

## A-CNOTREN

### Viên nang mềm Isotretinoin 10mg

#### THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang mềm chứa:

Isotretinoin 10mg

Tá dược: refined soya oil, yellow beeswax, hydrogenated soya oil, partially hydrogenated vegetable oil, vỏ viên nang.

#### DƯỢC LỰC HỌC

A-CNOTREN là một stereoisomer của tất cả các đồng phân retinoic acid (tretinoin). Cơ chế tác dụng chính xác của isotretinoin vẫn chưa được làm sáng tỏ, nhưng khi quan sát lâm sàng thấy sự cải thiện của mụn trứng cá nặng có liên quan đến ức chế hoạt động của tuyến bã nhờn, và nghiên cứu mô học đã chứng minh tác dụng giảm kích thước của các tuyến bã nhờn. Ngoài ra, A-CNOTREN còn có tác dụng kháng viêm trên da.

Sự gia tăng lớp sừng trên lớp biểu mô của tuyến nhờn dẫn đến keratin gây tắc nghẽn, bã nhờn dư thừa và hình thành các tổn thương viêm. Isotretinoin ức chế sự gia tăng của các tuyến nhờn.

Bã nhờn là một chất quan trọng cho sự phát triển của Propionibacterium acnes do đó ức chế sản xuất bã nhờn.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

##### Hấp thu

Sự hấp thu A-CNOTREN từ đường dạ dày-ruột thay đổi theo liều và phạm vi điều trị. Sinh khả dụng tuyệt đối của isotretinoin chưa được xác định, vì không có dạng tiêm tĩnh mạch cho người, nhưng ngoại suy từ những nghiên cứu trên chó cho thấy một khả dụng sinh học tương đối thấp và thay đổi một cách có hệ thống. Khi A-CNOTREN được uống cùng với thức ăn, khả dụng sinh học tăng gấp đôi.

##### Phân phối

A-CNOTREN gắn kết mạnh với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (99,9%). Thể tích phân bố của isotretinoin trên người chưa được xác định do isotretinoin không có dạng tiêm tĩnh mạch dùng cho người. Có rất ít thông tin về sự phân phối của isotretinoin vào mô. Nồng độ của isotretinoin trong lớp biểu bì chỉ bằng một nửa nồng độ trong huyết thanh. Nồng độ A-CNOTREN trong huyết tương bằng khoảng 1.7 lần nồng độ trong máu do isotretinoin rất ít thâm nhập vào hồng cầu.

##### Chuyển hóa

Sau khi uống A-CNOTREN, ba chất chuyển hóa chính đã được xác định trong huyết tương: 4-oxo-isotretinoin, tretinoin, (tất cả các đồng phân của acid retinoic), và 4-oxo-tretinoin. Những chất chuyển hóa có tác dụng sinh học tại trong một số thử nghiệm in vitro. 4-oxo isotretinoin-đã được chứng minh lâm sàng có một đóng góp đáng kể cho tác dụng của isotretinoin (giảm tiết bã nhờn nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của isotretinoin và tretinoin).

Một lượng nhỏ chất chuyển hóa khác là tiếp hợp glucuronide. Chất chuyển hóa chính 4-oxo-isotretinoin trong huyết tương ở nồng độ ổn định, cao hơn 2,5 lần so với các hợp chất gốc.

Isotretinoin và tretinoin (tất cả các đồng phân của acid retinoic) được chuyển hóa thuận nghịch (chuyển hóa qua lại), và sự chuyển hóa của tretinoin cũng bị ảnh hưởng. Khoảng 20-30% liều isotretinoin được chuyển hóa bằng cách đồng phân hóa.

Sự lưu thông trong ruột có thể đóng một vai trò quan trọng trong dược động học của isotretinoin. Trong nghiên cứu in vitro đã chứng minh rằng một số enzyme CYP có liên quan đến sự chuyển hóa của isotretinoin thành 4-isotretinoin-oxo

Phụ nữ ở tuổi sinh đẻ nhưng không dùng bất cứ một biện pháp tránh thai công hiệu nào (xem các mục cảnh báo đặc biệt).

A-CNOTREN cũng chống chỉ định ở các bệnh nhân mắc cảm với isotretinoin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. A-CNOTREN 10 mg có chứa dầu đậu nành, dầu đậu nành hydro hóa một phần, và dầu đậu nành hydro hóa. Do đó, A-CNOTREN 10 mg chống chỉ định ở bệnh nhân dị ứng với đậu phộng hoặc đậu nành.

A-CNOTREN cũng chống chỉ định ở các bệnh nhân:

- Suy gan.
- Tăng lipid máu
- Dùng quá liều vitamin A
- Dùng phối hợp với các tetracycline (xem phần tương tác thuốc).

#### LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG

**Thuốc này có thể gây quái thai.**

**Chỉ kê đơn dùng A-CNOTREN cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ nếu bệnh nhân:**

- Bị trứng cá nghiêm trọng (thể trứng cá hạch hoặc trứng cá kết tụ) hay thể hiện kháng thuốc đối với trị liệu thông thường (dùng kháng sinh kết hợp với thuốc thoa tại chỗ) (xem mục chỉ định)
- Hiểu được nguy cơ gây quái thai của thuốc.
- Hiểu được sự cần thiết phải theo dõi nghiêm ngặt và tuân thủ yêu cầu của thầy thuốc.
- Đồng ý dùng biện pháp tránh thai công hiệu, bắt buộc, liên tục, một tháng trước khi bắt đầu điều trị, trong toàn bộ liệu trình và thêm một tháng sau đợt điều trị.
- Mặc dù mất kinh nguyệt vẫn cần dùng biện pháp tránh thai công hiệu.
- Đã được cảnh báo về khả năng thất bại của tránh thai và sự cần thiết có ý kiến tham vấn của bác sĩ khi mất kinh nguyệt trong thời gian điều trị.
- Hiểu được sự cần thiết và tầm quan trọng của các xét nghiệm thai nghén trước khi, trong khi và 5 tuần sau đợt điều trị
- Bệnh nhân cần hiểu được mối nguy hiểm và các biện pháp phòng ngừa cần thiết liên quan đến việc sử dụng isotretinoin.
- Các điều kiện này cũng dành cho những phụ chắc chắn không sinh hoạt tình dục trừ khi bác sĩ kê đơn xét thấy có lý do thuyết phục để chỉ ra rằng không có nguy cơ mang thai.

#### Bác sĩ kê đơn cần chắc chắn rằng :

- Bệnh nhân tuân thủ các biện pháp tránh thai với các điều kiện như được liệt kê ở trên, bao gồm cả xác nhận rằng đã hiểu hết về các mức độ nguy hiểm.
- Bệnh nhân đã sử dụng ít nhất một và tốt hơn là hai phương pháp ngừa thai hiệu quả bao gồm 1 phương pháp rào cản, cần dùng 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt liệu trình và ít nhất 1 tháng sau khi ngưng điều trị.
- Âm tính với kết quả xét nghiệm thai nghén trước khi dùng thuốc, trong suốt liệu trình và 5 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị. Ngày thử nghiệm và kết quả cần được ghi chép lại.

#### Ngừa thai

Nữ bệnh nhân phải được cung cấp thông tin toàn diện về ngừa thai và cần được tư vấn tránh thai nếu họ không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Là một yêu cầu tối thiểu, các bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng ít nhất một phương pháp ngừa thai hiệu quả. Các bệnh nhân nên sử dụng hai hình thức ngừa thai bổ sung trong đó có một phương pháp rào cản.

Việc ngừa thai cần được tiếp tục trong ít nhất 1 tháng sau khi ngừng điều trị với A-CNOTREN, ngay cả ở những bệnh nhân vô kinh.

#### Các xét nghiệm thai nghén

Xét nghiệm huyết tương định tính thai nghén có độ nhạy tối thiểu ở nồng độ >25mIU/mL, nên tiến hành thử nghiệm vào ngày thứ ba của chu kỳ kinh nguyệt như sau:

Thái tử

Sau khi dùng đường uống isotretinoin phóng xạ, đa số liều dùng đã được tìm thấy trong nước tiểu và phân. Sau khi uống A-CNOTREN, thời gian bán thải của thuốc chưa chuyển hóa có giá trị trung bình là 19 giờ. Thời gian bán thải của 4-isotretinoin-oxo dài hơn, trung bình là 29 giờ.

A-CNOTREN là một retinoid và nồng độ sinh lý nội sinh retinoid đạt được trong vòng khoảng hai tuần sau khi kết thúc điều trị bằng A-CNOTREN.

*Dược động học ở các đối tượng dân số đặc biệt*

Do A-CNOTREN chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan, rất ít thông tin về động học của isotretinoin trên các bệnh nhân này.

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

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị thể trứng cá nặng (trứng cá hạch và trứng cá kết tụ). Khi những trị liệu trứng cá khác không hiệu quả (dùng kháng sinh kết hợp với thuốc thoa tại chỗ).

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

### Liều đề nghị

A-CNOTREN chỉ nên được kê đơn và dùng dưới sự giám sát của các bác sĩ có chuyên môn trong việc sử dụng retinoids hệ thống để điều trị mụn trứng cá nặng. Bệnh nhân cần hiểu biết đầy đủ về những rủi ro của điều trị isotretinoin và phải theo dõi chặt chẽ các phản ứng bất thường. Dùng thuốc vào giữa bữa ăn dùng một hoặc hai lần mỗi ngày.

Người lớn bao gồm cả thanh thiếu niên và người cao tuổi: Điều trị A-CNOTREN cần được bắt đầu ở liều 0,5 mg / kg / ngày. Các đáp ứng điều trị và một số các tác dụng không mong muốn có liên quan đến liều và khác nhau giữa các bệnh nhân. Điều này đòi hỏi phải điều chỉnh liều cá nhân trong khi điều trị. Đối với hầu hết bệnh nhân, liều dùng khoảng 0,5-1,0 mg / kg / ngày.

Sự thuyên giảm mụn dài hạn và tỷ lệ tái phát có liên quan chặt chẽ đến tổng liều dùng, thời gian điều trị và liều dùng hàng ngày. Liều điều trị tích lũy khuyến cáo là 120-150 mg/kg, hiệu quả sẽ không tăng lên khi dùng quá liều này. Thời gian điều trị sẽ phụ thuộc vào liều dùng hàng ngày. Thông thường một đợt điều trị 16-24 tuần là đủ để đạt được sự thuyên giảm của mụn.

Đa số bệnh nhân, mụn trứng cá sẽ hết hoàn toàn chỉ với một đợt điều trị duy nhất. Trong trường hợp tái phát, nên tiếp tục điều trị với A-CNOTREN với cùng liều dùng hàng ngày và liều điều trị tích lũy. Mụn sẽ tiếp tục thuyên giảm đến 8 tuần sau khi ngưng điều trị, do đó không nên bắt đầu một đợt điều trị mới cho đến khi ít nhất đã hết thời gian này.

### Bệnh nhân suy thận nặng

Ở bệnh nhân suy thận nặng nên được bắt đầu ở liều thấp hơn (ví dụ 1 mg / ngày), sau đó tăng liều lên đến 10 mg / kg / ngày hoặc cho đến khi bệnh nhân nhận được liều dung nạp tối đa.

### Trẻ em

Roaccutane không được chỉ định để điều trị mụn trứng cá trước tuổi dậy thì và không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dưới 12 tuổi do thiếu dữ liệu về hiệu quả và an toàn.

Bệnh nhân không dung nạp

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

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Phụ nữ đang có thai và phụ nữ đang cho con bú

ghi lại ngày và kết quả.

Ở những bệnh nhân không có kinh nguyệt thường xuyên, thời gian xét nghiệm mang thai này phải phản ánh các hoạt động tình dục của bệnh nhân và cần được thực hiện khoảng 3 tuần sau khi quan hệ tình dục lần cuối mà không có các biện pháp bảo vệ. Bác sĩ kê đơn nên hướng dẫn bệnh nhân về các biện pháp ngừa thai.

Xét nghiệm mang thai phải được thực hiện trong quá trình tham vấn dùng thuốc A-CNOTREN hoặc trong vòng 3 ngày trước khi thăm khám, và chỉ nên bắt đầu dùng thuốc khi bệnh nhân đã sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong ít nhất 1 tháng. Thử nghiệm này nhằm đảm bảo các bệnh nhân không mang thai khi bắt đầu điều trị với A-CNOTREN.

### Theo dõi

Theo dõi được lặp lại khoảng 28 ngày.

Sự cần thiết phải lập đi lập lại xét nghiệm thai nghén hàng tháng nhằm xem xét các hoạt động tình dục của bệnh nhân và lịch sử kinh nguyệt gần đây (bất thường kinh nguyệt, thời gian bị mất hoặc vô kinh). Trường hợp chỉ định dùng Isotretinoin, xét nghiệm theo dõi thai nghén phải được thực hiện vào ngày thăm khám hoặc trong vòng 3 ngày trước khi thăm khám.

### Kết thúc điều trị

Năm tuần sau khi ngừng điều trị, phụ nữ phải trải qua một xét nghiệm mang thai cuối cùng để loại trừ khả năng mang thai.

### Những hạn chế khi kê đơn và phân phát thuốc

Khi kê đơn A-CNOTREN cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được giới hạn điều trị trong 30 ngày và nếu cần thiết thì phải có toa mới của bác sĩ. Xét nghiệm thai nghén, kê đơn và cấp phát thuốc isotretinoin làm cùng một ngày là lý tưởng nhất. Việc cấp phát thuốc A-CNOTREN cần phải diễn ra trong vòng tối đa là 7 ngày kể từ ngày kê đơn thuốc.

### Nam bệnh nhân:

Các dữ liệu có sẵn cho thấy rằng mức độ tiếp xúc của bà mẹ với tử tinh dịch của bệnh nhân dùng A-CNOTREN, nồng độ không đủ mạnh để gây nên tác động gây quái thai của isotretinoin.

Nam bệnh nhân cần được nhắc nhở rằng họ không được chia sẻ thuốc của họ với bất kỳ ai, đặc biệt là phụ nữ.

### Các thận trọng khác

Bệnh nhân cần được hướng dẫn không bao giờ cho người khác sản phẩm này làm thuốc, và phải trả lại tất cả các viên thuốc chưa sử dụng cho dược sĩ vào cuối đợt điều trị.

Bệnh nhân không nên hiến máu trong khi điều trị và trong vòng 1 tháng sau khi ngưng isotretinoin vì các nguy cơ tiềm ẩn cho bào thai nếu người nhận máu đang mang thai.

### Thông tin thuốc

Nhà phân phối sẽ cung cấp tài liệu giáo dục để củng cố những lời cảnh báo về việc gây quái thai của A-CNOTREN cho bác sĩ kê đơn, dược sĩ, và bệnh nhân, để tư vấn về ngừa thai trước khi bắt đầu điều trị và để hướng dẫn về sự cần thiết phải tiến hành các xét nghiệm thai nghén.

Điều tối quan trọng là phải thông tin cho mọi bệnh nhân, nam cũng như nữ, về nguy cơ gây quái thai của thuốc và sự cần thiết phải sử dụng các biện pháp ngừa thai hiệu quả.

### Rối loạn tâm thần

Trầm cảm, trầm cảm nặng, hung hãn, lo lắng, rối loạn ứng xử, các triệu chứng tâm thần, và rất hiếm khi, có ý định tự tử, tìm cách tự tử và tự tử đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng isotretinoin. Vì vậy bệnh nhân có tiền sử trầm cảm cần được lưu ý đặc biệt và nếu bệnh nhân điều trị với Isotretinoin xuất hiện dấu hiệu trầm cảm, cần ngưng ngay điều trị và xử lý thích hợp. Tuy nhiên, việc ngưng A-CNOTREN có thể vẫn không đủ để làm giảm triệu chứng và do đó cần tiến hành thêm các đánh giá tâm thần hoặc tâm lý.

### Rối loạn da và niêm mạc

Mụn trứng cá có thể tăng lên trong thời gian đầu điều trị, nhưng sẽ giảm dần khi tiếp tục điều trị, thường là trong vòng 7 - 10 ngày, và thường không cần điều chỉnh liều.

Nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời cường độ cao hoặc tia tử ngoại. Trường hợp cần thiết, nên được sử dụng một sản phẩm chống nắng với chỉ số chống nắng SPF ít nhất là 15.

Tránh mài da bằng hóa chất và laser điều trị da trong thời gian 5-6 tháng sau khi kết thúc điều trị vì nguy cơ để lại sẹo phì đại ở các khu vực không điển hình hoặc giảm sắc tố ở các khu vực điều trị. Tránh dùng sáp tẩy lông ở những bệnh nhân dùng A-CNOTREN trong thời gian ít nhất là 6 tháng sau khi điều trị vì nguy cơ tróc da.

Nên tránh dùng đồng A-CNOTREN với keratolytic hoặc các chất chống mụn trứng cá gây tróc da dạng kem bôi do có thể làm tăng kích ứng da.

Bệnh nhân nên sử dụng kem dưỡng ẩm da và dưỡng môi từ khi bắt đầu điều trị do A-CNOTREN có thể gây khô da và môi. Đã có báo cáo về các phản ứng da nghiêm trọng (ví dụ: ban đỏ đa hình (EM), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì gây độc (TEN)). Do những triệu chứng này rất khó để phân biệt với các phản ứng da khác có thể xảy ra, bệnh nhân phải được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và giám sát chặt chẽ các phản ứng da nghiêm trọng. Nếu nghi ngờ phản ứng da nghiêm trọng, nên ngưng điều trị với A-CNO-TREN.

**Phản ứng dị ứng**

Khi sử dụng retinoids dạng dùng ngoài, rất hiếm gặp phản ứng phản vệ. Phản ứng dị ứng da được báo cáo thường xuyên. Trường hợp nghiêm trọng của viêm mạch dị ứng, thường có ban xuất huyết (vết bầm tím và các nốt màu đỏ) trên các chi. Khi các phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra cần phải ngưng điều trị và theo dõi cẩn thận.

**Rối loạn thị giác**

Khô mắt, mờ giác mạc, giảm thị lực về đêm và viêm giác mạc thường hết sau khi ngưng điều trị. Khô mắt có thể được điều trị bởi các thuốc mỡ bôi trơn mắt hoặc bằng nước mắt nhân tạo. Có thể xảy ra tình trạng không dung nạp với kính sát tròng, do đó bệnh nhân phải đeo kính trong khi điều trị. Giảm tầm nhìn ban đêm cũng đã được báo cáo và diễn ra đột ngột ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân có tiền sử các bệnh về mắt nên tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa. Có thể phải ngưng điều trị bằng A-CNOTREN.

**Các rối loạn cơ-xương và mô liên kết**

Đau cơ, đau khớp và tăng giá trị creatine phosphokinase trong huyết thanh đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng A-CNOTREN, đặc biệt khi vận động mạnh. Thay đổi xương bao gồm đóng đầu xương sớm, chùng dày xương và vôi hóa gân và dây chằng xảy ra sau nhiều năm dùng thuốc ở liều cao để điều trị các rối loạn của quá trình keratin hóa.

Liều lượng, thời gian điều trị và tổng số liều tích lũy ở những bệnh nhân này thường cao hơn nhiều so với những bệnh nhân dùng thuốc để điều trị mụn trứng cá.

**Tăng áp lực nội sọ lạnh tính**

Các trường hợp tăng áp lực nội sọ lạnh tính đã được báo cáo, trong đó có việc sử dụng đồng thời tetracycline. Các dấu hiệu và triệu chứng của tăng áp lực nội sọ lạnh tính bao gồm đau đầu, buồn nôn và ói mửa, rối loạn thị giác và phù gai thị. Bệnh nhân tăng áp lực nội sọ lạnh tính phát triển nên ngưng dùng A-CNOTREN 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 ít nhất mỗi 3 tháng, trừ khi có chỉ định lâm sàng phải theo dõi thường xuyên. Transaminase gan tăng thoáng qua và có tính thuận nghịch đã được báo cáo. Trong nhiều trường hợp những thay đổi này trong phạm vi bình thường và giá trị sẽ về mức cơ bản trong khi điều trị. Tuy nhiên, trong trường hợp mức transaminase tăng liên tục có liên quan đến lâm sàng, cần xem xét giảm liều hoặc

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

<b>Nhiễm trùng:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Nhiễm trùng gram dương (niêm mạc da)
<b>Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết:</b> Rất thường gặp (≥ 1/10)  Thường gặp (≥ 1/100, < 1/10) Hiếm gặp (≤ 1/10000)	Thiếu máu, tăng tỷ lệ lắng tế bào hồng cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu Giảm bạch cầu trung tính  Bệnh hạch bạch huyết
<b>Rối loạn hệ miễn dịch:</b> Hiếm gặp (≥ 1/10000 < 1/1000)	Phản ứng dị ứng da, phản ứng phản vệ, quá mẫn
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Đái tháo đường, uric máu cao
<b>Rối loạn tâm thần:</b> Hiếm gặp (≥ 1/10000 < 1/1000) Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Trầm cảm, trầm cảm nặng, hưng hân, lo âu, rối loạn ứng xử. Hành vi bất thường, rối loạn tâm thần, có ý định tự tử, tự tử.
<b>Rối loạn thần kinh:</b> Thường gặp (≥ 1/100 < 1/10) Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Nhức đầu  Tăng áp lực nội sọ lạnh tính, co giật, buồn ngủ, chóng mặt
<b>Rối loạn thị giác:</b> Rất thường gặp (≥ 1/10) Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Viêm bờ mi, viêm kết mạc, khô mắt, ngứa mắt. Mờ mắt, đục thủy tinh thể, bệnh mù màu, không dung nạp kính sát tròng, mờ đục giác mạc, giảm thị lực ban đêm, viêm giác mạc, papilloedema (như dấu hiệu của bệnh tăng áp lực nội sọ lạnh tính), sợ ánh sáng, rối loạn thị giác.
<b>Rối loạn thính lực:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Khiếm thính
<b>Rối loạn hệ mạch:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Viêm mạch (ví dụ: đối với u hạt Wegener, viêm mạch dị ứng)
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:</b> Thường gặp (≥ 1/100 < 1/10) Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Chảy máu cam, khô mũi, viêm mũi họng Co thắt phế quản (đặc biệt ở bệnh nhân hen suyễn), khan tiếng.
<b>Rối loạn tiêu hóa:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Viêm đại tràng, viêm hồi tràng, khô họng, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy xuất huyết và viêm ruột, buồn nôn, viêm tụy
<b>Rối loạn gan mật:</b> Rất thường gặp (≥ 1/10) Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Tăng Transaminase  Viêm gan
<b>Rối loạn da và mô mềm:</b> Rất thường gặp	Viêm da, khô da, tróc da địa hóa

**Suy thận**

Giảm hoặc suy chức năng thận không ảnh hưởng đến được động học của A-CNOTREN. Do đó, bệnh nhân suy thận có thể dùng A-CNOTREN. Tuy nhiên, bệnh nhân được khuyến cáo nên khởi đầu với liều thấp và tăng dần tới liều dung nạp tối đa.

**Chuyển hóa lipid**

Cần kiểm tra nồng độ lipid huyết thanh trước khi điều trị 1 tháng, sau khi bắt đầu điều trị và sau đó mỗi 3 tháng, trừ khi được chỉ định làm sàng phải theo dõi thường xuyên. Lipid huyết thanh tăng cao nhưng sẽ trở về giá trị bình thường khi giảm liều hoặc ngưng điều trị và cũng có thể đáp ứng với các chế độ ăn uống.

A-CNOTREN có liên quan đến sự gia tăng nồng độ triglyceride trong huyết tương. Ngưng dùng A-CNOTREN nếu không kiểm soát được sự tăng triglyceride máu ở mức độ chấp nhận được hoặc nếu các triệu chứng viêm tụy xảy ra. Vượt quá mức 800mg/dL hoặc 9mmol / L đôi khi liên quan đến viêm tụy cấp, có thể gây tử vong.

**Rối loạn tiêu hóa**

A-CNOTREN có liên quan đến bệnh viêm ruột (bao gồm viêm hồi tràng) ở những bệnh nhân không có tiền sử rối loạn đường ruột. Các bệnh nhân bị tiêu chảy bệnh nặng (xuất huyết) nên ngưng A-CNOTREN ngay lập tức.

**Không dung nạp fructose**

A-CNOTREN chứa sorbitol. Bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền không nên dùng thuốc này.

**Bệnh nhân có nguy cơ cao**

Ở bệnh nhân tiểu đường, béo phì, nghiện rượu hoặc rối loạn chuyển hóa chất béo khi điều trị bằng A-CNOTREN cần được kiểm tra thường xuyên hơn các giá trị lipid huyết thanh và / hoặc đường huyết. Đường huyết lúc đói tăng cao đã được báo cáo và các trường hợp mới mắc bệnh tiểu đường đã được chẩn đoán trong khi điều trị bằng A-CNOTREN.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Bệnh nhân không nên dùng đồng thời với vitamin A do nguy cơ rối loạn do thừa vitamin A.

Các trường hợp tăng áp lực nội sọ lành tính (u não già) đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời A-CNOTREN và tetracycline. Do đó, tránh kết hợp điều trị hai thuốc này.

Tránh dùng đồng thời A-CNOTREN với chất ly giải keratin hoặc các chất chống mụn trứng cá vì có thể gây kích thích tại chỗ.

**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Việc điều trị với isotretinoin được chống chỉ định tuyệt đối ở phụ nữ mang thai. Nếu mang thai trong khi điều trị với isotretinoin hoặc ngay cả một tháng sau khi sử dụng thì nguy cơ thai nhi bị dị tật rất nặng và nghiêm trọng.

Các dị tật thai nhi liên quan đến phơi nhiễm với A-CNOTREN bao gồm những bất thường hệ thống thần kinh trung ương (não úng thủy, dị tật tiểu não/ bất thường, tật nhỏ đầu), dị dạng mặt, hở hàm ếch, bất thường tai ngoài (không có tai ngoài, tai ngoài nhỏ, khiếm khuyết các ống tai ngoài), bất thường về mắt (tật mắt nhỏ), tim mạch bất thường (dị tật như tứ chứng Fallot, chuyển vị các mạch máu lớn, khiếm khuyết vách liên thất), bất thường tuyến ức và bất thường tuyến cận giáp. Ngoài ra còn tăng nguy cơ hư thai tự phát.

Nếu phụ nữ điều trị bằng A-CNOTREN mang thai, cần ngưng điều trị và bệnh nhân cần được bác sĩ chuyên ngành hoặc cố kinh nghiệm thăm khám để đánh giá và tư vấn.

**Cho con bú:**

A-CNOTREN là chất thân dầu, do đó rất có khả năng isotretinoin vào được sữa mẹ. Có những ảnh hưởng bất lợi khi trẻ em tiếp xúc với thuốc qua sữa mẹ, vì vậy chống chỉ định sử dụng A-CNOTREN ở bà mẹ cho con bú.

(≥ 1/10)	ngứa, phát ban erytematous, da mỏng manh (nguy cơ chấn thương ma sát) Rụng tóc
Hiếm gặp (≥1/10000 < 1/1000)	Mụn trứng cá bọc phát, mụn trâm trọng hơn ban đỏ (mặt), chướng phát ban, rụng lông, loạn dưỡng móng tay, paronychia, tăng nhạy cảm với nắng, u hạt sinh mụn, tăng sắc tố da, tăng đơ mỡ hời
Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Ban đỏ đa hình, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc
<b>Rối loạn cơ-xương và mô liên kết:</b> Rất thường gặp (≥ 1/10)	Đau khớp, đau cơ, đau lưng (đặc biệt ở trẻ em và bệnh nhân vị thành niên)
Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Viêm khớp, vôi hóa gân và dây chằng, lõi xương và sớ liên đầu xương, giảm mật độ xương, gân
<b>Rối loạn thận và hệ tiết niệu:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Viêm cầu thận
<b>Các rối loạn nói chung và điều kiện dùng thuốc:</b> Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Hình thành u hoạt dịch, khó chịu
<b>Các điều tra:</b> Rất thường gặp (≥ 1/10) Thường gặp (≥ 1/100, < 1/10) Rất hiếm gặp (≤ 1/10 000)	Tăng triglycerides máu, giảm lipoprotein tỷ trọng cao. Tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, tiểu ra máu, protein niệu Creatine phosphokinase máu tăng

\* Không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn

Tỷ lệ của các tình trạng bất lợi đã được tính toán từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng liên quan đến tổng số 824 bệnh nhân và từ dữ liệu sau khi thuốc đưa ra thị trường.

**QUÁ LIỀU**

Isotretinoin là một dẫn xuất của vitamin A. Mặc dù độc tính cấp tính của isotretinoin thấp nhưng dấu hiệu rối loạn thừa vitamin A có thể xuất hiện khi dùng quá liều. Biểu hiện của ngộ độc vitamin A cấp tính trầm trọng bao gồm đau đầu, buồn nôn hoặc nôn, buồn ngủ, khó chịu và ngứa. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều vô tình hoặc cố ý với isotretinoin có thể tương tự.

Những triệu chứng này có thể sẽ được phục hồi và giảm dần mà không cần điều trị.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

**HẠN DÙNG:** 3 năm kể từ ngày sản xuất

**DẠNG BẢO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI SẢN PHẨM**

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang mềm

**NHÀ SẢN XUẤT**

**G.A.PHARMACEUTICALS S.A. (GAP S.A.)**

46, Agissilaou Str., Ag. Dimitrios Attiki, 17341, Hy Lạp.