

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

TBLardin 20

1. Tên thuốc:

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên nén bao phim):

Thành phần dược chất:

Leflunomid.....20 mg.

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat 200 mesh, maize starch B, croscarmellose natri, PVP K30, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, opadry ABM II white, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ .....vừa đủ 1 viên nén bao phim.

4. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén tròn bao phim màu vàng cam, một mặt có khắc 1 vạch ngang ở giữa, một mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

Vạch ngang chỉ nhằm mục đích bẻ nhỏ cho dễ nuốt, không chia viên thành hai phần bằng nhau.

5. Chỉ định:

Leflunomid được chỉ định điều trị cho người lớn với các bệnh lý sau:

- Viêm khớp dạng thấp hoạt động (như một thuốc chống thấp tác dụng chậm - DMARD).
- Viêm khớp vảy nến hoạt động.

Điều trị đồng thời hoặc gần với thời điểm dùng các DMARD gây độc cho gan hoặc gây độc cho máu (ví dụ Methotrexat) có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, vì vậy việc bắt đầu điều trị với Leflunomid cần cân nhắc kỹ lợi ích – nguy cơ.

Ngoài ra, việc chuyển đổi từ Leflunomid sang một DMARD khác nếu không kèm theo biện pháp tăng thải trừ cũng có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, thậm chí một thời gian dài sau khi chuyển đổi.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng

Điều trị nên được bắt đầu và giám sát bởi các bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vảy nến.

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

- Trước khi bắt đầu điều trị với Leflunomid.
- Mỗi 2 tuần trong suốt 6 tháng đầu điều trị và mỗi 8 tuần sau đó.

Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói do thức ăn không ảnh hưởng đến quá trình hấp thu Leflunomid. Thuốc nên được nuốt nguyên viên với một lượng chất lỏng vừa đủ. Nếu quên uống thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã gần lần uống liều sau thì bỏ liều đã bị quên. Không uống chập 2 liều.

### **Liều dùng**

- Viêm khớp dạng thấp: Liều pháp Leflunomid thường được bắt đầu với một liều nạp 100 mg/lần/ngày trong 3 ngày. Việc bỏ qua liều nạp có thể giảm nguy cơ các tác dụng không mong muốn. Liều Leflunomid duy trì được khuyến cáo là 10 – 20 mg/lần/ngày phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng (hoạt động) của bệnh.
- Viêm khớp vảy nến hoạt động: Liều pháp Leflunomid thường được bắt đầu với một liều nạp 100 mg/lần/ngày trong 3 ngày. Liều Leflunomid duy trì khuyến cáo 20mg/lần/ngày. Hiệu quả điều trị thường bắt đầu sau 4 - 6 tuần và có thể cải thiện hơn lên đến 4 - 6 tháng.
- Bệnh nhân suy thận nhẹ: Không cần điều chỉnh liều.
- Bệnh nhân trên 65 tuổi: Không cần điều chỉnh liều.
- Bệnh nhân dưới 18 tuổi: Không khuyến cáo sử dụng vì hiệu quả và độ an toàn trong điều trị viêm khớp dạng thấp chưa được thiết lập.

**Lưu ý:** Với các trường hợp liều dùng không phù hợp với dạng bào chế **Viên nén bao phim TBLardin 20**, khuyến cáo chọn dạng bào chế và hàm lượng thích hợp.

### **7. Chống chỉ định:**

- Quá mẫn cảm (đặc biệt các trường hợp trước đó đã bị hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng) với dược chất, chất chuyển hóa có hoạt tính chính - Teriflunomid hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ AIDS).
- Bệnh nhân bị suy giảm đáng kể chức năng tủy xương hoặc thiếu máu nặng, 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 vảy nến.
- Bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng.
- Bệnh nhân suy thận vừa đến nặng (vì kinh nghiệm lâm sàng trên trên nhóm bệnh nhân này chưa đủ).
- Bệnh nhân giảm protein máu nặng (ví dụ trong hội chứng thận hư).

- Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong quá trình điều trị với Leflunomid và sau quá trình điều trị khi mà nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn 0,02 mg/L. Tình trạng mang thai phải được loại trừ trước khi bắt đầu điều trị với Leflunomid.
- Phụ nữ đang cho con bú.

#### **8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

- Sử dụng đồng thời Leflunomid với các DMARD gây độc cho gan hoặc gây độc cho máu (ví dụ methotrexat) không được khuyến cáo.
- Chất chuyển hóa có hoạt tính của Leflunomid là A-771726, có thời gian bán hủy dài, thông thường là từ 1 - 4 tuần. Các tác dụng phụ nghiêm trọng như nhiễm độc gan, độc tính với máu, phản ứng dị ứng có thể xảy ra ngay cả khi đã ngừng điều trị với Leflunomid. Vì vậy khi độc tính xảy ra hoặc vì bất kỳ lý do nào khác mà A-771726 cần được loại ra khỏi cơ thể nhanh chóng, quy trình tăng đào thải A-771726 ra khỏi cơ thể cần được thực hiện. Quy trình này có thể được lặp lại khi cần thiết về mặt lâm sàng. Quy trình tăng đào thải và các hành động khác được khuyến cáo trong trường hợp mong muốn có thai hoặc mang thai ngoài ý muốn (xin xem mục 8)

#### **Phản ứng gan:**

Hiếm gặp các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng bao gồm các trường hợp dẫn đến tử vong đã được báo cáo trong khi điều trị bằng Leflunomid. Hầu hết các trường hợp xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị. Việc phối hợp điều trị với các thuốc độc trên gan khác thường xuyên xảy ra. Tuân thủ nghiêm ngặt các khuyến cáo giám sát là cần thiết.

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

Đối với mức tăng ALT (SGPT) từ 2 đến 3 lần giới hạn trên bình thường, có thể xem xét giảm liều từ 20 mg xuống 10 mg và theo dõi phải được thực hiện hàng tuần. Nếu ALT (SGPT) tăng hơn 2 lần giới hạn trên bình thường kéo dài hoặc nếu ALT tăng hơn 3 lần giới hạn trên bình thường thì phải ngừng sử dụng Leflunomid và bắt đầu quy trình tăng đào thải Leflunomid ra khỏi cơ thể. Khuyến cáo nên duy trì theo dõi enzym gan sau khi ngừng điều trị bằng Leflunomid, cho đến khi nồng độ enzym gan trở về bình thường.

Do có khả năng gây ra các tác dụng phụ độc cho gan, nên tránh uống rượu trong quá trình điều trị bằng Leflunomid.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính của Leflunomid là A771726 được liên kết nhiều với protein, được thải trừ qua chuyển hóa ở gan và bài tiết mật nên nồng độ A771726 trong huyết tương có thể sẽ tăng lên ở những bệnh nhân giảm protein huyết. Thuốc được chống chỉ định ở những bệnh nhân giảm protein huyết nặng hoặc suy giảm chức năng gan.

**Phản ứng huyết học:**

Cùng với ALT, số lượng tế bào máu toàn phần bao gồm số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu phải được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị bằng Leflunomid cũng như 2 tuần một lần trong 6 tháng đầu điều trị và 8 tuần sau đó.

Ở những bệnh nhân bị thiếu máu từ trước, giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu cũng như những bệnh nhân bị suy giảm chức năng tủy xương hoặc những người có nguy cơ bị ức chế tủy xương, nguy cơ rối loạn huyết học sẽ tăng lên. Nếu những tác dụng như vậy xảy ra, cần cân nhắc quy trình tăng đào thải để làm giảm nồng độ A771726 trong huyết tương.

Trong trường hợp phản ứng huyết học nghiêm trọng, bao gồm giảm huyết cầu toàn phần, TBLardin 20 và bất kỳ điều trị ức chế tủy đồng thời nào phải ngừng và bắt đầu quy trình tăng đào thải Leflunomid.

**Kết hợp với các điều trị khác:**

Việc sử dụng Leflunomid với thuốc chống sốt rét được sử dụng trong các bệnh thấp khớp (ví dụ như chloroquin và hydroxychloroquin), vàng tiêm bắp hoặc uống, D-penicillamin, azathioprin và các tác nhân ức chế miễn dịch khác bao gồm yếu tố gây hoại tử khối u ức chế alpha cho đến nay vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm ngẫu nhiên (trừ methotrexat). Nguy cơ liên quan đến điều trị kết hợp, đặc biệt là trong điều trị dài hạn vẫn chưa được biết rõ. Vì liệu pháp như vậy có thể dẫn đến độc tính cộng hoặc thậm chí hiệp đồng (như độc tính với gan hoặc độc tính với máu), không nên kết hợp với một DMARD khác (ví dụ như methotrexat).

Không khuyến cáo dùng đồng thời Teriflunomid với Leflunomid vì Leflunomid là hợp chất gốc của Teriflunomid.

**Chuyển sang các phương pháp điều trị khác:**

Vì Leflunomid tồn tại kéo dài trong cơ thể, việc chuyển sang một DMARD khác (như methotrexat) mà không thực hiện quy trình tăng đào thải Leflunomid có thể làm tăng nguy cơ xảy ra ngay cả một thời gian dài sau khi chuyển đổi (tương tác động học, độc tính cơ quan).

Tương tự, việc điều trị gần đây với các thuốc gây độc cho gan hoặc độc với máu (như methotrexat) có thể làm tăng tác dụng không mong muốn. Do đó, việc bắt đầu điều trị bằng Leflunomid phải được cân nhắc cẩn thận về lợi ích/nguy cơ và nên theo dõi chặt chẽ hơn trong giai đoạn đầu sau khi chuyển đổi.

**Phản ứng trên da:**

Trong trường hợp viêm miệng loét nên ngừng sử dụng Leflunomid.

Rất hiếm trường hợp mắc hội chứng Stevens Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng với thuốc có tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng Leflunomid. Ngay sau khi các phản ứng trên da và/hoặc niêm mạc được quan sát có nghi ngờ đến các phản ứng nghiêm trọng kể trên, thuốc và bất kỳ phương pháp điều trị nào khác có thể liên quan phải được ngừng và bắt đầu quy trình tăng đào

thải Leflunomid ngay lập tức. Đào thải hoàn toàn là cần thiết trong những trường hợp này và chống chỉ định tái tiếp xúc với Leflunomid.

Bệnh vẩy nến thể mù và bệnh vẩy nến trở nên tồi tệ hơn sau khi sử dụng Leflunomid đã được báo cáo. Việc ngừng điều trị có thể được xem xét có tính đến bệnh lý và tiền sử của bệnh nhân.

#### **Nhiễm trùng:**

Được biết các thuốc có đặc tính ức chế miễn dịch (như Leflunomid) có thể khiến bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng hơn, bao gồm cả nhiễm trùng cơ hội. Nhiễm trùng có thể nghiêm trọng hơn về bản chất vì vậy có thể cần được điều trị sớm và mạnh mẽ. Trong trường hợp nhiễm trùng nặng không kiểm soát được xảy ra có thể cần phải ngừng điều trị và thực hiện quy trình tăng đào thải Leflunomid.

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Leflunomid trong số các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Trước khi bắt đầu điều trị, tất cả bệnh nhân nên được đánh giá về bệnh lao hoạt động và không hoạt động (“tiềm ẩn”), theo khuyến cáo của địa phương. Điều này có thể bao gồm tiền sử bệnh, nguy cơ tiếp xúc với bệnh lao trước đó, và/hoặc tầm soát thích hợp như chụp X-quang phổi, xét nghiệm lao tố và/hoặc xét nghiệm giải phóng interferon-gamma, nếu có thể. Người kê đơn được nhắc nhở về nguy cơ kết quả xét nghiệm lao tố trên da âm tính giả, đặc biệt 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 hoạt động của nhiễm trùng.

#### **Phản ứng hô hấp:**

Bệnh phổi mô kẽ, cũng như các trường hợp tăng áp động mạch phổi hiếm gặp đã được báo cáo khi điều trị bằng Leflunomid. Nguy cơ xuất hiện có thể tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi kẽ. Bệnh phổi kẽ là một rối loạn có khả năng gây tử vong, có thể xảy ra cấp tính trong quá trình điều trị. Các triệu chứng phổi như ho và khó thở, có thể là lý do để ngừng điều trị và để xem xét thêm nếu thích hợp.

#### **Bệnh lý thần kinh ngoại biên:**

Các trường hợp bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Leflunomid. Hầu hết bệnh nhân được cải thiện sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, có sự khác biệt lớn về kết quả cuối cùng, ở một số bệnh nhân bệnh lý thần kinh đã khỏi và một số có các triệu chứng dai dẳng. Người trên 60 tuổi, dùng đồng thời các thuốc gây độc thần kinh và bệnh tiểu đường có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh thần kinh ngoại biên. Nếu bệnh nhân dùng Leflunomid phát triển bệnh thần kinh ngoại biên thì xem xét việc ngừng thuốc và thực hiện quy trình tăng đào thải thuốc ra khỏi cơ thể.

**Viêm đại tràng:**

Viêm đại tràng bao gồm cả viêm đại tràng vi thể đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng Leflunomid. Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Leflunomid bị tiêu chảy mãn tính không rõ nguyên nhân, nên thực hiện các quy trình chẩn đoán thích hợp.

**Huyết áp:**

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

**Sinh sản (khuyến nghị dành cho nam giới):**

Bệnh nhân nam cần biết về khả năng nhiễm độc thai nghén qua trung gian nam giới. Biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong quá trình điều trị bằng Leflunomid cũng cần được đảm bảo.

Không có dữ liệu cụ thể về nguy cơ nhiễm độc thai nghén qua trung gian nam giới. Các nghiên cứu trên động vật để đánh giá nguy cơ cụ thể này vẫn chưa được tiến hành. Để giảm thiểu nguy cơ có thể xảy ra, nam giới muốn có con nên xem xét việc ngừng sử dụng Leflunomid và dùng colestyramin 8g x 3 lần/ngày trong 11 ngày hoặc 50g than bột hoạt tính x 4 lần/ngày trong 11 ngày.

Trong cả hai trường hợp, nồng độ A771726 trong huyết tương sau đó được đánh giá lần đầu tiên. Sau đó, phải xác định lại nồng độ A771726 trong huyết tương sau một khoảng thời gian ít nhất là 14 ngày. Nếu cả hai nồng độ trong huyết tương đều dưới 0,02 mg/L và sau thời gian chờ đợi ít nhất 3 tháng, nguy cơ nhiễm độc thai nghén là rất thấp.

**Quy trình tăng đào thải:**

Colestyramin 8g được dùng 3 lần/ngày. Ngoài ra, 50g than bột hoạt tính được dùng 4 lần/ngày. Thời gian đào thải hoàn toàn thường là 11 ngày. Thời gian có thể thay đổi tùy thuộc vào các biến số lâm sàng hoặc xét nghiệm.

**Cần thiết vào việc xác định mức calci ion hóa:**

Việc đo nồng độ calci ion hóa có thể cho thấy các giá trị giảm sai khi điều trị bằng Leflunomid và/hoặc Teriflunomid (chất chuyển hóa có hoạt tính của Leflunomid) tùy thuộc vào loại máy phân tích calci ion hóa được sử dụng (ví dụ: máy phân tích khí máu). Do đó, cần phải đặt câu hỏi về tính hợp lý của việc giảm nồng độ calci ion hóa ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Leflunomid hoặc Teriflunomid. Trong trường hợp các phép đo có nghi ngờ, nên xác định nồng độ calci huyết thanh đã điều chỉnh albumin toàn phần.

**Tá dược:**

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.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

**9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú****Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

Chất chuyển hóa có hoạt tính của Leflunomid, A771726 bị nghi ngờ là gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong thời kỳ mang thai. TBLardin 20 bị chống chỉ định trong thai kỳ.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong và đến 2 năm sau khi điều trị (xem phần “thời gian chờ đợi” bên dưới) hoặc đến 11 ngày sau khi điều trị (xem phần “thời gian đào thải” bên dưới).

Bệnh nhân phải được khuyên rằng nếu có chậm kinh hoặc bất kỳ lý do nào khác nghi ngờ có thai thì phải báo ngay cho bác sĩ, trường hợp bệnh nhân có thai thì bác sĩ và bệnh nhân phải thảo luận về các nguy cơ lên thai kỳ. Có thể làm giảm nhanh chóng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu bằng cách thực hiện quy trình tăng đào thải, ở lần chậm kinh đầu tiên có thể giảm nguy cơ đối với thai nhi do Leflunomid.

Trong một nghiên cứu tiền cứu nhỏ ở phụ nữ ( $n = 64$ ) có thai ngoài ý muốn khi đang dùng Leflunomid không quá ba tuần sau khi thụ thai và được áp dụng quy trình tăng đào thải thuốc, không có sự khác biệt đáng kể ( $p = 0,13$ ) trong tỷ lệ chung của khiếm khuyết cấu trúc lớn (5,4%) so với một trong hai nhóm so sánh (4,2% ở nhóm phù hợp bệnh [ $n = 108$ ] và 4,2% ở phụ nữ mang thai khỏe mạnh [ $n = 78$ ]).

Đối với phụ nữ đang điều trị bằng Leflunomid và mong muốn có thai, nên thực hiện một trong các quy trình sau để chắc chắn rằng thai nhi không tiếp xúc với nồng độ độc hại của A771726 (nồng độ mục tiêu dưới 0,02 mg/L):

#### ***Thời gian chờ đợi:***

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

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

#### ***Quy trình tăng đào thải:***

Sau khi ngừng điều trị bằng Leflunomid:

- Colestyramin 8g dùng 3 lần/ngày trong thời gian 11 ngày,
- Cách khác, 50g than bột hoạt tính dùng 4 lần/ngày trong thời gian 11 ngày.

Tuy nhiên, sau khi thực hiện một trong hai quy trình tăng đào thải, xác định nồng độ A771726 trong huyết tương 2 lần riêng biệt cách nhau ít nhất 14 ngày và khoảng thời gian chờ một tháng rưỡi từ lần đầu tiên xuất hiện nồng độ trong huyết tương dưới 0,02 mg/L đến khi thụ tinh là bắt buộc.

Phụ nữ có khả năng sinh con nên được thông báo rằng cần phải đợi 2 năm sau khi ngừng điều trị trước khi họ có thể mang thai. Nếu thời gian chờ đợi lên đến khoảng 2 năm dưới các biện pháp tránh thai đáng tin cậy là không thực tế, có thể khuyến khích thực hiện quy trình tăng đào thải. Cả colestyramin và bột than hoạt tính đều có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu oestrogen và progestogen, do đó có thể không đảm bảo khả năng tránh thai đáng tin cậy bằng thuốc uống tránh thai trong quá trình tăng đào thải bằng colestyramin hoặc than bột hoạt tính. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai thay thế.

**Thời kỳ cho con bú:**

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

**Khả năng sinh sản:**

Kết quả nghiên cứu khả năng sinh sản của động vật cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam và nữ, nhưng các tác dụng phụ lên cơ quan sinh sản của nam giới đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu về độc tính khi dùng liều lặp lại.

**10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Trong trường hợp các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, khả năng tập trung và phản ứng phù hợp của bệnh nhân có thể bị suy giảm, bệnh nhân nên hạn chế lái xe và vận hành máy móc.

**11. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

- Tương tác thuốc:**

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

Gia tăng tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong trường hợp sử dụng gần đây hoặc đồng thời các thuốc gây độc cho gan hoặc thuốc gây độc cho máu hoặc khi điều trị bằng Leflunomid được theo sau bởi các sản phẩm đó mà không có thời gian đào thải. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ hơn enzym gan và các chỉ số huyết học trong giai đoạn đầu sau khi chuyển.

**Methotrexat:**

Trong một nghiên cứu nhỏ ( $n = 30$ ) sử dụng đồng thời Leflunomid (10 đến 20 mg/ngày) với methotrexat (10 đến 25 mg mỗi tuần), sự gia tăng enzym gan từ 2 đến 3 lần được thấy ở 5 trên 30 bệnh nhân. Tất cả các mức tăng đã được giải quyết, 2 bệnh nhân khi tiếp tục sử dụng cả hai thuốc và 3 bệnh nhân sau khi ngừng sử dụng Leflunomid. Một sự gia tăng hơn 3 lần được thấy ở 5 bệnh nhân khác. Tất cả những trường hợp này cũng được giải quyết, 2 khi tiếp tục sử dụng cả hai thuốc và 3 sau khi ngừng sử dụng Leflunomid.

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

**Tiêm vắc xin:**

Không có dữ liệu lâm sàng về hiệu quả và độ an toàn của việc sử dụng vắc xin khi đang điều trị bằng Leflunomid. Tuy nhiên, việc sử dụng vắc xin sống giảm độc lực không được khuyến cáo. 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 TBLardin 20.

***Warfarin và các thuốc chống đông máu coumarin khác:***

Đã có các báo cáo ca tăng thời gian prothrombin khi Leflunomid và warfarin được sử dụng đồng thời. Một tương tác dược lực học với warfarin đã được quan sát thấy với A771726 trong một nghiên cứu dược lý học lâm sàng. Do đó, khi dùng đồng thời TBLardin 20 với warfarin hoặc một thuốc chống đông coumarin khác, nên theo dõi và giám sát chặt chẽ INR.

***NSAIDs/Corticosteroid:***

Nếu bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và/hoặc corticosteroid, những thuốc này có thể được tiếp tục sau khi bắt đầu dùng Leflunomid.

***Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với Leflunomid:******Cholestyramin hoặc than hoạt tính***

Khuyến cáo rằng bệnh nhân đang dùng Leflunomid không được điều trị bằng cholestyramin hoặc than bột hoạt tính vì điều này dẫn đến giảm nhanh và đáng kể nồng độ A771726 trong huyết tương (chất chuyển hóa có hoạt tính của Leflunomid).

***Chất ức chế và cảm ứng CYP450:***

Các nghiên cứu ức chế in vitro trên microsome gan người cho thấy cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 và 3A4 có liên quan đến chuyển hóa Leflunomid. Một nghiên cứu tương tác in vivo giữa Leflunomid và cimetidin (chất ức chế cytochrom P450 (CYP) yếu không đặc hiệu) đã chứng minh không có tác động đáng kể đến phơi nhiễm A771726. Sau khi sử dụng đồng thời một liều đơn Leflunomid trên các đối tượng đang nhận nhiều liều rifampicin (chất cảm ứng cytochrom P450 không đặc hiệu), nồng độ đỉnh A771726 đã tăng lên khoảng 40%, trong khi AUC không thay đổi đáng kể. Cơ chế của ảnh hưởng này chưa rõ ràng.

***Ảnh hưởng của Leflunomid đối với các thuốc khác:******Thuốc uống tránh thai:***

Trong một nghiên cứu, trong đó Leflunomid được sử dụng đồng thời với viên uống tránh thai ba pha có chứa 30 µg ethinyloestradiol cho những tình nguyện viên nữ khỏe mạnh, không có sự giảm hoạt động tránh thai của thuốc và dược động học của A771726 nằm trong phạm vi dự đoán. Một tương tác dược động học của thuốc tránh thai và A771726 đã được quan sát.

Các nghiên cứu tương tác dược động học và dược lực học sau đây được thực hiện với A771726. Vì không thể loại trừ các tương tác thuốc-thuốc tương tự đối với Leflunomid ở liều khuyến cáo, nên xem xét các kết quả nghiên cứu và khuyến cáo sau đây ở những bệnh nhân được điều trị bằng Leflunomid:

***Tác dụng lên repaglinid (cơ chất của CYP2C8):***

Có sự gia tăng  $C_{\max}$  và AUC trung bình của repaglinid (lần lượt là 1,7 và 2,4 lần), sau khi dùng liều lặp lại A771726, cho thấy rằng A771726 là chất ức chế CYP2C8 in vivo. Vì vậy, khuyến cáo theo dõi bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C8, như repaglinid, paclitaxel, pioglitazon hoặc rosiglitazon vì có thể bị phơi nhiễm cao hơn.

***Ảnh hưởng đến cafein (cơ chất của CYP1A2):***

Liều lặp lại của A771726 làm giảm  $C_{\max}$  và AUC trung bình của cafein (cơ chất của CYP1A2) tương ứng là 18% và 55%, cho thấy rằng A771726 có thể là chất cảm ứng yếu của CYP1A2 in vivo. Do đó, các thuốc được chuyển hóa bởi CYP1A2 (như duloxetine, alosetron, theophyllin và tizanidin) nên được sử dụng thận trọng khi dùng đồng thời vì hiệu quả của các thuốc này có thể bị giảm.

***Ảnh hưởng đến cơ chất vận chuyển anion hữu cơ 3 (OAT3):***

Có sự gia tăng  $C_{\max}$  và AUC trung bình của cefaclor (lần lượt là 1,43 và 1,54 lần) sau khi dùng liều lặp lại A771726, cho thấy rằng A771726 là chất ức chế OAT3 in vivo. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng đồng thời với các chất nền của OAT3 như cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat, zidovudin.

***Tác động lên cơ chất BCRP (Protein kháng ung thư vú) và/hoặc anion hữu cơ vận chuyển polypeptid B1 và B3 (OATP1B1/B3):***

Có sự gia tăng  $C_{\max}$  và AUC trung bình của rosuvastatin (tương ứng là 2,65 và 2,51 lần), sau khi dùng liều lặp lại A771726. Tuy nhiên, không có tác động rõ ràng nào của việc tăng phơi nhiễm rosuvastatin huyết tương lên hoạt tính HMG-CoA reductase. Nếu được sử dụng đồng thời, liều rosuvastatin không được vượt quá 10 mg x 1 lần/ngày. Đối với các cơ chất khác của BCRP (như methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) và họ OATP đặc biệt là chất ức chế HMG-CoA reductase (như simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin) việc sử dụng đồng thời cũng nên được thực hiện một cách thận trọng. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của việc phơi nhiễm quá mức và nên cân nhắc giảm liều của các thuốc này.

***Tác dụng trên thuốc tránh thai đường uống (0,03 mg ethinylestradiol và 0,15 mg levonorgestrel):***

Có sự gia tăng  $C_{\max}$  và  $AUC_{0-24}$  của ethinylestradiol (tương ứng 1,58 và 1,54 lần);  $C_{\max}$  và  $AUC_{0-24}$  của levonorgestrel (tương ứng 1,33 và 1,41 lần) sau khi dùng liều lặp lại A771726. Mặc dù sự tương tác này được cho là không ảnh hưởng xấu đến hiệu quả của thuốc tránh thai, nhưng nên cân nhắc loại thuốc tránh thai đường uống sử dụng.

***Tác dụng với warfarin (cơ chất của CYP2C9):***

Các liều lặp lại của A771726 không ảnh hưởng đến dược động học của S-warfarin, cho thấy rằng A771726 không phải là chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP2C9. Tuy nhiên, INR đã giảm 25%

khi A771726 được dùng đồng thời với warfarin so với chỉ dùng warfarin. Do đó, khi dùng đồng thời warfarin, nên theo dõi và giám sát INR chặt chẽ.

- **Tương kỵ của thuốc:**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

**12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Các tác dụng không mong muốn thường xuyên được báo cáo với Leflunomid là: tăng nhẹ huyết áp, giảm bạch cầu, dị cảm, đau đầu, chóng mặt, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, rối loạn niêm mạc miệng (như loét áp tơ miệng, loét miệng), đau bụng, rụng tóc, eczema, phát ban (bao gồm phát ban dát sẩn), ngứa, khô da, viêm bao gân, tăng CPK, chán ăn, sụt cân (thường không đáng kể), suy nhược, phản ứng dị ứng nhẹ và tăng các thông số gan (transaminase (đặc biệt là ALT), ít thường gặp là gamma-GT, phosphatase kiềm, bilirubin)).

Tần suất xuất hiện: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/100$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm ( $< 1/10.000$ ), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

**Nhiễm trùng và nhiễm độc:**

Hiếm gặp: nhiễm trùng nặng, bao gồm cả nhiễm trùng huyết có thể gây tử vong

Giống như các thuốc có khả năng ức chế miễn dịch khác, Leflunomid có thể làm tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng, bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng cơ hội. Do đó, tỷ lệ nhiễm trùng nói chung có thể tăng lên (đặc biệt là viêm mũi, viêm phế quản và viêm phổi).

**Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp):**

Nguy cơ mắc bệnh ác tính, đặc biệt là rối loạn tăng sinh bạch huyết tăng lên khi sử dụng một số tác nhân ức chế miễn dịch.

**Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu:**

Thường gặp: giảm bạch cầu (bạch cầu  $> 2$  G/L)

Ít gặp: thiếu máu, giảm tiểu cầu nhẹ (tiểu cầu  $< 100$  G/L)

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu (có thể do cơ chế chống tăng sinh), giảm bạch cầu (bạch cầu  $< 2$  G/L), tăng bạch cầu ưa acid

Rất hiếm: mất bạch cầu hạt

Việc sử dụng gần đây, đồng thời hoặc liên tiếp các tác nhân có khả năng gây độc cho tủy có thể dẫn đến nguy cơ cao hơn về các tác dụng huyết học.

**Rối loạn hệ thống miễn dịch:**

Thường gặp: phản ứng dị ứng nhẹ.

Rất hiếm: phản ứng giả phản vệ/phản vệ nghiêm trọng, viêm mạch, bao gồm cả viêm mạch hoại tử da.

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:**

Thường gặp: tăng CPK

Ít gặp: hạ kali máu, tăng lipid máu, giảm phosphat máu

Hiếm gặp: tăng LDH

Không xác định: hạ acid uric máu

**Rối loạn tâm thần:**

Ít gặp: lo lắng

**Rối loạn hệ thần kinh:**

Thường gặp: loạn cảm, đau đầu, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại biên

**Rối loạn tim:**

Thường gặp: tăng huyết áp nhẹ

Hiếm gặp: tăng huyết áp nghiêm trọng

**Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:**

Hiếm gặp: bệnh phổi kẽ (bao gồm viêm phổi kẽ), có thể gây tử vong

Không xác định: tăng áp động mạch phổi

**Rối loạn tiêu hóa:**

Thường gặp: viêm đại tràng bao gồm viêm đại tràng vi thể như viêm đại tràng tế bào lympho, viêm đại tràng tạo keo, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, rối loạn niêm mạc miệng (như viêm áp tơ miệng, loét miệng), đau bụng

Ít gặp: rối loạn vị giác

Rất hiếm: viêm tụy

**Rối loạn gan mật:**

Thường gặp: tăng các thông số gan (transaminase đặc biệt là ALT, ít gặp là gamma-GT, phosphatase kiềm, bilirubin)

Hiếm gặp: viêm gan, vàng da/ứ mật

Rất hiếm: tổn thương gan nặng như suy gan và hoại tử gan cấp tính có thể gây tử vong

**Rối loạn da và mô dưới da:**

Thường gặp: rụng tóc nhiều, eczema, phát ban (bao gồm phát ban dát sần), ngứa, khô da

Ít gặp: mày đay

Rất hiếm: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng

Không xác định: lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến mụn mủ hoặc bệnh vẩy nến nặng hơn, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết:**

Thường gặp: viêm bao gân

Ít gặp: đứt gân

**Rối loạn thận và tiết niệu:**

Không xác định: suy thận

**Hệ thống sinh sản:**

Không xác định: giảm nồng độ tinh trùng (có thể đảo ngược), tổng số lượng tinh trùng và khả năng di chuyển tiến triển nhanh

**Các rối loạn chung:**

Thường gặp: chán ăn, sụt cân (thường không đáng kể), suy nhược.

• **Hướng dẫn xử trí ADR:**

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội.

Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com

**13. Quá liều và cách xử trí:**

**Triệu chứng:**

Đã có các báo cáo về quá liều mạn tính ở những bệnh nhân dùng Leflunomid với liều hàng ngày gấp 5 lần liều khuyến cáo, và các báo cáo về quá liều cấp tính ở người lớn và trẻ em. Không có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo trong phần lớn các trường hợp quá liều. Các tác dụng không mong muốn phù hợp với hồ sơ an toàn của Leflunomid là: đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, tăng enzym gan, thiếu máu, giảm bạch cầu, ngứa và phát ban.

**Quản lý:**

Trong trường hợp quá liều hoặc độc tính, nên dùng colestyramin hoặc than hoạt để đẩy nhanh quá trình đào thải. Colestyramin uống 8g, 3 lần/ngày trong 24 giờ cho ba người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm nồng độ A771726 trong huyết tương khoảng 40% trong 24 giờ và từ 49% đến 65% trong 48 giờ.

Dùng than hoạt (bột tạo hỗn dịch) uống hoặc qua ống xông mũi - dạ dày (50g mỗi 6 giờ trong 24 giờ) đã được chứng minh là làm giảm 37% nồng độ trong huyết tương của A771726 trong 24 giờ và 48% trong 48 giờ.

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

Các nghiên cứu với cả thẩm tách máu và CAPD (thẩm phân phúc mạc lưu động mãn tính) chỉ ra rằng A771726 không thể thẩm tách được.

**14. Đặc tính dược lực học:**

*Nhóm tác dụng dược lý:* Thuốc ức chế miễn dịch chọn lọc

*Mã ATC:* L04AA13

Leflunomid là một thuốc chống thấp khớp điều chỉnh bệnh với các đặc tính chống tăng sinh.

**Dược lý động vật:**

Leflunomid có hiệu quả trong các mô hình động vật bị viêm khớp, các bệnh tự miễn khác và cấy ghép, chủ yếu nếu được sử dụng trong giai đoạn nhạy cảm. Thuốc có các đặc tính điều hòa miễn dịch/ức chế miễn dịch, hoạt động như một chất chống tăng sinh và cho thấy các đặc tính chống viêm. Leflunomid thể hiện tác dụng bảo vệ tốt nhất trên các mô hình động vật mắc bệnh tự miễn khi được sử dụng trong giai đoạn sớm của bệnh.

In vivo, thuốc được chuyển hóa nhanh chóng và gần như hoàn toàn thành A771726, chất có hoạt tính in vitro và được cho là mang lại hiệu quả điều trị.

**Cơ chế hoạt động:**

A771726, chất chuyển hóa có hoạt tính của Leflunomid, ức chế enzyme dihydroorotat dehydrogenase của người (DHODH) và thể hiện hoạt tính chống tăng sinh.

**Hiệu quả lâm sàng và an toàn:****Viêm khớp dạng thấp:**

Hiệu quả của Leflunomid trong điều trị viêm khớp dạng thấp đã được chứng minh trong 4 thử nghiệm có đối chứng (1 trong giai đoạn II và 3 trong giai đoạn III). Thử nghiệm giai đoạn II, nghiên cứu YU203, chọn ngẫu nhiên 402 đối tượng bị viêm khớp dạng thấp hoạt động với giả dược (n = 102), Leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) hoặc 25 mg/ngày (n = 104). Thời gian điều trị là 6 tháng.

Tất cả bệnh nhân dùng Leflunomid trong thử nghiệm pha III đều sử dụng liều khởi đầu 100 mg trong 3 ngày.

Nghiên cứu MN301 đã chọn ngẫu nhiên 358 đối tượng bị viêm khớp dạng thấp hoạt động với Leflunomid 20 mg/ngày (n = 133), sulphasalazin 2 g/ngày (n = 133), hoặc giả dược (n = 92). Thời gian điều trị là 6 tháng. Nghiên cứu MN303 là sự tiếp tục không bắt buộc của MN301 trong 6 tháng mà không có nhánh giả dược, dẫn đến so sánh 12 tháng giữa Leflunomid và sulphasalazin.

Nghiên cứu MN302 chọn ngẫu nhiên 999 đối tượng bị viêm khớp dạng thấp hoạt động với Leflunomid 20 mg/ngày (n = 501) hoặc methotrexat 7,5 mg/tuần tăng lên 15 mg/tuần (n = 498). Bổ sung folat là tùy chọn và chỉ được sử dụng ở 10% bệnh nhân. Thời gian điều trị là 12 tháng.

Nghiên cứu US301 chọn ngẫu nhiên 482 đối tượng bị viêm khớp dạng thấp hoạt động với Leflunomid 20 mg/ngày (n = 182), methotrexat 7,5 mg/tuần tăng lên 15 mg/tuần (n = 182), hoặc giả dược (n = 118). Tất cả bệnh nhân đều nhận được folat 1 mg x 2 lần/ngày. Thời gian điều trị là 12 tháng.

Leflunomid với liều hàng ngày ít nhất 10 mg (10 đến 25 mg trong nghiên cứu YU203, 20 mg trong nghiên cứu MN301 và US301) vượt trội có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong việc giảm các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp trong cả 3 thử nghiệm đối chứng - giả

được. Tỷ lệ đáp ứng ACR (Hội thấp khớp học Hoa Kỳ) trong nghiên cứu YU203 là 27,7% đối với giả dược, 31,9% đối với 5 mg, 50,5% đối với 10 mg và 54,5% đối với 25 mg/ngày. Trong các thử nghiệm pha III, tỷ lệ đáp ứng ACR đối với Leflunomid 20 mg/ngày so với giả dược là 54,6% so với 28,6% (nghiên cứu MN301), và 49,4% so với 26,3% (nghiên cứu US301). Sau 12 tháng với điều trị tích cực, tỷ lệ đáp ứng ACR ở bệnh nhân sử dụng Leflunomid là 52,3% (nghiên cứu MN301/303), 50,5% (nghiên cứu MN302) và 49,4% (nghiên cứu US301), so với 53,8% (nghiên cứu MN301/303) ở bệnh nhân sử dụng sulphasalazin, 64,8% (nghiên cứu MN302), và 43,9% (nghiên cứu US301) ở bệnh nhân dùng methotrexat. Trong nghiên cứu MN302 Leflunomid kém hiệu quả hơn so với methotrexat.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu US301, không có sự khác biệt đáng kể nào giữa Leflunomid và methotrexat về các thông số hiệu quả chính. Không có sự khác biệt nào được quan sát thấy giữa Leflunomid và sulphasalazin (nghiên cứu MN301). Hiệu quả điều trị của Leflunomid rõ ràng sau 1 tháng, ổn định sau 3 đến 6 tháng và tiếp tục trong suốt quá trình điều trị.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song không thua kém đã so sánh hiệu quả tương đối của hai liều duy trì hàng ngày khác nhau của Leflunomid, 10 mg và 20 mg. Từ kết quả có thể kết luận rằng hiệu quả của liều duy trì 20 mg cao hơn, mặt khác kết quả an toàn nghiêng về liều duy trì hàng ngày 10 mg.

#### *Bệnh nhân nhi:*

Leflunomid đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có chứng dương ở 94 bệnh nhân (47 bệnh nhân mỗi nhóm) bị viêm khớp dạng thấp vị thành niên (JRA) (viêm đa khớp). Bệnh nhân từ 3–17 tuổi bị viêm khớp dạng thấp vị thành niên (viêm đa khớp hoạt động) bất kể loại khởi phát và chưa dùng methotrexat hoặc Leflunomid. Trong thử nghiệm này, liều nạp và liều duy trì của Leflunomid dựa trên ba nhóm cân nặng: <20 kg, 20-40 kg và >40 kg. Sau 16 tuần điều trị, sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng có ý nghĩa thống kê ủng hộ methotrexat cho định nghĩa cải thiện JRA (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p = 0,02$ ). Ở những người đáp ứng, đáp ứng này được duy trì trong 48 tuần. Mô hình các tác dụng không mong muốn của Leflunomid và methotrexat dường như tương tự nhau, nhưng liều dùng thấp hơn dẫn đến phơi nhiễm tương đối thấp. Những dữ liệu này không cho phép một khuyến cáo liều dùng hiệu quả và an toàn.

#### *Viêm khớp vảy nến:*

Hiệu quả của Leflunomid đã được chứng minh trong nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng 3L01 trên 188 bệnh nhân bị viêm khớp vảy nến được điều trị với liều 20 mg/ngày. Thời gian điều trị 6 tháng.

Leflunomid 20 mg/ngày vượt trội hơn hẳn so với giả dược trong việc giảm các triệu chứng của viêm khớp ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến: Những người đáp ứng PsARC (Tiêu chí đáp ứng điều trị viêm khớp vảy nến) là 59% ở nhóm Leflunomid và 29,7% ở nhóm giả dược sau 6 tháng (

$p < 0,0001$ ). Hiệu quả của Leflunomid trong việc cải thiện chức năng và giảm các tổn thương trên da là rất hạn chế.

#### *Nghiên cứu sau khi thuốc lưu hành:*

Một nghiên cứu ngẫu nhiên đã đánh giá tỷ lệ đáp ứng hiệu quả lâm sàng ở những bệnh nhân có viêm khớp dạng thấp sớm, chưa dùng DMARD ( $n=121$ ), những người đã nhận 20 mg hoặc 100 mg Leflunomid ở hai nhóm song song trong giai đoạn mù đôi ba ngày đầu tiên. Giai đoạn đầu được theo sau bởi thời gian duy trì nhãn mờ ba tháng, trong đó cả hai nhóm đều nhận được Leflunomid 20 mg/ngày. Không có lợi ích tổng thể gia tăng nào được quan sát thấy trong dân số nghiên cứu khi sử dụng chế độ liều nạp. Dữ liệu an toàn thu được từ cả hai nhóm điều trị đều phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của Leflunomid, tuy nhiên, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa và tăng enzym gan có xu hướng cao hơn ở những bệnh nhân dùng liều nạp 100 mg Leflunomid.

#### **15. Đặc tính dược động học:**

Leflunomid được chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa có hoạt tính A771726, qua chuyển hóa bước một (mở vòng) ở thành ruột và gan. Trong một nghiên cứu với  $^{14}\text{C}$ -leflunomid được đánh dấu phóng xạ ở ba người tình nguyện khỏe mạnh, không phát hiện có Leflunomid dạng không biến đổi trong huyết tương, nước tiểu hoặc phân. Trong các nghiên cứu khác, nồng độ Leflunomid dạng không biến đổi trong huyết tương hiếm khi được phát hiện, tuy nhiên, ở nồng độ ng/ml trong huyết tương. Chất chuyển hóa được đánh dấu phóng xạ trong huyết tương duy nhất được phát hiện là A771726. Chất chuyển hóa này chịu trách nhiệm về cơ bản tất cả các hoạt động in vivo của thuốc.

#### **Hấp thu:**

Dữ liệu bài tiết từ nghiên cứu  $^{14}\text{C}$  chỉ ra rằng ít nhất khoảng 82 đến 95% liều dùng được hấp thu. Thời gian để nồng độ A771726 trong huyết tương đạt đỉnh rất khác nhau, khoảng 1 đến 24 giờ sau khi dùng một lần. Leflunomid có thể được dùng cùng với thức ăn, vì mức độ hấp thu có thể so sánh được giữa lúc no và lúc đói. Do thời gian bán thải của A771726 rất dài (khoảng 2 tuần), liều nạp 100 mg trong 3 ngày đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng để tạo điều kiện nhanh chóng đạt được mức A771726 ở trạng thái ổn định. Nếu không có liều nạp, người ta ước tính rằng để đạt được nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định sẽ cần gần hai tháng dùng thuốc. Trong các nghiên cứu đa liều ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, các thông số dược động học của A771726 là tuyến tính trong phạm vi liều từ 5 đến 25 mg. Trong những nghiên cứu này, hiệu quả lâm sàng có liên quan chặt chẽ với nồng độ A771726 trong huyết tương và với liều hàng ngày của Leflunomid. Ở mức liều 20 mg/ngày, nồng độ trung bình trong huyết tương của A771726 ở trạng thái ổn định là khoảng 35  $\mu\text{g/ml}$ . Ở trạng thái ổn định, nồng độ trong huyết tương tích lũy khoảng 33 đến 35 lần so với khi dùng liều duy nhất.

#### **Phân bố:**

Trong huyết tương người, A771726 liên kết nhiều với protein (albumin). Phần không liên kết của A771726 khoảng 0,62%. Liên kết của A771726 là tuyến tính trong phạm vi nồng độ điều trị. Tỷ lệ liên kết của A771726 giảm nhẹ và thay đổi nhiều hơn trong huyết tương của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoặc suy thận mạn. Tỷ lệ liên kết cao với protein huyết tương của A771726 có thể dẫn đến sự thay thế các loại thuốc có liên kết cao khác. Tuy nhiên, các nghiên cứu tương tác liên kết protein huyết tương in vitro với warfarin ở các nồng độ phù hợp về mặt lâm sàng cho thấy không có tương tác. Các nghiên cứu tương tự cho thấy rằng ibuprofen và diclofenac không thay thế A771726, trong khi phần không liên kết của A771726 tăng lên 2 đến 3 lần khi có mặt của tolbutamid. A771726 đã thay thế ibuprofen, diclofenac và tolbutamid nhưng phần không liên kết của các sản phẩm thuốc này chỉ tăng từ 10% đến 50%. Không có dấu hiệu cho thấy những tác dụng này có liên quan đến lâm sàng. A771726 có thể tích phân bố biểu kiến thấp (khoảng 11 lít).

#### **Chuyển hóa sinh học:**

Leflunomid được chuyển hóa thành chất chuyển hóa chính (A771726) và nhiều chất chuyển hóa phụ bao gồm TFMA (4-trifluoromethylanilin). Quá trình chuyển hóa Leflunomid thành A771726 và sự chuyển hóa tiếp theo của A771726 không được kiểm soát bởi một enzym duy nhất và đã được chứng minh là xảy ra trong microsom và cytosolic tế bào. Các nghiên cứu tương tác với cimetidin (chất ức chế cytochrom P450 không đặc hiệu) và rifampicin (chất cảm ứng cytochrom P450 không đặc hiệu), chỉ ra rằng các enzym CYP in vivo chỉ tham gia vào quá trình chuyển hóa Leflunomid ở một mức độ nhỏ.

#### **Thải trừ:**

Thải trừ A771726 diễn ra chậm và được đặc trưng bởi độ thanh thải khoảng 31 ml/giờ. Thời gian bán thải ở bệnh nhân khoảng 2 tuần. Sau khi sử dụng một liều Leflunomid được đánh dấu phóng xạ, hoạt độ phóng xạ được bài tiết tương đương qua phân, có thể bằng cách thải trừ qua mật và trong nước tiểu. A771726 vẫn có thể được phát hiện trong nước tiểu và phân 36 ngày sau khi sử dụng một liều. Các chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là các sản phẩm glucuronid từ Leflunomid (chủ yếu trong các mẫu từ 0 đến 24 giờ) và dẫn xuất acid oxanilic của A771726. Thành phần chính trong phân là A771726.

Đã chứng minh ở người rằng việc sử dụng hỗn dịch uống của bột than hoạt tính hoặc colestyramin dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng và đáng kể tốc độ thải trừ A771726 và làm giảm nồng độ trong huyết tương. Điều này được cho là đạt được nhờ cơ chế thẩm tách dạ dày ruột và/hoặc làm gián đoạn quá trình tái hấp thu gan ruột.

#### **Suy thận:**

Leflunomid được dùng một liều uống 100 mg cho 3 bệnh nhân thẩm phân máu và 3 bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD). Dược động học của A771726 ở các đối tượng CAPD tương tự những người tình nguyện khỏe mạnh. Sự đào thải A771726 nhanh hơn được quan sát thấy ở những đối tượng thẩm phân máu mà không phải do chiết xuất thuốc trong dịch thẩm tách.

**Suy gan:**

Không có sẵn dữ liệu về điều trị trên bệnh nhân suy gan. A771726 liên kết nhiều với protein và được đào thải qua chuyển hóa ở gan và bài tiết mật. Các quá trình này có thể bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng gan.

**Bệnh nhân nhi:**

Dược động học của A771726 sau khi uống Leflunomid đã được nghiên cứu trên 73 bệnh nhân nhi bị viêm khớp dạng thấp thanh thiếu niên (JRA) (viêm đa khớp) có độ tuổi 3-17 tuổi. Kết quả phân tích dược động học quần thể của các thử nghiệm này đã chứng minh rằng bệnh nhân nhi có trọng lượng cơ thể  $\leq 40$  kg có mức phơi nhiễm toàn thân (đánh giá qua  $C_{ss}$ ) của A771726 giảm so với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là người lớn.

**Người cao tuổi:**

Dữ liệu dược động học ở người cao tuổi ( $> 65$  tuổi) còn hạn chế nhưng phù hợp với dược động học ở người trưởng thành trẻ tuổi.

**16. Qui cách đóng gói:**

Hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim, vỉ Alu – Alu, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim, vỉ Alu – Alu, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Bảo quản: Nơi khô, dưới  $30^{\circ}\text{C}$ , tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

**18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**



PHARBACOTHAIBINH

Công ty cổ phần Dược phẩm Pharbaco Thái Bình

Trụ sở: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Sản xuất tại: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam