang được điều trị đồng thời với tetracyclines

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG^{1,2}

Rối loạn tâm thần

Isotretinoin có thể gây trầm cảm, rối loạn tâm thần, và hiếm khi, có ý nghĩ tự vẫn, cố gắng tự vẫn, tự vẫn, và gây hấn và/hoặc có hành vi hung tợn. Không có cơ chế tác động được thiết lập cho các biểu hiện này (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Tâm thần). Người kê đơn nên chú ý các dấu hiệu cảnh báo của rối loạn tâm thần để hướng dẫn bệnh nhân khi họ cần. Vì vậy, trước khi khởi đầu trị liệu với isotretinoin, nên hỏi bệnh nhân và gia đình về tiền sử bệnh rối loạn tâm thần, và tham vấn mỗi lần thăm khám trong quá trình điều trị, nên đánh giá bệnh nhân về các triệu chứng trầm cảm, thay đổi tính tình, loạn tâm thần, hoặc gây hấn, để xác định có cần đánh giá sâu hơn hay không. Các dấu hiệu và triệu chứng của trầm cảm gồm buồn rầu, tuyệt vọng, cảm giác có tội lỗi, cảm giác vô dụng, không hài lòng hoặc không thích thú trong các hoạt động thường ngày, mệt mỏi, khó tập trung, thay đổi cách ngủ, thay đổi thể trọng hoặc thèm ăn, ý nghĩ tự vẫn hoặc cố gắng tự vẫn, bồn chồn, cáu kỉnh, có hành động nguy hiểm và các triệu chứng trên thân thể kéo dài dai dẳng không đáp ứng với điều trị. Bệnh nhân nên dừng sử dụng isotretinoin và bệnh nhân hoặc người thân nên nhanh chóng liên hệ với bác sĩ nếu bệnh nhân phát triển trầm cảm, rối loạn tính tình, loạn tâm thần, hoặc gây hấn, mà không cần phải đợi cho đến khi tái khám. Dừng trị liệu với isotretinoin có thể không đủ, cần phải đánh giá sâu hơn. Khi sự đánh giá này có thể giúp ích, có thể không phát hiện tất cả bệnh nhân có nguy cơ. Bệnh nhân có thể thông báo các rắc rối về sức khỏe tâm thần hoặc tiền sử gia đình về rối loạn tâm thần. Các báo cáo này nên thảo luận với bệnh nhân và/hoặc người thân của bệnh nhân. Tham khảo chuyên gia tâm thần cũng cần thiết. Bác sĩ nên cân nhắc rằng trị liệu với isotretinoin có phù hợp trong tình trạng này hay không; đối với một số bệnh nhân, nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi trị liệu với isotretinoin.

Khối u giả ở não (Tăng huyết áp nội sọ lạnh tính)

Sử dụng isotretinoin có liên quan đến nhiều trường hợp bị khối u giả ở não (tăng huyết áp nội sọ lạnh tính), một số trong các trường hợp này do sử dụng đồng thời với tetracyclines. Vì vậy, nên tránh điều trị đồng thời với tetracyclines. Các dấu hiệu và triệu chứng sớm của tăng huyết áp nội sọ lạnh tính gồm phù gai thị, nhức đầu, buồn nôn và ói mửa, và rối loạn thị giác. Bệnh nhân có các triệu chứng này nên được tầm soát phù gai thị và nếu hiện diện bệnh này, nên yêu cầu bệnh nhân dừng sử dụng isotretinoin ngay lập tức và tham khảo chuyên gia thần kinh học để có chẩn đoán và chăm sóc sâu hơn (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Thần kinh).

Phản ứng da trầm trọng và rối loạn mô dưới da trầm trọng

Có những báo cáo hậu tiếp thị về ban đỏ da dạng và phản ứng da trầm trọng (như hội chứng Stevens-Johnson - Stevens-Johnson syndrome (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc - toxic epidermal necrolysis - TEN) có liên quan đến sử dụng isotretinoin. Các biến cố này có thể trầm trọng và dẫn đến tử vong, đe dọa tính mạng, buộc phải nhập viện hoặc bị tàn phế. Vì các biến cố này có thể khó phân biệt với các phản ứng da khác, nên hướng dẫn cho bệnh nhân các dấu hiệu và triệu chứng. Giám sát bệnh nhân chặt chẽ về các phản ứng da trầm trọng, và cần nhắc dừng sử dụng isotretinoin nếu có bằng chứng.

Đợt trầm trọng cấp tính của mụn thỉnh thoảng được quan sát trong thời gian khởi đầu điều trị, nhưng sẽ giảm bớt khi tiếp tục điều trị, thường trong vòng 7 đến 10 ngày, và thường không cần chỉnh liều dùng.

Nên tránh tiếp xúc nhiều với ánh sáng mặt trời hoặc tia UV. Khi cần thiết, nên sử dụng sản phẩm chống nắng với yếu tố bảo vệ cao ít nhất là 15.

Tránh sử dụng thủ thuật ca da bằng hóa chất mạnh và tránh điều trị da bằng tia laser ở những bệnh nhân đang điều trị với isotretinoin trong thời gian 5 đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị, vì nguy cơ phì đại sẹo ở các vùng da không điển hình và thường hiếm khi xảy ra sau tăng sắc tố da hoặc giảm sắc tố da bị viêm ở những vùng được điều trị. Tránh sử dụng sáp làm rụng lông ở những bệnh nhân được điều trị với isotretinoin trong ít nhất 6 tháng sau điều trị, vì nguy cơ tróc biểu bì da.

Tránh sử dụng isotretinoin đồng thời với các thuốc làm bong da hoặc thuốc chống mụn loại tróc da, vì có thể làm tăng kích ứng tại chỗ.

Nên khuyên bệnh nhân sử dụng thuốc mỡ hoặc kem làm ẩm da và son làm dịu môi từ khi bắt đầu điều trị, vì đường như isotretinoin gây khô da và môi.

Quá mẫn/Phản ứng dị ứng

Phản ứng sốc phản vệ và các phản ứng dị ứng khác đã được báo cáo, ở một số trường hợp sau khi tiếp xúc với retinoids trước đây. Phản ứng dị ứng da đã được báo cáo nhưng ít xảy ra thường xuyên hơn. Phản ứng dị ứng da và các trường hợp trầm trọng của viêm mạch dị ứng, thường có ban xuất huyết (vết thâm tím và đốm đỏ) ở tứ chi và bثور đường bảo (extracutaneous) (gồm thận) đã được báo cáo. Phản ứng dị ứng nặng cần phải gián đoạn việc trị liệu và giám sát chặt chẽ.

Viêm tụy

Viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân hoặc có nồng độ triglycerid trong huyết thanh tăng hoặc bình thường. Trong trường hợp hiếm, viêm tụy xuất huyết có thể tử vong đã được báo cáo. Nên dừng isotretinoin nếu nồng độ triglycerid trong máu tăng không kiểm soát được ở mức chấp nhận hoặc nếu xảy ra triệu chứng viêm tụy.

Lipid

Nồng độ triglycerid huyết thanh tăng vượt quá 800 mg/dL, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với isotretinoin. Tăng nồng độ triglycerid trong huyết thanh đáng kể đã được báo cáo ở khoảng 25% bệnh nhân dùng isotretinoin trong các nghiên cứu lâm sàng. Hơn nữa, khoảng 15% phát triển tình trạng giảm lipoprotein trọng lượng cao và khoảng 7% cho thấy tăng nồng độ cholesterol. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tác động trên triglycerid, HDL, và cholesterol hồi phục khi dừng trị liệu isotretinoin. Một số bệnh nhân có thể đảo ngược sự tăng triglycerid bằng cách giảm cân, hạn chế ăn chất béo và hạn chế sử dụng chất cô côn, và giảm liều dùng khi tiếp tục điều trị với isotretinoin.

Xét nghiệm xác định nồng độ lipid máu nên được thực hiện trước khi sử dụng isotretinoin và sau đó xét nghiệm theo từng khoảng cách thời gian cho đến khi đáp ứng lipid với isotretinoin được thiết lập, thường xảy ra trong vòng 4 tuần. Đặc biệt cần nhắc nhở thận trọng giữa nguy cơ/lợi ích cho bệnh nhân có nguy cơ cao trong thời gian trị liệu với isotretinoin (bệnh nhân đái tháo đường, béo phì, sử dụng nhiều chất cồn (nghiện rượu), rối loạn chuyển hóa lipid hoặc tiền sử gia đình bị rối loạn chuyển hóa lipid). Nếu bắt đầu trị liệu với isotretinoin, kiểm tra thường xuyên hơn nồng độ các chất trong huyết thanh như lipids và/hoặc đường trong máu.

Nồng độ đường trong máu tăng khi bụng đói đã được báo cáo, và một số trường hợp đái tháo đường mới mắc đã được chẩn đoán trong thời gian trị liệu với isotretinoin.

Hậu quả trên tim mạch của tăng triglycerid máu có liên quan với isotretinoin chưa được biết.

Các nghiên cứu trên động vật: Ở chuột cống được dùng isotretinoin với liều 8 hoặc 32 mg/kg/ngày (1,3 đến 5,3 lần liều dùng trên lâm sàng khuyến cáo là 1,0 mg/kg/ngày sau khi tiêu chuẩn hóa tổng diện tích bề mặt cơ thể) trong 18 tháng hoặc lâu hơn, tỉ lệ bị vôi hóa tại chỗ, và xơ hóa tại chỗ và viêm cơ tim, vôi hóa động mạch vành, phổi và động mạch màng treo ruột, và vôi hóa màng treo ruột cao hơn so với nhóm chuột đối chứng có cùng độ tuổi. Vôi hóa tại chỗ trong tim và cơ tim có liên quan đến sự vôi hóa động mạch vành đã được quan sát ở 2 con chó sau khoảng 6 đến 7 tháng điều trị với isotretinoin với liều lượng 60 đến 120 mg/kg/ngày (gấp lần lượt 30 đến 60 lần liều dùng trên lâm sàng khuyến cáo là 1,0 mg/kg/ngày, sau khi tiêu chuẩn hóa tổng diện tích bề mặt cơ thể).

Giảm thính lực

Đã có báo cáo giảm thính lực ở bệnh nhân dùng isotretinoin; ở một số trường hợp, giảm thính lực dai dẳng sau khi chấm dứt trị liệu. Cơ chế và nguyên nhân trong trường hợp này chưa được thiết lập. Bệnh nhân đã bị ù tai hoặc giảm thính lực nên dừng sử dụng isotretinoin và đến cơ sở chuyên khoa để đánh giá sâu hơn (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Cảm giác đặc biệt).

Độc tính trên gan

Nên kiểm tra men gan trước khi điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị, và sau đó cách khoảng 3 tháng trừ khi giám sát thường xuyên được chỉ định trên lâm sàng.

Viêm gan trên lâm sàng được xem là có thể hoặc có khả năng liên quan đến trị liệu với isotretinoin đã được báo cáo. Hơn nữa, men gan tăng nhẹ đến trung bình đã được quan sát ở khoảng 15% các cá nhân được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trong số họ đã được tiêu chuẩn hóa khi giảm liều hoặc tiếp tục sử dụng thuốc. Nếu sự bình thường trở lại không nhanh chóng xảy ra, dừng sử dụng thuốc và điều tra nguyên nhân.

Giảm chức năng thận

Giảm chức năng thận và suy thận không ảnh hưởng đến được động học của isotretinoin. Vì vậy, có thể dùng isotretinoin cho bệnh nhân giảm chức năng thận. Tuy nhiên, khuyến cáo bệnh nhân bắt đầu với liều thấp và chuẩn độ lên liều dung nạp tối đa (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Bệnh viêm ruột

Isotretinoin có liên quan đến bệnh viêm ruột (gồm viêm hồi tràng khu trú) ở bệnh nhân trước đây không có tiền sử rối loạn ruột. Ở một số trường hợp, triệu chứng đã được báo cáo là dai dẳng sau khi dừng điều trị với isotretinoin. Bệnh nhân bị đau bụng, chảy máu trực tràng hoặc tiêu chảy nặng (xuất huyết) nên dừng isotretinoin ngay lập tức (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Tiêu hóa).

Rối loạn trên cơ xương và mô liên kết

Đau cơ, đau khớp và tăng giá trị creatinine phosphokinase trong huyết thanh đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng isotretinoin, đặc biệt ở những người có hoạt động thể lực mạnh.

Thay đổi trên xương gồm cốt hóa sớm đầu xương, phì đại xương, và vôi hóa gân và dây chằng đã xảy ra sau nhiều năm dùng với 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 các khuyến cáo cho điều trị mụn.

Tỉ trọng khoáng xương

Tác động của nhiều đợt điều trị với isotretinoin trên sự phát triển hệ cơ xương chưa được biết. Có một số chứng cứ cho thấy rằng trị liệu lâu dài, liều cao hoặc nhiều đợt trị liệu với isotretinoin có nhiều hơn một tác động trên hệ cơ xương hơn là một đợt trị liệu với isotretinoin. Trong một nghiên cứu lâm sàng mở nhãn đã được báo cáo (N=217) của một đợt trị liệu với isotretinoin trong điều trị mụn bọc trứng cá nặng, đánh giá tỉ trọng xương ở nhiều vị trí xương khác nhau là không giảm đáng kể (thay đổi xương sống thắt lưng >-4% và thay đổi hông toàn phần >-5%) hoặc bị tăng ở phần lớn bệnh nhân. Một bệnh nhân bị giảm tỉ trọng khoáng xương sống thắt lưng >4% dựa theo dữ liệu chưa được điều chỉnh. Mười sáu (7,9%) bệnh nhân giảm tỉ trọng khoáng xương sống thắt lưng >4%, và tất cả bệnh nhân khác (92%) không giảm hoặc tăng đáng kể (được điều chỉnh theo chỉ số khối cơ thể). Chín bệnh nhân (4,5%) giảm tỉ trọng khoáng xương hông toàn phần >5% dựa theo dữ liệu chưa được điều chỉnh. Hai mươi một bệnh nhân (10,6%) bệnh nhân giảm tỉ trọng khoáng xương hông toàn phần >5%, và tất cả bệnh nhân khác (89%) không giảm hoặc tăng đáng kể (được điều chỉnh theo chỉ số khối cơ thể). Các nghiên cứu tiếp theo được thực hiện ở 8 trong số bệnh nhân giảm tỉ trọng khoáng xương trong thời gian 11 tháng sau đó đã chứng minh tăng tỉ trọng khoáng xương ở 5 bệnh nhân ở xương sống thắt lưng, trong khi 3 bệnh nhân kia đo tỉ trọng khoáng xương sống thắt lưng là dưới giá trị nền. Tỉ trọng khoáng xương hông toàn phần vẫn ở dưới mức nền (khoảng -1,6% đến -7,6%) ở 5 trong số 8 bệnh nhân (62,5%).

Trong một nghiên cứu mở rộng mở nhãn riêng biệt nghiên cứu trên 10 bệnh nhân, tuổi từ 13 đến 18, bắt đầu đợt điều trị isotretinoin thứ hai 4 tháng sau đợt điều trị thứ nhất, hai bệnh nhân cho thấy giảm tỉ trọng khoáng xương sống thắt lưng trung bình đến 3,25% (xem SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT: Sử dụng cho trẻ em).

Các báo cáo tự phát của chứng loãng xương, giảm khối lượng xương không do nguyên nhân nào, gãy xương, và chậm lành xương gãy đã được quan sát ở nhóm sử dụng isotretinoin. Trong khi nguyên nhân do isotretinoin chưa được xác lập, không thể loại trừ tác động do isotretinoin. Các tác động lâu dài chưa được xác lập. Điều rất quan trọng là dùng isotretinoin ở liều khuyến cáo không lâu hơn thời gian khuyến cáo.

Phì đại xương

Phì đại xương của bộ xương xảy ra ở nhiều trường hợp đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng về rối loạn sừng hóa với liều dùng trung bình là 2,24 mg/kg/ngày. Hơn nữa, phì đại xương của bộ xương đã được ghi nhận ở 6 trong 8 bệnh nhân trong một nghiên cứu tiền cứu về rối loạn sừng hóa.

Phi đại xương tối thiểu và sự vôi hóa dây chằng và gân cũng đã được quan sát bằng tia X trong các nghiên cứu tiền cứu về mụn bọc trứng cá được điều trị với một đợt trị liệu ở liều khuyến cáo. Tác động cơ xương của nhiều đợt điều trị với isotretinoin cho mụn trứng cá chưa được biết.

Trong một nghiên cứu lâm sàng gồm 217 bệnh nhi (12 đến 17 tuổi) bị mụn bọc nặng khó chữa, phi đại xương đã được quan sát sau 16 đến 20 tuần điều trị bằng isotretinoin với liều khoảng 1 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần. Phi đại xương có thể cần thời gian lâu hơn để biểu hiện. Đợt điều trị lâm sàng và ý nghĩa lâm sàng vẫn chưa biết.

Cốt hóa sớm đầu xương

Có những báo cáo tự phát về cốt hóa sớm đầu xương ở bệnh nhân bị mụn trứng cá dùng isotretinoin với liều khuyến cáo. Tác động của nhiều đợt điều trị với isotretinoin trên cốt hóa đầu xương không được biết.

Giảm thị giác

Các vấn đề về thị giác nên được giám sát cẩn thận. Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng isotretinoin gặp trở ngại về thị giác nên dừng isotretinoin và kiểm tra thị giác (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Cảm giác đặc biệt).

Khô mắt, đục giác mạc, giảm thị lực vào ban đêm và viêm giác mạc thường khởi sau khi dùng trị liệu. Khô mắt có thể dùng thuốc mỡ tra mắt hoặc dùng nước mắt nhân tạo. Không dung nạp với kính sát trùng có thể xảy ra và bệnh nhân có thể cần phải mang kính mắt trong suốt đợt điều trị.

Đục giác mạc

Đục giác mạc đã xảy ra ở bệnh nhân dùng isotretinoin điều trị mụn trứng cá và xảy ra thường xuyên hơn khi dùng thuốc liều cao cho bệnh nhân có rối loạn sừng hóa. Đục giác mạc đã được quan sát trong nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị với isotretinoin hoặc được hồi phục hoàn toàn hoặc hồi phục trong 6 đến 7 tuần sau khi dừng thuốc (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Cảm giác đặc biệt).

Giảm thị lực vào ban đêm và tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Giảm thị lực vào ban đêm đã được báo cáo khi trị liệu với isotretinoin và ở một số trường hợp biến cố này dai dẳng sau khi chấm dứt điều trị. Vì khởi phát đột ngột ở một số bệnh nhân, bệnh nhân nên được tư vấn trước về khả năng có thể xảy ra này và cảnh báo thận trọng khi lái xe hoặc vận hành bất kỳ loại xe nào vào ban đêm hay vận hành máy móc.

Chóng mặt, choáng váng và rối loạn thị giác đã được báo cáo hiếm gặp. Nên cảnh báo cho bệnh nhân nếu họ gặp các tác dụng này, họ không được lái xe hoặc tham gia vào bất cứ hoạt động nào mà các triệu chứng có thể gây nguy hiểm cho họ hoặc người khác.

Chương Trình Ngừa Thai

Thuốc này gây QUÁI THAI

Isotretinoin chống chỉ định cho phụ nữ có khả năng có thai trừ khi bệnh nhân có đủ tất cả các điều kiện sau đây của Chương Trình Phòng Ngừa Có Thai:

- Cô ấy bị mụn nặng (như mụn bọc hoặc mụn trứng cá chàm hoặc mụn trứng cá có nguy cơ để lại sẹo vĩnh viễn) để kháng với các đợt trị liệu chuẩn đầy đủ gồm kháng sinh dùng đường toàn thân và trị liệu ngoài da.
- Cô ấy hiểu các nguy cơ gây quái thai.
- Cô ấy hiểu sự cần thiết của việc theo dõi nghiêm ngặt, theo từng tháng.

- Cô ấy hiểu và chấp nhận sự cần thiết của việc ngừa thai hiệu quả, không được ngắt quãng, 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị, xuyên suốt thời gian điều trị và 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Nên dùng đồng thời hai phương thức ngừa thai có hiệu quả, ít nhất một trong hai biện pháp này phải là biện pháp ngừa thai chính yếu.
- Ngay cả khi vô kinh, cô ấy phải theo tất cả các hướng dẫn về phương pháp ngừa thai.
- Cô ấy có thể tuân theo các biện pháp ngừa thai có hiệu quả.
- Cô ấy phải được thông báo và hiểu các hậu quả có khả năng xảy ra của việc có thai và cần phải nhanh chóng hỏi bác sĩ nếu có nguy cơ có thai.
- Cô ấy hiểu sự cần thiết và chấp nhận các test thử thai trước, trong và 5 tuần sau khi kết thúc điều trị.
- Cô ấy thừa nhận rằng cô ấy đã hiểu các nguy hại và thận trọng liên quan đến việc sử dụng isotretinoin.
- Các tình trạng này cũng liên quan phụ nữ hiện tại không có hoạt động tình dục trừ khi người kê đơn thuốc xem xét rằng có những lý do thuyết phục để chỉ ra rằng không có nguy cơ có thai.

Người kê đơn thuốc phải chắc chắn rằng:

- Bệnh nhân tuân thủ các điều kiện ngừa thai, gồm xác nhận rằng cô ấy có mức độ hiểu biết thích hợp về biện pháp ngừa thai.
- Bệnh nhân thừa nhận các điều kiện đã được đề cập bên trên.
- Bệnh nhân sử dụng đồng thời hai biện pháp ngừa thai có hiệu quả, ít nhất một trong hai biện pháp này phải là biện pháp ngừa thai chính yếu, trong thời gian ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị và tiếp tục sử dụng biện pháp ngừa thai có hiệu quả trong suốt khoảng thời gian điều trị và trong ít nhất 1 tháng sau khi dừng điều trị.
- Các kết quả thử thai âm tính phải có trước, trong và 5 tuần sau khi kết thúc điều trị. Ngày và kết quả thử thai phải được ghi chép lại.

Ngừa thai

Bệnh nhân nữ phải được cung cấp thông tin toàn diện về ngừa thai và nên thực hiện ngừa thai nếu hiện tại họ không sử dụng biện pháp ngừa thai có hiệu quả.

Vì yêu cầu tối thiểu, bệnh nhân nữ có nguy cơ có thai phải sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả. Bệnh nhân sử dụng đồng thời hai biện pháp ngừa thai có hiệu quả, ít nhất một trong hai biện pháp này phải là biện pháp ngừa thai chính yếu. Phải ngừa thai trong thời gian ít nhất 1 tháng sau khi dừng điều trị với isotretinoin, ngay cả ở bệnh nhân vô kinh.

Thử thai

Theo thực hành địa phương, khuyến cáo sử dụng các phương pháp thử thai có giám sát y khoa với độ nhạy tối thiểu 25 mIU/mL, như sau:

Trước khi bắt đầu trị liệu:

Phải có hai mẫu thử thai âm tính khi thực hiện với nước tiểu hoặc huyết thanh với độ nhạy ít nhất là 25 mIU/mL trước khi khởi đầu trị liệu với isotretinoin. Test đầu tiên (test sàng lọc) phải được thực hiện bởi người kê đơn khi quyết định xác định điều kiện của bệnh nhân đối với trị liệu với isotretinoin. Test thử thai thứ hai (test khẳng định) phải được thực hiện trong phòng xét nghiệm. Khoảng cách giữa 2 tests nên cách nhau ít nhất 19 ngày.

- Đối với bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt đều đặn, test thử thai thứ hai nên thực hiện trong 5 ngày đầu tiên của kỳ kinh ngay khi trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin và sau khi bệnh nhân dùng 2 biện pháp ngừa thai trong 1 tháng.

- Đối với bệnh nhân vô kinh, chu kỳ bất thường, hoặc sử dụng biện pháp ngừa thai ngăn ngừa xuất huyết, test thử thai thứ hai phải được thực hiện ngay khi trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin và sau khi bệnh nhân dùng 2 biện pháp ngừa thai trong 1 tháng.

Người ta khuyến cáo phải thực hiện các test thử thai phải được giám sát y khoa và ngày làm test và kết quả test phải được lưu lại. Các test phải chắc chắn rằng bệnh nhân không có thai khi bắt đầu điều trị với isotretinoin. Người kê đơn phải hướng dẫn bệnh nhân về sự ngừa thai.

Tái khám

Tái khám mỗi 28 ngày. Sự cần thiết của các test thử thai được giám sát y khoa được lập lại mỗi tháng nên được xác định theo thực hành địa phương gồm xem xét hoạt động tình dục của bệnh nhân và tiền sử kinh nguyệt gần đây (kinh nguyệt bất thường, khoảng thời gian bị trễ hoặc vô kinh). Khi được chỉ định, các test thử thai tiếp theo phải được thực hiện vào ngày tái khám hoặc trong 3 ngày trước khi tái khám.

Kết thúc điều trị

Năm tuần sau khi dùng điều trị, phụ nữ nên thử thai lần cuối cùng để loại trừ có thai.

Sự hạn chế kê đơn và phân phát thuốc

Kê đơn isotretinoin cho phụ nữ có khả năng có thai nên bị giới hạn trong 30 ngày điều trị và tiếp tục điều trị cần phải có đơn thuốc mới. Lý tưởng là, thử thai, kê đơn và phân phát thuốc nên thực hiện trong cùng một ngày. Phân phát thuốc isotretinoin nên thực hiện trong vòng tối đa 7 ngày kê đơn.

Bệnh nhân là nam giới

Isotretinoin được phát hiện trong tinh dịch của bệnh nhân nam giới dùng isotretinoin, nhưng lượng tinh dịch truyền qua người phối ngẫu nữ là khoảng ít hơn 1 triệu lần của liều uống 40 mg. Trong khi chưa biết hạn chế về không có tác động đối với bệnh lý của phôi do isotretinoin, các báo cáo hậu tiếp thị trong 20 năm gồm 4 báo cáo với các khuyết tật biệt lập với đặc điểm của thai nhi phơi nhiễm retinoid; tuy nhiên 2 trong số các báo cáo này là không hoàn chỉnh và 2 báo cáo kia có giải thích khả năng khác đối với các khuyết tật đã được quan sát.

Người kê đơn

Isotretinoin chỉ được kê đơn cho bệnh nhân nữ được biết là không có thai đã được xác nhận bằng một xét nghiệm thử thai đã được chứng nhận là âm tính.

Isotretinoin phải được kê đơn/phân phát khi đủ các yêu cầu bên dưới cho bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản, cô ấy phải:

– Đã được tư vấn và ký kết vào đơn Thông tin Bệnh nhân/Sự đồng thuận về Các dị tật bẩm sinh đã được thông báo (đối với bệnh nhân nữ có thể mang thai) gồm các cảnh báo về nguy cơ có khả năng gây dị tật bẩm sinh nếu thai nhi phơi nhiễm với isotretinoin. Bệnh nhân phải ký bản đồng thuận trước khi bắt đầu điều trị và việc tư vấn cho bệnh nhân phải được thực hiện ngay tại cùng thời điểm và mỗi tháng sau đó.

– Có hai test thử thai âm tính thực hiện với nước tiểu hoặc huyết thanh với độ nhạy ít nhất 25 mIU/mL trước khi khởi đầu kê đơn isotretinoin. Test đầu tiên (test sàng lọc) phải được thực hiện bởi người kê đơn khi quyết định xác định điều kiện của bệnh nhân đối với trị liệu với isotretinoin. Test thử thai thứ hai (test khẳng định) phải được thực hiện trong phòng xét nghiệm. Khoảng cách giữa 2 tests nên cách nhau ít nhất 19 ngày.

- Đối với bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt đều đặn, test thử thai thứ hai nên thực hiện trong 5 ngày đầu tiên của kỳ kinh ngay khi trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin và sau khi bệnh nhân dùng 2 biện pháp ngừa thai trong 1 tháng.
- Đối với bệnh nhân vô kinh, chu kỳ bất thường, hoặc sử dụng biện pháp ngừa thai ngăn ngừa xuất huyết, test thử thai thứ hai phải được thực hiện ngay khi trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin và sau khi bệnh nhân dùng 2 biện pháp ngừa thai trong 1 tháng.
- **Có** kết quả thử thai âm tính từ mẫu nước tiểu hoặc huyết thanh trong một xét nghiệm được xác nhận trước khi dùng mỗi đợt isotretinoin tiếp theo. Thử thai phải được lặp lại mỗi tháng, trong một xét nghiệm được xác nhận, trước khi bệnh nhân nữ nhận mỗi đơn thuốc mới.
- **Đã** chọn và xác nhận sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả, ít nhất 1 trong số biện pháp phải là biện pháp chính, trừ khi bệnh nhân cam kết tiếp tục kiêng cử tiếp xúc tình dục khác giới, hoặc bệnh nhân đã bị cắt bỏ tử cung hoặc cắt 2 bên buồng trứng, hoặc đã được xác nhận y khoa rằng đã mãn kinh. Bệnh nhân phải sử dụng 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả trong ít nhất 1 tháng trước khi khởi đầu trị liệu với isotretinoin, trong thời gian trị liệu với isotretinoin, và trong 1 tháng sau khi dừng trị liệu isotretinoin. Tư vấn về ngừa thai và cách thức liên quan đến tăng nguy cơ có thai phải được lặp lại mỗi tháng.

Nếu bệnh nhân có giao hợp khác giới không có biện pháp ngừa thai tại bất cứ thời điểm nào 1 tháng trước, trong hoặc 1 tháng sau trị liệu, cô ấy phải:

1. Ngay lập tức dừng isotretinoin, nếu đang trị liệu.
2. Thử thai ít nhất 19 ngày sau lần giao hợp khác giới không có biện pháp ngừa thai.
3. Bắt đầu dùng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả một lần nữa trong 1 tháng trước khi sử dụng lại isotretinoin.
4. Thử thai lần thứ hai sau khi sử dụng 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả trong 1 tháng như đã được mô tả ở trên tùy theo kỳ kinh đều hay không.

Các biện pháp ngừa thai có hiệu quả gồm biện pháp ngừa thai chính và phụ:

Biện pháp ngừa thai chính	Biện pháp ngừa thai phụ
Thắt vòi trứng	<i>Màng chắn:</i>
Phẫu thuật cắt ống dẫn tinh ở người nam	• Bao cao su latex dành cho nam giới có hoặc không có chất diệt tinh trùng
Dụng cụ diệt tinh trùng trong tử cung	• Bao cao su có kèm chất diệt tinh trùng
	• Mũ chụp cổ tử cung kèm chất diệt tinh trùng
Nội tiết (thuốc ngừa thai đường uống dạng phối hợp, miếng dán ngoài da, tiêm cấy hoặc đặt vòng âm đạo)	<i>Khác:</i> Thụt rửa âm đạo (có chứa chất diệt tinh trùng)

Bất kỳ biện pháp ngừa thai nào cũng có thể thất bại. Có các báo cáo về thai kỳ từ bệnh nhân nữ sử dụng thuốc ngừa thai đường uống, cũng như các sản phẩm ngừa thai nội tiết như miếng dán qua da/tiêm/cấy/đặt vòng âm đạo, các thai kỳ này xảy ra trong khi các bệnh nhân này đang dùng isotretinoin. Các báo cáo này xảy ra thường xuyên với bệnh nhân nữ chỉ sử dụng đơn độc một biện pháp ngừa thai. Vì vậy, đặc biệt quan trọng yêu cầu bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả. Bệnh nhân phải nhận được các cảnh báo được viết ra giấy về tỉ lệ ngừa thai thất bại có khả năng xảy ra.

Sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai thực chất làm giảm cơ hội có thai trên nguy cơ có thai của một biện pháp riêng lẻ. Một tương tác thuốc làm giảm hiệu quả của thuốc ngừa thai nội tiết không hoàn toàn được loại trừ đối với isotretinoin (xem TƯƠNG TÁC THUỐC). Mặc dù thuốc ngừa thai nội tiết có hiệu quả cao, người kê đơn nên tham khảo thông tin kê đơn của bất kỳ thuốc nào được

dùng đồng thời với thuốc ngừa thai nội tiết, vì một số thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các sản phẩm ngừa thai này.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về sau rằng không tự điều trị với các sản phẩm thảo dược bổ sung St. John's Wort, vì khả năng tương tác có thể xảy ra với thuốc ngừa thai nội tiết dựa vào các báo cáo bị tái xuất huyết khi đang dùng thuốc ngừa thai một thời gian ngắn sau khi bắt đầu sử dụng St. John's Wort. Thai kỳ đã được báo cáo bởi người sử dụng thuốc ngừa thai nội tiết phối hợp cũng dùng một số thuốc của thảo dược St. John's Wort.

Nếu có thai trong thời gian điều trị với isotretinoin, ngay lập tức dừng sử dụng isotretinoin. Bệnh nhân nên tham vấn ý kiến của một chuyên gia Sản Phụ Khoa có kinh nghiệm về độc tính sinh sản để đánh giá sâu hơn và để được tư vấn. Bất kỳ thai nhi nào nghi ngờ phơi nhiễm trong thời gian hoặc 1 tháng sau khi trị liệu với isotretinoin phải được báo cáo ngay lập tức đến cơ sở y tế.

Tất cả bệnh nhân

Isotretinoin chống chỉ định ở bệnh nhân nữ có thai. Để dùng isotretinoin, tất cả bệnh nhân phải có đủ các điều kiện sau:

- Phải hiểu rằng dị tật bẩm sinh nặng có thể xảy ra khi sử dụng isotretinoin cho bệnh nhân nữ.
- Phải chắc chắn hiểu và thực hiện hướng dẫn.
- Phải ký kết mẫu Thông tin Bệnh nhân/Sự đồng thuận đã được thông báo (đối với tất cả bệnh nhân) rằng các cảnh báo về nguy cơ có khả năng xảy ra liên quan đến isotretinoin.
- Phải thực hiện và lấy đơn thuốc trong vòng 7 ngày lấy mẫu để thử thai đối với bệnh nhân nữ có khả năng có thai.
- Phải thực hiện và lấy đơn thuốc trong vòng 30 ngày đến khám đối với bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ không có khả năng có thai.
- Không được hiến máu trong khi điều trị với isotretinoin và 1 tháng sau khi chấm dứt điều trị, vì khả năng xảy ra nguy cơ cho thai nhi của người nhận máu đang có thai.
- Không được chia thuốc isotretinoin cho bất cứ người nào, ngay cả người có cùng triệu chứng, và trả những viên không sử dụng cho được sĩ khi kết thúc điều trị.

Bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản

Isotretinoin chống chỉ định ở bệnh nhân nữ có thai. Bổ sung vào các yêu cầu cho tất cả bệnh nhân đã được mô tả bên trên, bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản phải có các điều kiện sau:

- Phải KHÔNG có thai hoặc cho con bú sữa mẹ.
- Phải tuân thủ thử thai bắt buộc ở một phòng xét nghiệm được bảo đảm.
- Phải thực hiện và lấy thuốc trong vòng 7 ngày kể từ ngày lấy mẫu để thử thai.
- Phải có khả năng tuân thủ bắt buộc các biện pháp ngừa thai yêu cầu khi điều trị với isotretinoin, hoặc cam kết kiêng giao hợp khác giới liên tục và hiểu các hành vi có liên quan đến tăng nguy cơ có thai.
- Phải hiểu rằng có trách nhiệm tránh có thai một tháng trước khi điều trị, trong thời gian điều trị và một tháng sau khi dừng điều trị với isotretinoin.
- Phải ký kết vào đơn Thông tin Bệnh nhân/Sự đồng thuận về Các dị tật bẩm sinh đã được thông báo (đối với bệnh nhân nữ có thể mang thai) trước khi bắt đầu sử dụng isotretinoin, trong đơn gồm các cảnh báo về nguy cơ có khả năng gây dị tật bẩm sinh nếu thai nhi phơi nhiễm với isotretinoin.

Dược sĩ

Isotretinoin chỉ được phân phát với lượng thuốc không quá 30 ngày.

Tổng quát

Mặc dù tác động của isotretinoin trên sự mất xương chưa được xác lập, bác sĩ nên thận trọng khi kê đơn isotretinoin cho bệnh nhân mắc chứng loãng xương liên quan đến tuổi tác có yếu tố bẩm sinh di truyền, tiền sử bị loãng xương khi còn thơ ấu, nhuyễn xương, hoặc các rối loạn khác về chuyển hóa xương. Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán chán ăn do thần kinh và những người dùng thuốc lâu dài gây loãng xương/nhuyễn xương do thuốc và/hoặc ảnh hưởng đến sự chuyển hóa vitamin D, như corticosteroids dùng đường toàn thân và bất kỳ thuốc chống co giật.

Đã biết rằng bệnh nhân có thể tăng nguy cơ khi tham gia các môn thể thao gây va chạm lặp lại ở những nơi tuột đốt sống (spondylolisthesis) kèm hoặc không kèm những nơi gãy phần gãy xương và chấn thương xương hông ở người cao tuổi và cuối giai đoạn thiếu niên. Có các báo cáo tự phát về gãy xương và/hoặc chậm lành khi trị liệu với isotretinoin hoặc sau khi dừng trị liệu với isotretinoin khi có những hoạt động này. Khi nguyên nhân do isotretinoin chưa được xác lập, không được loại trừ bất cứ một tác động nào.

Thông tin cho bệnh nhân

Xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẶT TRONG KHUNG**.

- Tất cả bệnh nhân phải ký kết Thông tin Bệnh nhân/Đơn Đồng thuận đã được thông báo (cho tất cả bệnh nhân).
- Bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản phải được hướng dẫn rằng không được khởi đầu dùng isotretinoin khi có thai, và nên sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả trong 1 tháng trước khi bắt đầu isotretinoin, khi đang dùng isotretinoin và trong thời gian 1 tháng sau khi dừng sử dụng isotretinoin, trừ khi họ cam kết kiêng giao hợp khác giới liên tục. Họ nên ký kết vào đơn Thông tin Bệnh nhân/Sự đồng thuận về Các dị tật bẩm sinh đã được thông báo (đối với bệnh nhân nữ có thể mang thai) trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin. Họ phải được giải thích về thông tin ngừa thai, các lý do ngừa thai thất bại phổ biến nhất, và tầm quan trọng của việc sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả khi đang dùng các thuốc gây quái thai và thông tin về các loại dị tật bẩm sinh có thể xảy ra nếu bệnh nhân nữ có thai dùng isotretinoin vào bất cứ thời điểm nào trong thai kỳ.
- Bệnh nhân nữ nên tái khám hàng tháng và thử thai bằng mẫu nước tiểu hoặc huyết thanh, tại một phòng xét nghiệm được bảo đảm, thực hiện mỗi tháng trong thời gian điều trị để xác nhận không có thai trước khi kê đơn isotretinoin mới (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẶT TRONG KHUNG**).
- Isotretinoin được phát hiện trong tinh dịch ở bệnh nhân nam dùng isotretinoin, nhưng lượng isotretinoin chuyển qua người phối ngẫu nữ giới thấp hơn khoảng một triệu lần liều uống 40 mg. Trong khi chưa biết hạn chế về không có tác động đối với bệnh lý của phối ngẫu do isotretinoin, các báo cáo hậu tiếp thị trong 20 năm gồm 4 báo cáo với các khuyết tật biệt lập với đặc điểm của thai nhi phơi nhiễm retinoid; tuy nhiên 2 trong số các báo cáo này là không hoàn chỉnh và 2 báo cáo kia có giải thích khả năng khác đối với các khuyết tật đã được quan sát.
- Người kê đơn phải được cảnh báo các dấu hiệu cảnh báo về rối loạn tâm thần để hướng dẫn bệnh nhân khi họ cần giúp đỡ. Vì vậy, trước khi khởi đầu điều trị với isotretinoin, nên thẩm vấn bệnh nhân và gia đình về tiền sử rối loạn tâm thần, và mỗi lần tái khám trong thời gian điều trị, nên đánh giá các triệu chứng trầm cảm, rối loạn tính khí, rối loạn tâm thần hoặc gây hấn để xác định có cần đánh giá sâu hơn hay không. **Các dấu hiệu và triệu chứng trầm cảm bao gồm buồn bã, tuyệt vọng, cảm giác có tội lỗi, cảm thấy vô dụng, mất niềm vui hoặc hứng thú trong các hoạt động, mệt, khó tập trung, thay đổi giấc ngủ, thay đổi cân nặng hoặc vị giác, ý nghĩ tự vẫn hoặc cố gắng tự vẫn, tình trạng không yên, cáu kỉnh, hành động nguy hiểm, và các triệu chứng thể chất dai dẳng không đáp ứng với điều trị.** Bệnh nhân nên dừng isotretinoin và bệnh nhân hoặc gia đình bệnh nhân nên nhanh chóng liên hệ với người kê đơn nếu bệnh nhân phát triển trầm cảm, rối loạn tính tình, rối loạn tâm thần hoặc gây hấn mà không

cần đợi đến đợt tái khám kế tiếp. Dừng điều trị với isotretinoin có thể là không đủ, cần phải đánh giá sâu hơn. Khi sự giám sát này có thể tỏ ra có hữu ích, có thể không phát hiện được tất cả bệnh nhân có nguy cơ. Bệnh nhân có thể báo cáo các vấn đề sức khỏe tâm thần hoặc tiền sử gia đình về rối loạn tâm thần. Các báo cáo này có thể nên được bàn luận với bệnh nhân và/hoặc gia đình bệnh nhân. Có thể cần thiết đến gặp chuyên gia về sức khỏe tâm thần. Bác sĩ nên cân nhắc xem liệu isotretinoin có thích hợp trong trường hợp này hay không; đối với một số bệnh nhân có thể cân nhắc nguy cơ so với lợi ích của trị liệu với isotretinoin.

- Bệnh nhân phải được thông báo rằng ở một số bệnh nhân trong khi đang dùng isotretinoin hoặc ngay sau khi dừng isotretinoin, bị trầm cảm hoặc phát triển các vấn đề nghiêm trọng trên thần kinh. Các triệu chứng của trầm cảm gồm buồn, “bất an” hoặc trống vắng, cáu kỉnh, có hành động nguy hiểm, giận dữ, mất niềm vui hoặc hứng thú trong hoạt động xã hội hoặc hoạt động thể thao, ngủ quá nhiều hoặc quá ít, thay đổi cân nặng hoặc thay đổi vị giác, kết quả học tập hoặc kết quả công việc giảm sút, hoặc khó tập trung. Một số bệnh nhân đang dùng isotretinoin có suy nghĩ tự gây chấn thương hoặc đặt dấu chấm hết cho cuộc đời của họ (ý nghĩ tự vẫn). Một số người cố gắng tự kết thúc cuộc sống của chính họ. Và một số người tự kết thúc cuộc sống của họ. Có các báo cáo về bệnh nhân đang điều trị với isotretinoin trở nên gây hấn hoặc hung hăng. Không ai trong số họ biết được rằng isotretinoin gây các hành vi này hay không hoặc các hành vi này xảy ra nếu người ta không dùng isotretinoin hay không. Một số người có các triệu chứng khác của trầm cảm khi đang dùng isotretinoin.
- Bệnh nhân phải được thông báo rằng họ không được chia sẻ isotretinoin cho người khác sử dụng, vì nguy cơ dị tật bẩm sinh và các tác dụng phụ trầm trọng khác.
- Bệnh nhân phải được thông báo rằng không được hiến máu trong thời gian điều trị và 1 tháng sau khi dừng thuốc, vì máu có thể được cho bệnh nhân nữ có thai mà thai nhi không được phơi nhiễm với isotretinoin.
- Nhắc bệnh nhân dùng isotretinoin với bữa ăn (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Để làm giảm nguy cơ kích ứng thực quản, nên nuốt nguyên viên nang với một ly nước đầy.
- Bệnh nhân phải được thông báo rằng sẽ xảy ra đợt trầm trọng mụn trứng cá nhưng chỉ thoáng qua, thường trong giai đoạn khởi đầu trị liệu.
- Nhỏ lông bằng sáp và các quy trình làm sạch bề mặt da (như cạo da, laser) nên tránh trong thời gian trị liệu với isotretinoin và trong ít nhất 6 tháng sau đó vì khả năng để lại sẹo (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Da và Phụ nữ).
- Tránh tiếp xúc với tia UV hoặc ánh sáng mặt trời quá lâu.
- Bệnh nhân phải được thông báo rằng họ có thể bị giảm dung nạp với kính sát trùng trong và sau trị liệu.
- Bệnh nhân nên được thông báo rằng khoảng 16% bệnh nhân được điều trị với isotretinoin trong một nghiên cứu lâm sàng phát triển các triệu chứng trên cơ xương (gồm đau khớp) trong thời gian điều trị. Thông thường, các triệu chứng này từ nhẹ đến trung bình, nhưng thỉnh thoảng cũng cần dừng sử dụng isotretinoin. Đau ngực thoáng qua đã được báo cáo nhưng ít xảy ra. Trong nghiên cứu lâm sàng, các triệu chứng này thường nhanh chóng biến mất sau khi dừng isotretinoin, nhưng một số trường hợp kéo dài dai dẳng (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Cơ xương). Có các báo cáo hậu tiếp thị về tiêu cơ vân, một số có liên quan đến hoạt động thể lực gắng sức (xem Các xét nghiệm: CPK).
- Bệnh nhi và người chăm sóc nên được thông báo rằng khoảng 29% (104/358) trong số các bệnh nhi được điều trị với isotretinoin phát triển đau lưng. Đau lưng trầm trọng ở 13,5% (14/104) trong các trường hợp và xảy ra ở tần suất cao hơn ở bệnh nhân nữ so với bệnh nhân nam. Đau khớp xảy ra ở 22% (79/358) bệnh nhi. Đau khớp trầm trọng ở 7,6% (6/79) bệnh nhân. Đánh giá hệ cơ xương ở bệnh nhân có các triệu chứng này trong hoặc sau đợt điều trị với isotretinoin. Cân nhắc dừng sử dụng isotretinoin nếu phát hiện bất thường đáng kể nào.
- Giảm bạch cầu và các trường hợp hiếm gặp của chứng mất bạch cầu hạt đã được báo cáo. Dừng isotretinoin nếu giảm bạch cầu đáng kể trên lâm sàng.

- Bệnh nhân nên được thông báo rằng các phản ứng nặng trên da (hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc) đã được báo cáo trong dữ liệu hậu tiếp thị. Dùng sử dụng isotretinoin nếu xảy ra các phản ứng đáng kể trên lâm sàng.

Các xét nghiệm

- *Thử thai:*

- Bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản phải có hai test thử thai âm tính trong nước tiểu và trong huyết thanh với độ nhạy ít nhất là 25 mIU/mL trước khi khởi đầu dùng isotretinoin. Test đầu tiên (test sàng lọc) phải được thực hiện bởi người kê đơn khi quyết định xác định điều kiện của bệnh nhân đối với trị liệu với isotretinoin. Test thử thai thứ hai (test khẳng định) phải được thực hiện trong phòng xét nghiệm. Khoảng cách giữa 2 tests nên cách nhau ít nhất 19 ngày.
 - Đối với bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt đều đặn, test thử thai thứ hai nên thực hiện trong 5 ngày đầu tiên của kỳ kinh ngay khi trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin và sau khi bệnh nhân dùng 2 biện pháp ngừa thai trong 1 tháng.
 - Đối với bệnh nhân vô kinh, chu kỳ bất thường, hoặc sử dụng biện pháp ngừa thai ngăn ngừa xuất huyết, test thử thai thứ hai phải được thực hiện ngay khi trước khi bắt đầu trị liệu với isotretinoin và sau khi bệnh nhân dùng 2 biện pháp ngừa thai trong 1 tháng.
 - Mỗi tháng điều trị, bệnh nhân phải có kết quả thử thai âm tính từ mẫu nước tiểu hoặc từ mẫu huyết thanh. Mỗi test thử thai phải được lặp lại mỗi tháng, trong một phòng xét nghiệm bảo đảm, trước đợt thuốc kế tiếp.
- *Lipids:* Nồng độ lipids trong máu nên được kiểm tra trước khi điều trị và cho các đợt kế tiếp và được thực hiện khi ở tình trạng ổn định. Sau khi dùng rượu, phải ít nhất sau 36 giờ trước khi thực hiện xét nghiệm này. Người ta khuyến cáo rằng các xét nghiệm này phải được thực hiện hằng tuần hoặc cách hai tuần cho đến khi lipid đáp ứng với isotretinoin được xác lập. Tỷ lệ bị tăng triglycerid máu là một bệnh nhân trong bốn bệnh nhân trị liệu với isotretinoin.
- *Xét nghiệm chức năng gan:* Đã quan sát được tăng men gan trong các nghiên cứu lâm sàng, và viêm gan đã được báo cáo, nên kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị và cho các đợt kế tiếp theo hằng tuần hoặc cách hai tuần cho đến khi đáp ứng với isotretinoin được xác lập.
- *Glucose:* Một số bệnh nhân dùng isotretinoin bị các vấn đề về kiểm soát đường trong máu. Hơn nữa, nhiều trường hợp mới mắc đái tháo đường đã được chẩn đoán trong khi trị liệu với isotretinoin, mặc dù không có mối liên hệ nhân quả nào được xác lập.
- *CPK:* Một số bệnh nhân đã có hoạt động thể lực mạnh trong khi trị liệu với isotretinoin có nồng độ CPK tăng; tuy nhiên, không biết ý nghĩa lâm sàng. Có các báo cáo hậu tiếp thị hiếm có về tiêu cơ vân, một số có liên quan đến hoạt động thể lực nặng. Trong một nghiên cứu lâm sàng gồm 217 bệnh nhân (12 đến 17 tuổi) bị mụn bọc trứng cá nặng, tăng CPK thoáng qua đã được quan sát ở 12% bệnh nhân, gồm những người có hoạt động thể lực nặng kết hợp với các tác dụng phụ trên cơ xương như đau lưng, đau khớp, chấn thương tứ chi, hoặc căng cơ. Ở các bệnh nhân này, khoảng một nửa tăng CPK trở về bình thường trong vòng 2 tuần và một nửa trở về bình thường trong vòng 4 tuần. Không có trường hợp nào bị tiêu cơ vân trong nghiên cứu này.

TƯƠNG TÁC THUỐC ^{1,2}

Các thuốc làm bong da tại chỗ hoặc các thuốc lột mụn

Tránh sử dụng đồng thời isotretinoin và các thuốc làm bong da tại chỗ hoặc các thuốc lột mụn vì có thể làm tăng kích ứng tại chỗ (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Vitamin A

Vì mối liên hệ giữa isotretinoin và vitamin A, nên khuyến bệnh nhân không dùng các sản phẩm bổ sung vitamin có chứa vitamin A để tránh gây tác động ngộ độc cộng dồn và tránh nguy cơ phát triển thừa vitamin A.

Tetracyclines

Tránh sử dụng đồng thời isotretinoin với tetracyclines, vì sử dụng isotretinoin có liên quan đến nhiều trường hợp bị khối u giả trong não (tăng huyết áp nội sọ lạnh tính), một số trong số họ có sử dụng đồng thời với tetracyclines (xem **CHÔNG CHỈ ĐỊNH**; và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Các chế phẩm progesterone liều thấp

Các chế phẩm progesterone liều thấp ("minipills" không chứa estrogen) có thể là một biện pháp ngừa thai không thích hợp trong trị liệu với isotretinoin. Mặc dù các thuốc ngừa thai nội tiết khác có hiệu quả cao, có các báo cáo về việc có thai ở những bệnh nhân nữ đã sử dụng thuốc ngừa thai đường uống dạng phối hợp, cũng như các sản phẩm ngừa thai như miếng dán/tiêm/cây/vòng tránh thai. Các báo cáo này xảy ra thường xuyên ở bệnh nhân nữ chỉ sử dụng duy nhất một biện pháp ngừa thai. Không biết là các thuốc ngừa thai nội tiết có khác biệt về hiệu quả khi được sử dụng với isotretinoin hay không. Vì vậy, rất quan trọng khi bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản phải chọn và cam kết sử dụng đồng thời 2 biện pháp ngừa thai có hiệu quả, ít nhất 1 trong 2 biện pháp này phải là biện pháp chính yếu (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Norethindrone / ethinylestradiol

Trong một nghiên cứu đã được báo cáo gồm 31 bệnh nhân nữ tiền mãn kinh bị mụn bọc trứng cá nặng đang dùng viên nén norethindrone/ethinylestradiol là một thuốc ngừa thai đường uống, isotretinoin ở liều khuyến cáo 1 mg/kg/ngày, không gây các thay đổi tương quan nào trên lâm sàng về được động học của ethinyl estradiol và norethindrone, và về nồng độ huyết thanh của progesterone, hormon kích thích nang noãn follicle-stimulating hormon (FSH) và luteinizing hormon (LH). Người kê đơn nên tham khảo thông tin kê đơn của thuốc được dùng đồng thời với thuốc ngừa thai nội tiết, vì một số thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các sản phẩm ngừa thai này.

St. John's Wort

Sử dụng isotretinoin có liên quan đến trầm cảm ở một số bệnh nhân (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**: Rối loạn tâm thần; và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**: Tâm thần). Nên cảnh báo trước cho bệnh nhân là không tự ý dùng thuốc với sản phẩm bổ sung St. John's Wort, vì tương tác có khả năng xảy ra với thuốc ngừa thai nội tiết dựa vào các báo cáo xuất huyết khi dùng thuốc ngừa thai đường uống thời gian ngắn sau khi bắt đầu dùng St. John's Wort. Thai kỳ đã được báo cáo ở người sử dụng thuốc ngừa thai nội tiết dạng phối hợp và cũng sử dụng một số dạng thuốc của St. John's Wort.

Phenytoin

Isotretinoin chưa được chứng minh là làm thay đổi được động học của phenytoin trong một nghiên cứu ở bảy người tình nguyện khỏe mạnh. Các kết quả này phù hợp với phát hiện *in vitro* rằng cũng không phải isotretinoin mà cũng không phải chất chuyển hóa của nó gây hoặc ức chế hoạt tính của CYP 2C9, enzyme P450 gan người. Phenytoin được biết là gây nhuyễn xương. Không có các nghiên cứu lâm sàng chính thức nào được báo cáo để đánh giá có một tác động tương tác trên sự mất xương giữa phenytoin và isotretinoin hay không. Vì vậy, thận trọng khi sử dụng các thuốc này với nhau.

Corticosteroid dùng đường toàn thân

Corticosteroid dùng đường toàn thân được biết là gây loãng xương. Không có các nghiên cứu lâm sàng chính thức nào đánh giá là có một tác động tương tác trên sự mất xương giữa corticosteroid dùng đường toàn thân và isotretinoin hay không. Vì vậy, thận trọng khi sử dụng các thuốc này với nhau.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (TÁC DỤNG PHỤ) ^{1,2}

Các nghiên cứu lâm sàng và khảo sát hậu tiếp thị

Các phản ứng phụ được liệt kê bên dưới phản ánh kinh nghiệm từ các nghiên cứu điều tra của isotretinoin, và kinh nghiệm hậu tiếp thị. Mỗi liên hệ của một số trong số các biến cố này với trị liệu bằng isotretinoin chưa được biết. Nhiều tác dụng phụ và phản ứng phụ được quan sát ở bệnh nhân dùng isotretinoin là tương tự như tác dụng phụ được mô tả ở bệnh nhân dùng liều rất cao vitamin A (khô da và da niêm, như môi, đường mũi và mắt).

Mối quan hệ liều dùng

Viêm môi và tăng triglycerid máu thường liên quan đến liều dùng. Hầu hết tác dụng phụ được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng là có hồi phục khi dừng trị liệu; tuy nhiên, một số kéo dài sau khi dừng trị liệu (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, gồm viêm mạch, quá mẫn toàn thân (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Quá mẫn), phù, mệt, bệnh hạch bạch huyết, sụt cân.

Tim mạch: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, bệnh huyết khối tĩnh mạch, đột quỵ.

Nội tiết/Chuyển hóa

Tăng triglycerid máu (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Lipids), các thay đổi về nồng độ đường trong máu (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Các xét nghiệm).

Tiêu hóa

Viêm đường ruột (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Bệnh viêm ruột), viêm gan (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Độc tính gan), viêm tụy (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), xuất huyết và viêm nướu, viêm ruột kết, viêm thực quản/loét thực quản, viêm hồi tràng, buồn nôn, các triệu chứng trên tiêu hóa không điển hình khác.

Huyết học

Phản ứng dị ứng (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Quá mẫn), thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, các báo cáo hiếm gặp về chứng mất bạch cầu hạt (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Thông tin cho bệnh nhân). Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Các xét nghiệm, đối với các thông số huyết học khác.

Cơ xương

Phi đại xương/ Lồi xương, vôi hóa gân và dây chằng (tích tụ muối vôi trong mô), cốt hóa sớm đầu xương, giảm tỉ trọng khoáng xương (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Cơ xương), các triệu chứng trên cơ xương (đôi khi trầm trọng) gồm đau lưng, đau cơ và đau khớp (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Thông tin cho bệnh nhân), đau ngực thoáng qua (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Thông tin cho bệnh nhân), viêm khớp, viêm gân, các bất thường khác trên xương, tăng CPK / các báo cáo hiếm gặp về tiêu cơ vân (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Các xét nghiệm).

Thần kinh

Khối u giả ở não (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Khối u giả ở não), choáng váng, buồn ngủ, nhức đầu, buồn ngủ, uể oải, mệt, bực dọc, dị cảm, động kinh/co giật, đột quỵ, ngất, yếu.

Tâm thần

Ý nghĩ tự vẫn, cố gắng tự vẫn, trầm cảm, loạn tâm thần, gây hấn, hành vi hung tợn (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Rối loạn tâm thần), tính khí không ổn định.

Trong số các bệnh nhân báo cáo bị trầm cảm, một số báo cáo rằng trầm cảm giảm khi dùng trị liệu và tái lại khi trị liệu trở lại.

Hệ sinh sản: Kinh nguyệt bất thường.

Hô hấp: Co thắt phế quản (kèm hoặc không kèm tiền sử hen suyễn), nhiễm khuẩn hô hấp, thay đổi giọng nói.

Da và Phụ

Bùng phát mụn, rụng tóc (rụng tóc dai dẳng ở một số trường hợp), thâm da, viêm môi (môi khô), khô miệng, khô da, chảy máu cam, u vàng phát ban, ban đỏ đa dạng, bốc hỏa, da giòn, bất thường về tóc, rụng lông, tăng sắc tố da và giảm sắc tố da, nhiễm khuẩn (gồm nhiễm herpes simplex lan tỏa), loạn dưỡng móng, viêm quanh móng, tróc da lòng bàn tay và lòng bàn chân, dị ứng với ánh sáng/phản ứng quá mẫn với ánh sáng, ngứa, u hạt có mũ, ban đỏ (gồm ban đỏ ở mặt, tăng tiết bã nhờn và chàm), hội chứng Stevens-Johnson, tăng nhạy cảm với ánh sáng mặt trời, đổ mồ hôi, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mề đay, viêm mạch (gồm bệnh u hạt Wegener's; xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Quá mẫn), bất thường về lành vết thương (chậm lành hoặc nhiều mô hạt kèm vảy; xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Thông tin cho bệnh nhân).

Cảm giác đặc biệt

Thính giác: giảm thính lực (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Giảm thính lực), ù tai.

Thị giác: đục giác mạc (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Đục giác mạc), giảm thị giác vào ban đêm có thể kéo dài dai dẳng (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Giảm thị giác vào ban đêm), đục thủy tinh thể, rối loạn màu sắc, viêm kết mạc, khô mắt, viêm mí mắt, viêm giác mạc, viêm thần kinh thị giác, sợ ánh sáng, rối loạn thị giác.

Hệ niệu

Viêm thận-tiểu cầu (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Quá mẫn), các phát hiện trên hệ niệu-sinh dục không điển hình (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Các xét nghiệm, đối với các thông số niệu khác).

Các tác dụng phụ khác đã được báo cáo khi sử dụng isotretinoin gồm: huyết khối, sốc phản vệ, đau thảo đường, chứng trầm cảm trầm trọng thêm, lo âu, thay đổi tính tình, hành vi bất thường, rối loạn tâm thần, tăng huyết áp nội sọ, viêm mí mắt, kích ứng mắt, nhìn mờ, bất dung nạp với kính sát trùng, phù gai thị (dấu hiệu của tăng huyết áp nội sọ lành tính), viêm mạch dị ứng, viêm mũi họng, khàn giọng, xuất huyết Tiêu hóa, tiêu chảy xuất huyết, viêm da, da giòn (nguy cơ bị chấn thương do ma sát), mụn trứng cá trầm trọng, ngoại ban, rối loạn tóc, u hạt có mũ.

Xét nghiệm

Tăng triglycerid huyết tương (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Lipids), giảm nồng độ lipoprotein tỉ trọng cao trong huyết thanh (HDL), tăng cholesterol huyết thanh trong thời gian điều trị.

Tăng alkaline phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGTP hoặc LDH (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Độc tính trên gan).

Tăng đường huyết khi đói, tăng CPK (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Các xét nghiệm), tăng acid uric máu.

Giám các thông số về tế bào máu, giảm bạch cầu (gồm giảm bạch cầu trung tính nặng và các báo cáo hiếm gặp về chứng mất bạch cầu hạt; xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG: Thông tin cho bệnh nhân), tăng tốc độ lắng máu, tăng số lượng tiểu cầu, giảm tiểu cầu.

Xuất hiện bạch cầu trong nước tiểu, protein niệu, vi huyết niệu hoặc huyết niệu nhìn thấy được.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU (QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ) ^{1,2}

LD₅₀ của isotretinoin dạng uống nhiều hơn 4000 mg/kg ở chuột cống và chuột nhắt (>600 lần liều dùng khuyến cáo trên lâm sàng là 1,0 mg/kg/ngày sau khi tiêu chuẩn hóa liều dùng cho chuột cống đối với diện tích bề mặt cơ thể toàn phần và >300 lần liều dùng khuyến cáo trên lâm sàng là 1,0 mg/kg/ngày sau khi tiêu chuẩn hóa liều dùng cho chuột nhắt đối với diện tích bề mặt cơ thể toàn phần) và khoảng 1960 mg/kg ở thỏ (653 lần liều dùng khuyến cáo trên lâm sàng là 1,0 mg/kg/ngày sau khi tiêu chuẩn hóa liều dùng đối với diện tích bề mặt cơ thể toàn phần). Ở người, quá liều có liên quan với ối mửa, nóng bừng mặt, khô nứt môi, đau bụng, nhức đầu, choáng váng và mất điều hòa. Các triệu chứng này nhanh chóng hồi phục mà không để lại tác động rõ ràng nào.

Isotretinoin gây dị tật bẩm sinh nặng ở bất kỳ liều lượng nào (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẶT TRONG KHUNG). Bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản khi có biểu hiện quá liều isotretinoin phải được đánh giá về thai kỳ. Bệnh nhân có thai nên được tư vấn về nguy cơ xảy ra cho thai nhi, như được mô tả trong CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CẢNH BÁO ĐẶT TRONG KHUNG. Bệnh nhân không có thai phải được cảnh báo tránh có thai trong ít nhất một tháng và được tư vấn về việc ngừa thai. Vì quá liều dẫn đến nồng độ của isotretinoin cao hơn ở tinh dịch được phát hiện trong đợt điều trị bình thường, bệnh nhân nam nên sử dụng bao cao su, hoặc tránh hoạt động tình dục dẫn đến có thai với bạn tình nữ có thai hoặc có khả năng có thai, trong 1 tháng sau khi bị quá liều. Tất cả bệnh nhân bị quá liều isotretinoin không được hiến máu trong ít nhất 1 tháng.

Isotretinoin là một dẫn xuất của vitamin A. Mặc dù ngộ độc cấp tính isotretinoin là thấp, các dấu hiệu thừa vitamin A có thể xuất hiện ở những trường hợp quá liều do vô ý. Các biểu hiện của ngộ độc vitamin A cấp tính gồm nhức đầu dữ dội, buồn nôn hoặc ối mửa, buồn ngủ, kích ứng và ngứa. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều isotretinoin do vô ý hoặc có chủ ý có khả năng giống nhau. Các triệu chứng này được cho là hồi phục và giảm dần mà không cần điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC ^{1,2}

Tác động dược lực học/Cơ chế tác động

Isotretinoin là một retinoid, khi được dùng ở liều lượng dược lý học 0,5 đến 1,0 mg/kg/ngày (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG), ức chế chức năng tuyến bã nhờn và ức chế sừng hóa. Cơ chế tác động chính xác của isotretinoin chưa được biết. Hơn nữa, tác động kháng viêm da của isotretinoin đã được xác lập.

Tăng sừng hóa của lớp biểu mô của đơn vị bã nhờn-lông dẫn đến bóc lớp tế bào sừng vào ống và làm chẹn bởi keratin và bã nhờn quá mức. Sau đó hình thành nên mụn trứng cá và cuối cùng là các

thương tổn bị viêm. Isotretinoin ức chế sự gia tăng nhanh của tế bào bã nhờn và có lẽ tác động đến mụn trứng cá bằng cách đặt lại chương trình biệt hóa một cách có trật tự. Bã nhờn là một cơ chất chính cho sự phát triển của *Propionibacterium acnes*, vì vậy sự sản xuất bã nhờn bị giảm nên ức chế vi khuẩn sinh sôi trong ống.

Sự cải thiện trên lâm sàng ở bệnh nhân bị mụn bọc trứng cá có liên quan đến giảm tiết bã nhờn. Sự giảm tiết bã nhờn là tạm thời và có liên quan đến liều dùng và thời gian điều trị với isotretinoin, và phản ánh sự giảm kích thước tuyến bã nhờn và ức chế biệt hóa tuyến bã nhờn.

Dược động học

Hấp thu

Vì có tính ái dầu cao, hấp thu đường uống của isotretinoin được tăng cường khi được dùng với bữa ăn giàu chất béo. Trong một nghiên cứu chéo, 74 người trưởng thành khỏe mạnh dùng liều uống duy nhất 80 mg (2 x 1 viên nang 40 mg) isotretinoin khi đói. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và phơi nhiễm toàn phần (AUC) của isotretinoin là hơn gấp đôi sau bữa ăn giàu chất béo khi so với khi đói (xem bảng bên dưới). Thời gian bán thải không thay đổi. Không thay đổi về thời gian bán thải cho thấy rằng thức ăn làm tăng sinh khả dụng của isotretinoin mà không làm thay đổi cách sắp đặt. Thời gian để đạt nồng độ đỉnh (t_{max}) cũng tăng khi có thức ăn và có thể liên quan với pha hấp thu dài hơn. Vì vậy, luôn luôn uống viên nang isotretinoin kèm với thức ăn (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có sự khác biệt về dược động học của isotretinoin giữa bệnh nhân mụn bọc trứng cá và bệnh nhân khỏe mạnh có làn da bình thường.

Bảng: Thông số dược động học của isotretinoin, tính theo Trung bình (% CV), N=74.

Isotretinoin 2 x viên nang 40 mg	AUC _{0-∞} (ng.giờ/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (giờ)	t _{1/2} (giờ)
No*	10004 (22%)	862 (22%)	5,3 (77%)	21 (39%)
Đói	3703 (46%)	301 (63%)	3,2 (56%)	21 (30%)

* Ăn một bữa ăn giàu chất béo theo tiêu chuẩn.

Phân phối: Hơn 99,9% isotretinoin gắn kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Chuyển hóa

Sau khi uống isotretinoin, ít nhất ba chất chuyển hóa được phát hiện trong huyết tương người: 4-*oxo*-isotretinoin, acid retinoic (tretinoin), và 4-*oxo*-retinoic acid (4-*oxo*-tretinoin). Acid retinoic và 13-*cis*-retinoic acid là những đồng phân hình học và có sự hoán chuyển có hồi phục. Dùng một đồng phân sẽ cho đồng phân khác. Isotretinoin cũng bị oxy hóa không hồi phục thành 4-*oxo*-isotretinoin, hình thành dạng đồng phân hình học của nó là 4-*oxo*-tretinoin.

Sau khi cho 74 người trưởng thành khỏe mạnh uống liều duy nhất isotretinoin, dùng đồng thời với thức ăn làm tăng mức độ hình thành của tất cả các chất chuyển hóa trong huyết tương khi so với mức độ hình thành khi ở tình trạng đói.

Tất cả các chất chuyển hóa này có hoạt tính retinoid, có ở một số loại *in vitro* nhiều hơn hoạt tính retinoid ở isotretinoin ban đầu. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng hiện chưa biết. Sau khi uống đa liều isotretinoin cho bệnh nhân là người trưởng thành có mụn bọc (≥ 18 tuổi), phơi nhiễm của bệnh nhân với 4-*oxo*-isotretinoin ở tình trạng ổn định khi đói và khi no là khoảng 3,4 lần cao hơn so với phơi nhiễm với isotretinoin.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng đồng dạng P450 chủ yếu tham gia vào chuyển hóa isotretinoin là 2C8, 2C9, 3A4, và 2B6. Isotretinoin và các chất chuyển hóa của nó được chuyển hóa tiếp tục thành phức hợp, và sau đó được bài tiết trong nước tiểu và phân.

Đào thải

Sau khi uống 80mg ¹⁴C-isotretinoin ở dạng hỗn dịch lỏng, hoạt tính ¹⁴C trong máu suy giảm với thời gian bán thải là 90 giờ. Các chất chuyển hóa của isotretinoin và bất kỳ phức nào được bài tiết cuối cùng được bài tiết trong phân và nước tiểu với lượng tương đương một cách tương đối (toàn phần 65% đến 83%). Sau khi cho 74 người trưởng thành khỏe mạnh khi đói uống liều duy nhất 80 mg isotretinoin, thời gian bán thải trung bình ± độ lệch chuẩn (*t*_{1/2}) của isotretinoin và 4-*oxo*-isotretinoin lần lượt là 21,0 ± 8,2 giờ và 24,0 ± 5,3 giờ. Sau cả liều duy nhất và đa liều, tỉ lệ tích lũy của isotretinoin trong khoảng từ 0,90 đến 5,43 ở bệnh nhân có mụn bọc.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhi

Được động học của isotretinoin đã được báo cáo sau liều duy nhất và đa liều ở 38 bệnh nhi (12 đến 15 tuổi) và 19 bệnh nhân là người trưởng thành (≥18 tuổi) dùng isotretinoin để điều trị mụn bọc trứng cá nặng. Trong các nhóm tuổi này, 4-*oxo*-isotretinoin là chất chuyển hóa chính; tretinoin và 4-*oxo*-tretinoin cũng đã được quan sát. Thông số dược động học được tiêu chuẩn hóa theo liều dùng cho isotretinoin sau liều duy nhất và đa liều được tóm tắt trong bảng bên dưới cho bệnh nhi. Không có sự khác biệt đáng kể có tính thống kê về dược động học của isotretinoin giữa bệnh nhi và bệnh nhân là người trưởng thành.

Bảng: Thông số dược động học của isotretinoin sau liều duy nhất và đa liều ở bệnh nhi, 12 đến 15 tuổi, tính theo Trung bình (± Độ lệch chuẩn), N=38*.

Thông số	Isotretinoin (Liều duy nhất)	Isotretinoin (Tình trạng ổn định)
C _{max} (ng/mL)	573,25 (278,79)	731,98 (361,86)
AUC(0-12) (ng.giờ/mL)	3033,37 (1394,17)	5082,00 (2184,23)
AUC(0-24) (ng.giờ/mL)	6003,81 (2885,67)	—
T _{max} (giờ) [†]	6,00 (1,00 đến 24,60)	4,00 (0 đến 12,00)
C _{ssmin} (ng/mL)	—	352,32 (184,44)
T _{1/2} (giờ)	—	15,69 (5,12)
CL/F (L/giờ)	—	17,96 (6,27)

* Dữ liệu liều duy nhất và đa liều trong bảng sau một bữa ăn không theo tiêu chuẩn không thể so sánh với bữa ăn giàu chất béo trong nghiên cứu ở bảng trước, bên trên.

† Trung bình (khoảng).

Ở bệnh nhi (12 đến 15 tuổi), thời gian bán thải trung bình ± độ lệch chuẩn (*t*_{1/2}) của isotretinoin và 4-*oxo*-isotretinoin lần lượt là 15,7 ± 5,1 giờ và 23,1 ± 5,7 giờ. Tỉ lệ tích lũy của isotretinoin trong khoảng 0,46 đến 3,65 đối với bệnh nhi.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG ^{1,2}

Khả năng gây ung thư, Đột biến gen và Suy giảm khả năng thụ tinh

Ở 344 chuột cống Fischer đực và cái được uống isotretinoin với liều lượng 8 hoặc 32 mg/kg/ngày (gấp lần lượt 1,3 đến 5,3 lần liều lâm sàng khuyến cáo là 1,0 mg/kg/ngày, sau khi tiêu chuẩn hóa tổng diện tích bề mặt cơ thể) trong hơn 18 tháng, tăng tỉ lệ u tế bào ưa crôm liên quan đến liều dùng so với nhóm chứng. Tỉ lệ tăng sản tủy thượng thận cũng tăng ở liều lượng cao hơn ở cả hai giới. Nồng độ cao tương đối của u tế bào ưa crôm tự phát xảy ra ở chuột cống Fischer 344 đực có tính

khả nghi đối với nghiên cứu về khối u này; vì vậy, tương quan của khối u này với người là không chắc chắn.

Thử nghiệm Ames được tiến hành với isotretinoin trong hai phòng xét nghiệm. Kết quả của các thử nghiệm này trong một phòng xét nghiệm là âm tính, trong khi ở một phòng xét nghiệm khác, đáp ứng dương tính yếu (dưới 1,6 x mức nền) được ghi nhận ở *S. typhimurium* TA100, khi thử nghiệm được tiến hành với hoạt hóa chuyển hóa. Không có tác động đáp ứng theo liều được quan sát và tất cả các chủng là âm tính. Hơn nữa, các thử nghiệm khác được thiết kế để đánh giá tính độc gen (thử nghiệm tế bào chuột hamster Trung Quốc, thử nghiệm vi nhân chuột nhắt, thử nghiệm *S. cerevisiae* D7, thử nghiệm gây đứt gãy nhiễm sắc thể trên *in vitro* với tế bào bạch huyết từ người, và thử nghiệm tổng hợp DNA không hoạch định) tất cả đều âm tính.

Ở chuột cống, không có tác dụng phụ trên chức năng sinh dục, thụ tinh, tỉ lệ thụ tinh, mang thai hoặc sinh con được quan sát ở liều uống isotretinoin 2, 8, hoặc 32 mg/kg/ngày (lần lượt gấp 0,3; 1,3; hoặc 5,3 lần liều dùng lâm sàng khuyến cáo là 1,0 mg/kg/ngày, sau khi tiêu chuẩn hóa tổng diện tích bề mặt cơ thể).

Ở chó, teo tinh hoàn đã được ghi nhận sau khi điều trị với isotretinoin trong khoảng 30 tuần với liều lượng 20 hoặc 60 mg/kg/ngày (lần lượt gấp 10 hoặc 30 lần liều dùng lâm sàng khuyến cáo là 1,0 mg/kg/ngày, sau khi tiêu chuẩn hóa tổng diện tích bề mặt cơ thể). Tổng quát, có chứng cứ cực nhỏ về suy giảm đáng kể sinh tinh, nhưng một số tinh dịch quan sát được trong tất cả các thử nghiệm được kiểm tra và không có trường hợp nào teo hoàn toàn ống sinh tinh được quan sát. Trong các nghiên cứu gồm 66 nam, 30 trong số họ là bệnh nhân bị mụn bọc trứng cá đang điều trị với isotretinoin dạng uống, không có thay đổi đáng kể được ghi nhận về số lượng hoặc độ di động của tinh trùng trong mẫu xuất tinh. Trong một nghiên cứu 50 nam (tuổi từ 17 đến 32) được trị liệu với isotretinoin cho mụn bọc, không có tác động đáng kể được quan sát trên thể tích xuất tinh, số lượng tinh trùng, độ di động của tinh trùng toàn phần, hình thái hoặc đường fructose trong tinh tương.

Độc tính cấp

Độc tính cấp đường uống của isotretinoin được xác định ở nhiều loại động vật khác nhau. LD₅₀ là khoảng 2000 mg/kg ở thỏ, khoảng 3000 mg/kg ở chuột nhắt, và trên 4000 mg/kg ở chuột cống.

Độc tính mãn

Nghiên cứu dài hạn ở chuột cống trên 2 tuổi (liều lượng isotretinoin 2, 8 và 32 mg/kg/ngày) cho bằng chứng về rụng tóc từng mảng và nồng độ triglycerid huyết tương tăng trong các nhóm dùng liều cao. Vì vậy phổ tác dụng phụ của isotretinoin ở loài gặm nhấm tương tự như tác dụng phụ của vitamin A, nhưng không có tác dụng phụ ở mô lớn và sự vôi hóa cơ quan quan sát được với vitamin A ở chuột cống. Tế bào gan thay đổi quan sát được với vitamin A không xảy ra với isotretinoin.

Tất cả tác dụng phụ quan sát được của hội chứng thừa vitamin A là tự phát có thể hồi phục sau khi dừng isotretinoin. Ngay cả động vật thực nghiệm trong tình trạng kém cũng hồi phục nhanh chóng trong vòng 1 đến 2 tuần.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

GIỮ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vi 10 viên. Hộp 3 vi x 10 viên nang.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN.

THAM KHẢO

1. US Prescribing Information of ACCUTANE Capsules, Roche Pharmaceuticals, USA, text revision in January 2010, US-FDA approval to PI text in February 2010.
2. UK Summary of Product Characteristics of ROACCUTANE Capsules, Roche Products Limited, UK, text revision in January 2012.

Thông tin được biên soạn vào tháng 4/2012

SOTRETRAN là thương hiệu của Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Sun Pharma).

ACCUTANE và ROACCUTANE là thương hiệu của Roche Pharmaceuticals và không phải là thương hiệu của Sun Pharma. Người tạo ra các thương hiệu này không thuộc Sun Pharma và không đại diện cho Sun Pharma hoặc các sản phẩm của Sun Pharma.

SẢN XUẤT TẠI ẤN ĐỘ, BỞI

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh – 173025



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

