

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



**Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

## **EROFLU 10**

*“Để xa tâm tay trẻ em”*

*“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”*

### **1. THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC THUỐC**

*Thành phần hoạt chất:* Mỗi viên nén bao phim chứa

Leflunomid 10 mg

*Thành phần tá dược:* Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể PH 101, PVP K30, natri starch glycolat, magnesi stearat, aerosil, HPMC E15, HPMC E6, talc, titan đioxit, PEG 6000.

### **2. DẠNG BẢO CHẾ**

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn, 2 mặt nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

### **3. CHỈ ĐỊNH**

Leflunomid được chỉ định ở người lớn trong các trường hợp sau:

- Viêm khớp dạng thấp tiến triển như là một thuốc chống viêm khớp có tác dụng làm thay đổi bệnh (DMARDs)

- Viêm khớp vảy nến tiến triển.

Điều trị đồng thời hoặc điều trị trong khoảng thời gian gần với thời gian sử dụng các DMARDs gây độc cho gan (methotrexat) có thể tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng. Do đó, khi bắt đầu điều trị leflunomid phải xem xét cân nhắc lợi ích/rủi ro.

Hơn nữa, khi đổi thuốc từ leflunomid sang một DMARD khác mà không tuân thủ quy trình tăng tải thuốc cũng có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ngay cả khi đổi thuốc đã diễn ra một thời gian dài.

### **4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Việc điều trị nên được kiểm soát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vảy nến.

Alanin aminotransferase (ALT) hoặc glutamopyruvat transferase huyết thanh (SGPT) và tổng số lượng tế bào máu, bao gồm sự khác nhau giữa số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu phải được kiểm tra đồng thời và cùng tần suất:

- trước khi bắt đầu điều trị bằng leflunomid,
- hai tuần một lần trong sáu tháng đầu điều trị
- sau đó, 8 tuần một lần.

Liều lượng

- *Điều trị viêm khớp dạng thấp ở người lớn:* liều tấn công 100mg/ngày trong 3 ngày. Tác dụng không mong muốn có thể giảm nếu không dùng liều tấn công.

Liều duy trì: 10 mg- 20 mg/ngày (1 – 2 viên/ngày) tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh.

- *Điều trị viêm khớp vảy nến ở người lớn:* liều tấn công 100mg/ngày trong 3 ngày.

Liều duy trì: 20 mg/ngày (2 viên/ngày).

Hiệu quả điều trị thường bắt đầu sau 4 đến 6 tuần điều trị và có thể tăng lên sau 4 đến 6 tháng.

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và bệnh nhân trên 65 tuổi.

*Trẻ em*

Leflunomid không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi vì hiệu quả và độ an toàn trong điều trị viêm khớp dạng thấp vị thành niên chưa được thiết lập.

*Cách dùng*

Dùng đường uống. Nuốt viên với 1 lượng nước vừa đủ.

Mức độ hấp thụ leflunomid không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

### **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với leflunomid, chất chuyển hóa chính teriflunomid hoặc bất kì thành phần nào của thuốc (đặc biệt là hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng diễn ra trước đó)

- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

- Bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch nghiêm trọng, ví dụ: AIDS.
- Bệnh nhân có chức năng tủy xương bị suy giảm đáng kể hoặc thiếu máu đáng kể, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu do các nguyên nhân khác ngoài viêm khớp dạng thấp hoặc viêm khớp vẩy nến.
- Bệnh nhân bị nhiễm trùng nghiêm trọng.
- Bệnh nhân suy thận vừa đến nặng.
- Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trầm trọng, ví dụ: trong hội chứng thận hư.
- Phụ nữ có thai, hoặc phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong và sau khi điều trị bằng leflunomid miễn là nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương trên 0,02 mg/L. Phải loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu điều trị bằng leflunomid.
- Phụ nữ cho con bú.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc sử dụng đồng thời leflunomid các DMARD độc với máu hoặc độc với gan (ví dụ methotrexat) không được khuyến cáo.

Các chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid, A771726, có thời gian bán thải dài, thường là 1 đến 4 tuần. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra (ví dụ: độc tính với gan, nhiễm độc máu hoặc phản ứng dị ứng), ngay cả khi ngừng điều trị bằng leflunomid. Do đó, khi các độc tính như trên xảy ra hoặc nếu vì bất kỳ lý do nào khác, A771726 cần phải được loại bỏ nhanh chóng khỏi cơ thể, phải tuân theo quy trình tăng thải thuốc. Quy trình này có thể được lặp lại khi cần thiết trên lâm sàng.

### Phản ứng trên gan

Trường hợp tổn thương gan nặng hiếm gặp, bao gồm cả tử vong đã được báo cáo khi điều trị bằng leflunomid. Hầu hết các trường hợp này xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị. Trường hợp này thường do sử dụng phối hợp leflunomid với các sản phẩm thuốc độc gan khác.

ALT (SGPT) phải được kiểm tra trước khi bắt đầu sử dụng leflunomid và phải được kiểm tra cùng tần số với tổng số lượng tế bào máu (hai tuần một lần) trong sáu tháng điều trị đầu tiên và sau đó 8 tuần 1 lần.

Khi mức ALT (SGPT) cao gấp 2 - 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, cần xem xét giảm liều từ 20 mg xuống còn 10 mg và phải theo dõi hàng tuần. Nếu nồng độ ALT (SGPT) cao gấp 2 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc nếu ALT cao gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, thì phải ngừng leflunomid và bắt đầu tiến hành quy trình tăng thải thuốc. Cần duy trì theo dõi các enzym gan sau khi ngừng điều trị leflunomid cho đến khi nồng độ enzym gan trở về mức bình thường.

Nên tránh uống rượu trong khi điều trị bằng leflunomid do khả năng tăng độc tính trên gan.

Do chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid, A771726, là chất liên kết mạnh với protein huyết tương và được thải trừ thông qua chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật, nồng độ trong huyết tương của A771726 dự kiến tăng lên ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu. Leflunomid chống chỉ định ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu nặng hoặc suy gan nặng.

### Phản ứng huyết học

Cùng với ALT, tổng số lượng tế bào máu, bao gồm sự khác nhau giữa số lượng bạch cầu và tiểu cầu, phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng leflunomid 2 tuần một lần trong 6 tháng đầu điều trị và sau đó 8 tuần 1 lần.

Ở những bệnh nhân bị thiếu máu, giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu từ trước cũng như ở những bệnh nhân suy tủy hoặc những người có nguy cơ ức chế tủy xương, nguy cơ gặp phải rối loạn huyết học tăng lên. Trong trường hợp này, cần xem xét tiến hành quy trình tăng thải thuốc để giảm nồng độ A771726 trong huyết tương.

Trong trường hợp xảy ra các phản ứng huyết học nghiêm trọng, bao gồm cả thiếu máu bất sản, leflunomid và bất kỳ phương pháp điều trị đồng thời nào có liên quan gây ức chế tủy xương phải được ngưng và bắt đầu quy trình tăng thải thuốc leflunomid.

### Phối hợp với các thuốc khác

Việc sử dụng leflunomid với các thuốc chống sốt rét trong các bệnh thấp khớp (ví dụ chloroquin và hydroxychloroquin), tiêm bắp hoặc uống vàng, D-penicillamin, azathioprin và các thuốc ức chế miễn



dịch khác bao gồm các yếu tố ức chế hoại tử khối u chưa được nghiên cứu đầy đủ, ngoại trừ methotrexat. Nguy cơ xảy ra khi sử dụng liệu pháp phối hợp, đặc biệt trong điều trị lâu dài, chưa được xác định. Do liệu pháp như vậy có thể dẫn đến độc tính cộng hưởng hoặc thậm chí là độc tính hiệp đồng (ví dụ nhiễm độc gan hoặc nhiễm độc máu), không sử dụng kết hợp leflunomid với một DMARD khác (ví dụ: methotrexat).

Không nên dùng đồng thời teriflunomid với leflunomid vì leflunomid là hợp chất gốc của teriflunomid.

#### *Chuyển đổi phương pháp điều trị khác*

Leflunomid tồn tại lâu dài trong cơ thể, khi đổi thuốc sang một DMARD khác (ví dụ methotrexat) mà không thực hiện quy trình tăng thải thuốc có thể làm tăng nguy cơ phản ứng có hại ngay cả khi quá trình đổi thuốc đã diễn ra một thời gian dài.

Điều trị đồng thời hoặc điều trị trong một khoảng thời gian gần với thời gian sử dụng các DMARDs gây độc cho gan (methotrexat) có thể tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng. Do đó, khi bắt đầu điều trị leflunomid phải xem xét cân nhắc lợi ích/rủi ro và cần theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu sau khi đổi thuốc.

#### *Phản ứng da*

Trong trường hợp viêm miệng loét, nên ngừng dùng leflunomid.

Một số lượng hiếm trường hợp hội chứng Stevens Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng leflunomid. Ngay sau khi phản ứng da và/hoặc niêm mạc được quan sát làm tăng sự nghi ngờ của các phản ứng nghiêm trọng như vậy, phải ngừng ngay leflunomid và bất kỳ phương pháp điều trị có liên quan khác và tiến hành quy trình tăng thải thuốc leflunomid. Trong các trường hợp này, chống chỉ định sử dụng lại leflunomid.

Vảy nến thể mũ và tình trạng bệnh vảy nến xấu đi sau khi sử dụng leflunomid đã được báo cáo.

#### *Nhiễm trùng*

Các thuốc có đặc tính ức chế miễn dịch - như leflunomid - có thể khiến bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng hơn, bao gồm nhiễm trùng cơ hội. Nhiễm trùng có thể nặng hơn và do đó cần điều trị sớm và tích cực. Trường hợp nhiễm trùng nặng có thể không kiểm soát được, cần phải ngưng sử dụng leflunomid và tiến hành quy trình tăng thải thuốc.

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh não tủy đa cấp tiến triển (PML) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng leflunomid.

Trước khi bắt đầu điều trị, tất cả bệnh nhân nên được đánh giá bệnh lao hoạt động và không hoạt động ("tiềm ẩn"), bao gồm tiền sử bệnh, tiếp xúc trước đó với bệnh lao, và/hoặc sàng lọc thích hợp như chụp X quang phổi, xét nghiệm lao tố và hoặc xét nghiệm tiết interferon-gamma nếu có. Người kê toa được nhắc nhở về nguy cơ kết quả xét nghiệm lao tố da giả âm tính, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân có tiền sử bệnh lao cần được theo dõi cẩn thận vì khả năng tái nhiễm trùng.

#### *Phản ứng hô hấp*

Bệnh phổi kẽ, cũng như các trường hợp hiếm tăng huyết áp phổi đã được báo cáo trong khi điều trị bằng leflunomid. Nguy cơ xảy ra các trường hợp này có thể tăng lên ở bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi kẽ. Bệnh phổi kẽ là một chứng rối loạn có thể gây tử vong, có thể nghiêm trọng hơn trong khi điều trị. Các triệu chứng phổi, chẳng hạn như ho và khó thở, có thể là lý do để ngừng điều trị và cần điều tra thêm, nếu thích hợp.

#### *Bệnh lý thần kinh ngoại biên*

Các trường hợp bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng leflunomid. Hầu hết bệnh nhân được cải thiện sau khi ngưng leflunomid. Tuy nhiên, kết quả cuối cùng rất khác biệt: ở một số bệnh nhân bệnh thần kinh đã được giải quyết và một số bệnh nhân khác có các triệu chứng dai dẳng. Tuổi trên 60 tuổi, sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc thần kinh và bệnh tiểu đường có thể làm tăng nguy cơ bị bệnh thần kinh ngoại vi. Nếu bệnh nhân dùng leflunomid phát triển bệnh lý thần kinh ngoại vi, cân nhắc ngừng điều trị bằng leflunomid và thực hiện quy trình tăng thải thuốc.

#### *Viêm đại tràng*

1000  
IG TY  
JHH  
PH  
OC  
TNAI  
HỒ

Viêm đại tràng, bao gồm viêm đại tràng vi thể đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng leflunomid. Ở những bệnh nhân điều trị leflunomid bị tiêu chảy mạn tính không rõ nguyên nhân, cần tiến hành các biện pháp chẩn đoán thích hợp.

#### *Huyết áp*

Huyết áp phải được kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị leflunomid và định kỳ sau đó.

#### *Khả năng sinh sản (khuyến cáo cho nam giới)*

Bệnh nhân nam nên nhận thức được khả năng nhiễm độc thai nhi qua trung gian nam giới. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy khi điều trị bằng leflunomid. Không có dữ liệu cụ thể về nguy cơ nhiễm độc thai nhi qua trung gian của nam giới. Để giảm thiểu rủi ro có thể xảy ra, những người đàn ông muốn có con nên cân nhắc ngừng sử dụng leflunomid và uống colestyramin 8 g 3 lần mỗi ngày trong 11 ngày hoặc 50 g than hoạt tính 4 lần mỗi ngày trong 11 ngày.

Trong cả hai trường hợp, cần đo nồng độ A771726 trong huyết tương. Sau đó, nồng độ A771726 trong huyết tương phải được xác định lại sau một khoảng thời gian ít nhất 14 ngày. Nếu cả hai nồng độ trong huyết tương dưới 0,02 mg/L, sau một thời gian chờ đợi ít nhất 3 tháng, nguy cơ ngộ độc thai nhi là rất thấp.

#### *Quy trình tăng thải thuốc*

Colestyramin 8 g được dùng 3 lần mỗi ngày hoặc 50 g than hoạt tính 4 lần mỗi ngày. Thời gian thải trừ hoàn toàn thường là 11 ngày. Thời gian có thể được thay đổi tùy thuộc vào diễn biến lâm sàng hoặc trong phòng thí nghiệm.

#### *Xác định nồng độ calci ion hóa*

Kết quả đo nồng độ canxi bị ion hóa có thể bị thay đổi khi điều trị bằng leflunomid và/hoặc teriflunomid tùy thuộc vào loại máy phân tích canxi ion hóa được sử dụng (ví dụ: máy phân tích khí máu). Do đó, sự đáng tin cậy của mức canxi bị ion hóa quan sát được cần phải được đặt câu hỏi ở những bệnh nhân được điều trị bằng leflunomid hoặc teriflunomid. Trong trường hợp nghi ngờ kết quả các phép đo, nên xác định nồng độ canxi trong huyết thanh đã điều chỉnh albumin.

Thuốc chứa lactose do đó bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### *Mang thai*

Chất chuyển hóa hoạt động của leflunomid, A771726 bị nghi ngờ gây ra dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong giai đoạn mang thai. Leflunomid được chống chỉ định trong thai kỳ.

Phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp ngừa thai hiệu quả trong vòng 2 năm sau khi điều trị (xem mục Thời gian chờ) hoặc lên đến 11 ngày sau khi điều trị (xem mục Quy trình tăng thải thuốc).

Nếu nghi ngờ mang thai, bệnh nhân phải thông báo ngay cho bác sĩ để thử thai, và nếu dương tính, bác sĩ và bệnh nhân phải thảo luận về nguy cơ mang thai. Có thể làm giảm nhanh nồng độ trong máu của chất chuyển hóa có hoạt tính, bằng quy trình tăng thải thuốc ngay từ thời điểm kinh nguyệt bị chậm trễ có thể làm giảm nguy cơ cho thai nhi.

Đối với phụ nữ được điều trị leflunomid và muốn mang thai, một trong các quy trình sau đây được khuyến cáo để xác định rằng thai nhi không tiếp xúc với nồng độ gây hại của A771726:

#### + Thời gian chờ

Nồng độ A771726 trong huyết tương được dự kiến là trên 0,02 mg/L trong một thời gian dài. Nồng độ được dự kiến giảm xuống dưới 0,02 mg/L sau khi ngừng điều trị bằng leflunomid khoảng 2 năm.

Sau thời gian chờ 2 năm, nồng độ A771726 trong huyết tương cần được đo lần đầu tiên. Sau đó, nồng độ A771726 trong huyết tương phải được xác định lại sau một khoảng thời gian ít nhất 14 ngày. Nếu cả hai nồng độ trong huyết tương dưới 0,02 mg/L thì không có nguy cơ gây quái thai.

#### + Quy trình tăng thải thuốc

Sau khi ngừng điều trị bằng leflunomid:

- colestyramin 8 g x 3 lần mỗi ngày trong khoảng thời gian 11 ngày, hoặc
- 50 g than hoạt tính x 4 lần mỗi ngày trong khoảng thời gian 11 ngày.

Tuy nhiên, sau khi tiến hành một trong hai quy trình tăng thải thuốc, cần bắt buộc xác minh bằng 2 xét nghiệm riêng biệt trong khoảng thời gian ít nhất 14 ngày và thời gian chờ đợi một tháng rưỡi giữa lần xuất hiện nồng độ trong huyết tương dưới 0,02 mg/L và thụ tinh.

Phụ nữ trong giai đoạn sinh sản nên được cho biết rằng phải chờ 2 năm sau khi ngưng điều trị trước khi có thai. Nếu không, có thể dự phòng bằng một quy trình tăng thải thuốc.

Cả colestyramin và than hoạt tính có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu của oestrogens và progestogens như vậy biện pháp tránh thai đáng tin cậy với thuốc tránh thai có thể không được đảm bảo trong quá trình tăng thải thuốc với colestyramin hoặc bột than hoạt tính. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai thay thế.

#### *Cho con bú*

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng leflunomid hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, phụ nữ cho con bú không được dùng leflunomid.

#### *Khả năng sinh sản*

Kết quả nghiên cứu về khả năng sinh sản của động vật cho thấy leflunomid không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam và nữ, nhưng tác động bất lợi trên cơ quan sinh sản nam đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại.

### **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Thuốc có thể gây chóng mặt, giảm khả năng tập trung và giảm khả năng phản ứng. Do đó, bệnh nhân cần tránh lái xe và sử dụng máy móc.

### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Các tác dụng phụ tăng có thể xảy ra trong trường hợp sử dụng đồng thời hoặc sử dụng trong khoảng thời gian gần với thời gian sử dụng các thuốc độc máu hoặc độc với gan hoặc khi sử dụng các thuốc này sau khi dùng leflunomid mà không có quy trình tăng thải thuốc. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các enzym gan và các thông số huyết học được khuyến cáo trong giai đoạn đầu sau khi chuyển đổi thuốc.

#### *Methotrexat*

Trong một nghiên cứu nhỏ (n=30) người ta phối hợp leflunomid (10 mg – 20 mg/ngày) với methotrexat (10 mg- 25 mg/ngày) nhận thấy enzym gan tăng 2-3 lần ở 5/30 bệnh nhân; sau khi ngừng leflunomid, mức enzym gan hồi phục 3 bệnh nhân; với 2 bệnh nhân còn lại, sau một thời gian tiếp tục dùng cả 2 thuốc, enzym gan cũng trở về mức bình thường. Enzym gan tăng trên 3 lần ở 5/30 bệnh nhân; sau khi ngừng leflunomid, mức enzym gan hồi phục trên 3 bệnh nhân; với 2 bệnh nhân còn lại, sau một thời gian tiếp tục dùng cả 2 thuốc, enzym gan cũng trở về mức bình thường.

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, không có tương tác dược động học giữa leflunomid (10 đến 20 mg mỗi ngày) và methotrexat (10 đến 25 mg mỗi tuần).

#### *Tiêm chủng*

Không có dữ liệu lâm sàng nào về hiệu quả và độ an toàn của việc chủng ngừa khi điều trị bằng leflunomid. Tuy nhiên, không nên chủng ngừa với vắc-xin sống giảm độc lực. Thời gian bán thải dài của leflunomid nên được xem xét khi dự tính sử dụng vắc xin sống giảm độc lực sau khi ngừng leflunomid.

#### *Warfarin và các thuốc chống đông coumarin khác*

Đã có những trường hợp báo cáo tăng thời gian prothrombin sử dụng đồng thời leflunomid và warfarin. Một tương tác dược lực học của warfarin với A771726 trong một nghiên cứu dược lâm sàng đã được báo cáo. Vì vậy, khi sử dụng đồng thời leflunomid với warfarin hoặc một thuốc chống đông coumarin khác, nên theo dõi và quản lý tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR).

#### *NSAIDs/Corticosteroid*

Nếu bệnh nhân đã được dùng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) và/hoặc corticosteroid, những bệnh nhân này có thể tiếp tục sử dụng các thuốc này sau khi bắt đầu dùng leflunomid.

#### *Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác trên leflunomid*

##### *Cholestyramin hoặc than hoạt tính*

Bệnh nhân không được sử dụng đồng thời leflunomid với colestyramin hoặc bột than hoạt tính vì có thể dẫn đến sự sụt giảm nhanh chóng và đáng kể nồng độ A771726 trong huyết tương. Cơ chế có thể là do sự gián đoạn chu trình tái hấp thu ruột gan và/hoặc quá trình thẩm tách máu trong đường tiêu

hóa.

*Chất ức chế CYP450 và chất cảm ứng*

Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C19 và 3A4 có liên quan đến quá trình chuyển hóa leflunomid. Một nghiên cứu tương tác *in vivo* với leflunomid và cimetidin (chất ức chế cytochrome P450 yếu (CYP) không đặc hiệu đã chứng minh các enzym CYP không tác động đáng kể đến sự phơi nhiễm A771726. Sau khi dùng đồng thời một liều duy nhất của leflunomid trên các bệnh nhân đang dùng rifampicin đa liều (chất cảm ứng cytochrom P450 không đặc hiệu) nồng độ đỉnh của A771726 tăng khoảng 40%, trong khi AUC không thay đổi đáng kể. Cơ chế của tương tác này không rõ ràng.

*Ảnh hưởng của leflunomid đối với các sản phẩm thuốc khác*

*Thuốc tránh thai đường uống*

Trong một nghiên cứu trong đó leflunomid được dùng đồng thời với một viên thuốc tránh thai ba pha có chứa 30 µg ethinylestradiol cho các tình nguyện viên nữ khỏe mạnh, tác dụng tránh thai của thuốc không bị giảm và được động học A771726 nằm trong phạm vi dự đoán.

Các nghiên cứu tương tác dược động học và dược động học sau đây được tiến hành với A771726 (chất chuyển hóa có hoạt tính chính của leflunomid).

*Ảnh hưởng trên repaglinid (chất nền CYP2C8)*

Sử dụng repaglinid sau liều lặp lại của A771726 làm gia tăng Cmax và AUC trung bình của repaglinid 1,7 và 2,4 lần. Điều này cho thấy rằng A771726 là một chất ức chế CYP2C8 *in vivo*. Do đó, cần theo dõi bệnh nhân sử dụng đồng thời leflunomid với các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C8, chẳng hạn như repaglinid, paclitaxel, pioglitazon hoặc rosiglitazon vì sự phơi nhiễm của các thuốc này có thể tăng lên.

*Ảnh hưởng đến caffeine (chất nền CYP1A2)*

Sử dụng caffeine sau liều lặp lại của A771726 làm giảm Cmax và AUC trung bình của caffeine (chất nền CYP1A2) lần lượt là 18% và 55%, cho thấy rằng A771726 có thể là một chất cảm ứng CYP1A2 yếu trong cơ thể. Do đó, các thuốc được chuyển hóa bởi CYP1A2 (như duloxetine, alosetron, theophyllin và tizanidin) nên được sử dụng thận trọng khi dùng cùng leflunomid vì có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của các thuốc này.

*Ảnh hưởng đến chất nền của kênh vận chuyển anion 3 (OAT3)*

Sử dụng cefaclor sau liều A771726 lặp lại làm tăng Cmax và AUC trung bình của cefaclor tương ứng 1,43 và 1,54 lần, điều này cho thấy A771726 là chất ức chế OAT3 *in vivo*. Vì vậy nên thận trọng khi phối hợp leflunomid với các chất nền của OAT3, chẳng hạn như cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat, zidovudin.

*Ảnh hưởng đến BCRP (Protein kháng ung thư vú) và/hoặc chất nền của kênh vận chuyển anion hữu cơ polypeptid B1 và B3 (OATP1B1/B3)*

Sử dụng rosuvastatin sau liều A771726 lặp lại làm tăng Cmax và AUC trung bình của rosuvastatin tương ứng 2,65 và 2,51 lần. Tuy nhiên, không có ảnh hưởng rõ ràng nào về sự gia tăng phơi nhiễm rosuvastatin trong huyết tương đối với tác dụng khử HMG-CoA. Nếu sử dụng đồng thời, liều rosuvastatin không được vượt quá 10 mg mỗi ngày một lần. Thận trọng khi dùng đồng thời leflunomid với các chất nền khác của BCRP (ví dụ, methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) và họ OATP, đặc biệt là các chất ức chế HMG-CoA reductase (như simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin). Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng phơi nhiễm quá mức với các thuốc này và cần xem xét giảm liều lượng các thuốc này.

*Ảnh hưởng lên thuốc tránh thai đường uống (0,03 mg ethinylestradiol và 0,15 mg levonorgestrel)*

Sử dụng thuốc tránh thai đường uống sau liều A771726 lặp lại làm tăng Cmax và AUC trung bình của ethinylestradiol tương ứng 1,58 và 1,54 lần, của levonorgestrel tương ứng 1,33 và 1,41 lần. Tương tác này dự kiến sẽ không ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả của thuốc tránh thai, cần cân nhắc đến loại thuốc tránh thai đường uống.

*Tác dụng trên warfarin (chất nền CYP2C9)*

Liều lặp lại của A771726 không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin, điều này cho thấy A771726 không phải là chất ức chế hoặc là chất cảm ứng CYP2C9. Tuy nhiên, giảm 25% chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) được quan sát thấy khi A771726 được dùng đồng thời với warfarin



số với warfarin đơn độc. Do đó, khi warfarin được dùng đồng thời với leflunomid, nên theo dõi và quản lý INR.

### 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng phụ thường gặp nhất với leflunomid là: tăng nhẹ huyết áp, giảm bạch cầu, dị cảm, nhức đầu, chóng mặt, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, rối loạn niêm mạc miệng (ví dụ viêm miệng, loét miệng), đau bụng, tăng rụng tóc, eczema, phát ban (bao gồm phát ban maculo), ngứa, khô da, viêm bao gân, CPK tăng, chán ăn, giảm cân (thường không đáng kể), suy nhược, phản ứng dị ứng nhẹ và tăng thông số gan (transaminase (đặc biệt là ALT), ít thường xuyên hơn gamma- GT, phosphatase kiềm, bilirubin)).

Các tần suất được phân loại như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10\ 000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10\ 000$ ), không rõ tần suất.

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn
<i>Nhiễm trùng và nhiễm độc</i>	
Hiếm	Nhiễm trùng nặng, bao gồm nhiễm khuẩn huyết có thể gây tử vong
<i>Khối u lành tính, ác tính, không xác định</i>	
—	Nguy cơ khối u ác tính, đặc biệt là rối loạn tăng bạch cầu lympho tăng lên khi sử dụng một số thuốc ức chế miễn dịch
<i>Máu và rối loạn hệ thống bạch huyết</i>	
Thường gặp	Giảm bạch cầu (chỉ số bạch cầu $> 2\ G/L$ )
Ít gặp	Thiếu máu, giảm tiểu cầu nhẹ (chỉ số tiểu cầu $< 100\ G/L$ )
Hiếm gặp	Thiếu máu bất sản (có thể do cơ chế chống tăng sinh), giảm bạch cầu (bạch cầu $< 2\ G/L$ ), bạch cầu ái toan
Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>	
Thường gặp	Phản ứng dị ứng nhẹ
Rất hiếm	Phản ứng phản vệ nặng/phản ứng giả phản vệ, viêm mạch, bao gồm viêm mạch hoại tử da
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Thường gặp	Tăng CPK
Ít gặp	Hạ kali máu, tăng lipid máu, hạ phosphat máu
Hiếm gặp	Tăng LDH
Không rõ tần suất	Hạ đường huyết
<i>Rối loạn tâm thần</i>	
Ít gặp	Lo lắng
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Thường gặp	Dị cảm, nhức đầu, chóng mặt, đau thần kinh ngoại vi
<i>Rối loạn tim mạch</i>	
Thường gặp	Tăng huyết áp nhẹ
Hiếm gặp	Tăng huyết áp nặng
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>	
Hiếm gặp	Bệnh phổi kẽ (bao gồm viêm phổi kẽ), có thể gây tử vong
Không rõ tần suất	Tăng huyết áp động mạch phổi
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Thường gặp	Viêm đại tràng bao gồm viêm đại tràng vi thể như viêm đại tràng lympho, viêm đại tràng collagen, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, rối loạn niêm mạc miệng (ví dụ, viêm miệng, viêm loét miệng), đau bụng
Ít gặp	Rối loạn vị giác

1060  
CỘ  
T  
DỰ  
K  
VIỆ  
VH P

Rất hiếm gặp	Viêm tụy
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Thường gặp	Tăng thông số gan (transaminase [đặc biệt là ALT], gamma-GT, phosphatase kiềm, bilirubin)
Hiếm gặp	Viêm gan, vàng da/ứ mật
Rất hiếm gặp	Tổn thương gan nặng như suy gan và hoại tử gan cấp tính có thể gây tử vong
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Thường gặp	Tăng rụng tóc, chàm, phát ban (bao gồm phát ban mủ), ngứa, da khô
Ít gặp	Mề đay
Rất hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)
Không rõ tần suất	Lupus ban đỏ da, bệnh vẩy nến mụn mủ hoặc bệnh vẩy nến xấu đi, Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS)
<i>Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết</i>	
Thường gặp	Viêm bao gân
Ít gặp	Đứt gân
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	
Không rõ tần suất	Suy thận
<i>Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú</i>	
Không rõ tần suất	Giảm nồng độ tinh trùng, tổng số lượng tinh trùng và độ di động về phía trước có hồi phục
<i>Rối loạn chung</i>	
Phổ biến	Chán ăn, giảm cân (thường là không đáng kể), suy nhược

*Hướng dẫn cách xử trí ADR*

Khi gặp các tác dụng không mong muốn, ngừng thuốc và thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

**11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Đã có báo cáo về quá liều mãn tính ở bệnh nhân khi dùng leflunomid liều hàng ngày lên đến năm lần liều khuyến cáo hàng ngày và báo cáo quá liều cấp tính ở người lớn và trẻ em. Không có phản ứng bất lợi nào được báo cáo trong phần lớn các báo cáo quá liều. Các triệu chứng quá liều bao gồm: đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, tăng men gan, thiếu máu, giảm bạch cầu, ngứa và phát ban.

*Điều trị quá liều*

Trong trường hợp quá liều hoặc độc tính, colestyramin hoặc than hoạt tính được khuyến khích để tăng tốc độ thải trừ thuốc. Colestyramin 8 g x 3 lần một ngày trong 24 giờ ở ba tình nguyện viên khỏe mạnh làm giảm nồng độ A771726 trong huyết tương của khoảng 40% trong 24 giờ và 49% đến 65% trong 48 giờ.

Than hoạt tính (bột được tạo thành hỗn dịch) dùng đường uống hoặc qua ống thông mũi (50 g mỗi 6 giờ trong 24 giờ) làm giảm nồng độ trong huyết tương của A771726 37% trong 24 giờ và 48% ở 48 giờ.

Các quy trình tăng thải thuốc này có thể được lặp lại nếu cần thiết về mặt lâm sàng.

Các nghiên cứu với chạy thận nhân tạo và CAPD (thẩm tách phúc mạc màng bụng mạn tính) chỉ ra rằng A771726 không thể thẩm tách được.

**12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Mã ATC: L04AA13

**Nhóm dược lý:** Thuốc điều hòa miễn dịch kháng viêm khớp làm thay đổi bệnh do tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch.

Leflunomid có hiệu quả trong các mô hình bệnh viêm khớp, các bệnh tự miễn và cấy ghép trên động vật nếu được dùng trong giai đoạn nhạy cảm. Leflunomid có tác dụng điều hòa miễn dịch

34069  
NG TY  
NH  
C PHÃ  
OC  
T NAM  
40 V

đồng thời có hoạt tính chống viêm, chống tăng sinh và ức chế miễn dịch. Trên các mô hình bệnh tự miễn trên động vật, tác dụng bảo vệ của thuốc được thể hiện tốt nhất ở giai đoạn sớm của quá trình tiến triển bệnh.

Leflunomid được coi là tiền thuốc vì sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn thành chất chuyển hóa có tác dụng là teriflunomid (A-771726). Tất cả mọi tác dụng của thuốc đều nhờ chất A-771726 này.

#### *Cơ chế tác dụng*

Cơ chế tác dụng chính xác của leflunomid trong viêm khớp dạng thấp chưa rõ ràng nhưng chủ yếu là qua điều hòa các lympho tự miễn có vai trò trong bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Leflunomid có tác dụng điều hòa miễn dịch qua việc ngăn chặn sự lan tỏa của các lympho tự miễn được hoạt hóa do thuốc can thiệp vào chu kỳ tế bào. Ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp dùng leflunomid, các lympho tự miễn bị mất đi dần dần và quá trình tự miễn giảm. Các kết quả *in vivo* cho thấy, A-771726, chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid, ức chế enzym dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) của người và biểu hiện hoạt tính chống tăng sinh, ức chế tyrosin kinase ở tế bào đang phân chia và có những tác dụng khác góp phần vào tác dụng điều hòa miễn dịch của thuốc.

### **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Leflunomid nhanh chóng được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, A-771726, bởi quá trình chuyển hóa bước một (mở vòng) ở niêm mạc đường tiêu hóa và gan. Chất chuyển hóa này chịu trách nhiệm cho tất cả các tác dụng *in vivo* của leflunomid.

#### *Hấp thu*

Khoảng 82% - 95% liều leflunomid được hấp thu. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương rất khác nhau, từ 1 h – 24 h khi dùng một lần. Leflunomid có thể được dùng cùng thức ăn vì mức độ hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Do thời gian bán thải của A771726 rất dài, khoảng 2 tuần, liều tấn công 100 mg trong 3 ngày được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng để nhanh chóng đạt trạng thái ổn định của A771726. Nếu không có liều nạp, để đạt nồng độ ổn định trong huyết tương cần gần 2 tháng dùng thuốc. Trong nhiều nghiên cứu trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, được động học của A771726 tuyến tính trong khoảng liều từ 5 – 25 mg. Ở mức liều 20 mg/ngày, nồng độ trong huyết tương trung bình của A771726 ở trạng thái ổn định là khoảng 35 µg/ml. Liều tích lũy ở trạng thái ổn định khoảng 33 đến 35 lần so với liều duy nhất.

#### *Phân bố*

A771726 liên kết mạnh với protein huyết tương, chỉ có khoảng 0,62% không gắn với protein huyết tương. Khả năng gắn với protein huyết tương tuyến tính trong khoảng liều điều trị. Khả năng gắn với protein huyết tương giảm nhẹ và biến đổi từ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đến bệnh nhân suy thận mãn tính. Sự liên kết mạnh của A771726 với protein huyết tương có thể dẫn đến sự chuyển vị của các thuốc có tỉ lệ gắn với protein huyết tương cao. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật không cho kết quả nào về tương tác thuốc liên quan đến khả năng liên kết với protein huyết tương. Các nghiên cứu tương tự cho thấy ibuprofen và diclofenac không thể thay thế A771726 mặc dù phần không liên kết với protein huyết tương của A771726 tăng 2-3 lần khi có mặt của tolbutamid. A771726 thế chỗ của ibuprofen, diclofenac và tolbutamid nhưng tỉ lệ không liên kết của những thuốc này chỉ tăng 10 – 50%. Không có dấu hiệu cho thấy những ảnh hưởng này liên quan đến lâm sàng. Thể tích phân bố của A771726 thấp, khoảng 11 lít. Không có sự ưu tiên hấp thu trong hồng cầu.

#### *Chuyển hóa*

Leflunomid được chuyển hóa thành một chất chuyển hóa chính (A771726) và nhiều chất chuyển hóa nhỏ bao gồm TFMA (4-trifluoromethylanilin). Sự chuyển hóa của leflunomid thành A771726 và sự chuyển hóa tiếp theo sau đó của A771726 không bị kiểm soát bởi một enzym duy nhất và xảy ra ở ti thể và dịch nội bào. Các nghiên cứu về tương tác của A771726 với cimetidin (chất ức chế CYP P450 không đặc hiệu) và rifampicin (chất cảm ứng CYP P450 không đặc hiệu) cho thấy các enzym CYP trong cơ thể chỉ tham gia vào quá trình chuyển hóa leflunomid ở mức độ nhỏ.

#### *Thải trừ*

Quá trình thải trừ A771726 diễn ra chậm, độ thanh thải biểu kiến khoảng 31 ml/giờ. Thời gian bán thải trên bệnh nhân khoảng 2 tuần. Sau khi dùng liều phóng xạ leflunomid, phóng xạ được bài tiết đều trong phân và trong nước tiểu. A771726 vẫn có thể được phát hiện trong nước tiểu và phân 36 ngày sau khi dùng liều đơn. Các chất chuyển hóa nước tiểu chính là các sản phẩm liên hợp glucuronid có nguồn gốc từ leflunomid (chủ yếu trong các mẫu nước tiểu từ 0 đến 24 giờ) và một dẫn xuất axit oxanilic của A771726. Thành phần chính trong phân là A771726.

Ở đàn ông, việc sử dụng bột than hoạt tính đường uống hoặc colestyramin làm tăng tốc độ và tăng tỉ lệ thải trừ của A771726 dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết tương. Điều này có thể đạt được bằng cơ chế thẩm tách máu trong đường tiêu hóa và/hoặc làm gián đoạn chu trình tái hấp thu ruột gan.

#### *Suy thận*

3 bệnh nhân chạy thận nhân tạo và 3 bệnh nhân thâm phân phức tạp liên tục (CAPD) được uống một liều leflunomid 100mg. Dược động học của A771726 ở các đối tượng CAPD dường như tương tự như những người tình nguyện khỏe mạnh. A771726 được thải trừ nhanh hơn ở các đối tượng chạy thận nhân tạo mà không phải là do sự loại bỏ của các thuốc trong quá trình thẩm tách.

#### *Suy gan*

Không có dữ liệu điều trị trên bệnh nhân suy gan. Chất chuyển hóa hoạt động A771726 liên kết mạnh với protein và thải trừ thông qua chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật. Những quá trình này có thể bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng gan.

#### *Trẻ em*

Dược động học của A771726 sau khi uống leflunomid đã được nghiên cứu ở 73 bệnh nhân viêm đa khớp vị thành niên (JRA) người trong độ tuổi từ 3 đến 17 tuổi. Kết quả phân tích dược động học của các thử nghiệm này đã chứng minh rằng trẻ em có trọng lượng cơ thể  $\leq 40$  kg có giảm phơi nhiễm hệ thống (đo bằng  $C_{ss}$ ) của A771726 so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp người lớn.

#### *Người cao tuổi*

Dữ liệu dược động học ở người cao tuổi (> 65 tuổi) bị hạn chế nhưng giống với dược động học ở người trẻ tuổi.

#### **14. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC**

Không dùng thuốc quá hạn trên bao bì.

#### **15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

#### **16. BẢO QUẢN**

Trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30°C.

#### **17. HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** USP (Độ hòa tan thử theo test 2).

**19. TÊN, ĐỊA CHỈ, BIỂU TƯỢNG (NẾU CÓ) CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**



Công ty TNHH MTV Dược phẩm 150 Cophavina  
112 Trần Hưng Đạo, Phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1,  
Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.  
ĐT: (028) 38367413 – (028) 38368554  
Fax: 84-28-38368437