

b2 bL
1551162
an

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05 / 07 / 18

Tên sản phẩm: Hộp Schuster

Schuster
Leflunomid 20 mg

R_x THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim

Schuster

Leflunomid 20 mg

DAVIPHARM

WHO GMP

Schuster
Leflunomide 20 mg

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Leflunomid 20 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH / LIỀU DÙNG / CÁCH DÙNG / CHỐNG CHỈ ĐỊNH / THẬN TRỌNG & CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

Số lô SX :
Ngày SX :
Hạn dùng :
SBK :

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM

DAVIPHARM
Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM DAT VI PHU
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường
Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

CAREFULLY READ THE PACKAGE INSERT BEFORE USE

COMPOSITION: Each film coated tablet contains:
Leflunomide 20 mg
Excipients q.s 1 f.c. tablet

INDICATIONS / DOSAGE / ADMINISTRATION / CONTRAINDICATIONS / PRECAUTIONS & OTHER INFORMATION:
Refer to the package insert for use instructions

STORAGE: In dry place, protected from light, below 30°C

SPECIFICATION: In house standard

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

DAVIPHARM
Manufactured by: DAT VI PHU PHARMACEUTICAL
JOINT STOCK COMPANY
Lot M7A, Road D17, My Phuoc 1 Industrial Zone, Thoi Hoa
Ward, Ben Cat Commune, Binh Duong Province, Vietnam

Tỷ lệ in trên giấy bằng 80% kích thước thật



Đs. Nguyễn Văn Anh Thi

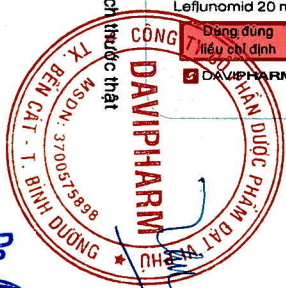
Tên sản phẩm: VI Schuster (Alu Alu)

Số lô SX:

HD:

Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ				
Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM	Schuster Leflunomid 20 mg Dùng đúng liều chỉ định DAVIPHARM

Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật



Dr. Nguyễn Văn Minh

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

SCHUSTER

Viên nén bao phim

SCHUSTER-10

Thuốc này chỉ dùng theo đơn

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

1. THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim SCHUSTER-10 chứa:

Leflunomid 10 mg


Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (M101), natri lauryl sulfat, povidon, crospovidon, magnesi stearat, silicon dioxyd, HPMC E6, talc, titan dioxyd, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu, oxyd sắt vàng.*


Mỗi viên nén bao phim SCHUSTER chứa:

Leflunomid 20 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (M101), natri lauryl sulfat, povidon, crospovidon, magnesi stearat, silicon dioxyd, HPMC E6, talc, titan dioxyd, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.*

2. MÔ TẢ SẢN PHẨM:

SCHUSTER-10: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

SCHUSTER: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

SCHUSTER-10: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

SCHUSTER: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

4. DƯỢC LỰC HỌC:

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.

Mã ATC: L04AA13.

Leflunomid được sử dụng ở người trưởng thành mắc viêm khớp dạng thấp thể vừa hoặc nặng để điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp nhằm cải thiện chức năng vận động và làm chậm quá trình tổn thương cấu trúc khớp do bệnh gây ra.

Leflunomid là thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch đồng thời có hoạt tính chống viêm và ức chế miễn dịch. 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 tác dụng của thuốc đều nhờ chất A-771726 này.

Cơ chế tác dụng chính xác của leflunomid trong viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ nhưng tỏ ra chủ yếu là qua điều hòa các lympho tự miễn có vai trò trong bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Leflunomid là thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch qua việc ngăn 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 dịch bị mất đi dần dần và

quá trình tự miễn giảm. Các kết quả *in vitro* cho thấy leflunomid ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể, ức chế tyrosin kinase ở các tế bào đang phân chia và có những tác dụng khác góp phần vào tác dụng điều hòa miễn dịch của thuốc.

Leflunomid ức chế có phục hồi enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể là enzym quan trọng cho sự tạo ra pyrimidin ribonucleotid uridin monophosphat (rUMP) mới. Các pyrimidin ribonucleotid, trong đó có rUMP được tạo thành từ nguồn tổng hợp mới cần có dihydroorotat dehydrogenase và từ các con đường cứu hộ (salvage pathway) khác không phụ thuộc dihydroorotat dehydrogenase. Các lympho hoạt hóa cần nhiều rUMP và các pyrimidin ribonucleotid khác để chuyển từ pha G₁ sang pha S của chu kỳ tế bào, bởi thế các lympho hoạt hóa phụ thuộc vào cả con đường tổng hợp mới và các con đường cứu hộ. Chất A-771726 ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenase nên ức chế con đường tạo mới, làm giảm nồng độ rUMP, giảm tổng hợp ADN và ARN, ức chế tăng sinh tế bào và làm ngừng chu kỳ phân bào ở pha G₁. Như vậy, leflunomid ức chế sự nhân lên của tế bào T tự miễn và ức chế sự sản sinh kháng thể tự miễn của tế bào B. Do các con đường cứu hộ được cho là duy trì các tế bào bị ngừng ở pha G₁ nên hoạt tính của leflunomid là kìm hãm tế bào chứ không phải gây độc tế bào. Nồng độ rUMP thấp còn có tác dụng ngăn sự kết dính tế bào lympho hoạt hóa vào tế bào nội mạc mạch máu ở bao khớp, làm tăng tổng hợp các cytokin ức chế miễn dịch như làm biến đổi yếu tố tăng trưởng beta (TGF- β). Khác với cyclosporin, leflunomid không ảnh hưởng lên các giai đoạn sớm của quá trình hoạt hóa lympho nên các tế bào T nhớ ở pha G₀ không bị ảnh hưởng bởi leflunomid.

Leflunomid không ảnh hưởng lên các tế bào không có dạng lympho, có thể là vì sự nhân lên của các tế bào trong ống tiêu hóa và ở hệ tạo máu có thể được duy trì ở mức hằng định cơ bản và sự phân bào cần các pyrimidin nucleotid từ các con đường cứu hộ không phụ thuộc vào dihydroorotat dehydrogenase. Leflunomid có tác dụng chống viêm do ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), không ảnh hưởng lên khả năng thực bào của bạch cầu hạt.

Các dữ liệu có đến nay cho thấy trên người trưởng thành bị viêm khớp dạng thấp, leflunomid có hiệu quả như methotrexat hoặc sulfasalazin và có thể là trị liệu thay thế phù hợp cho các thuốc chống viêm khớp có tác dụng làm thay đổi bệnh (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs). Tuy nhiên, vai trò của leflunomid cần được nghiên cứu thêm.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có tác dụng trong điều trị ban đầu các triệu chứng nhưng không làm chậm quá trình tiến triển của bệnh, không ngăn ngừa được sự phá hủy khớp. Các DMARDs có khả năng làm giảm thiểu hoặc ngăn ngừa tổn thương ở khớp, giữ cho khớp được toàn vẹn và đảm bảo được chức năng, làm giảm chi phí điều trị. Điều trị bằng DMARDs phải được bắt đầu sớm và không được để quá 3 tháng sau khi bệnh nhân có biểu hiện cấp (đau khớp kéo dài, cứng khớp rõ vào buổi sáng, mỏi mệt, viêm bao khớp, tốc độ lắng máu cao kéo dài, protein C dương tính, có tổn thương khớp trên phim chụp X quang) cho dù bệnh nhân được điều trị bằng NSAIDs. Các DMARDs thường được dùng để điều trị viêm khớp dạng thấp là etanercept, hydroxycloquin, infliximab, leflunomid, methotrexat, sulfasalazin, azathioprin, cyclosporin, minocyclin, penicilamin và/ hoặc hợp chất vàng theo đường uống hoặc tiêm. Leflunomid gây acid uric niệu do có tác dụng đặc hiệu lên diêm bản chải ở ống lượn gần.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy leflunomid có tác dụng kháng cytomegalovirus (CMV). Tác dụng phòng ngừa thải ghép cấp và mạn tính của leflunomid ở bệnh nhân được ghép tạng đang được nghiên cứu thêm.

5. DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Leflunomid được chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa có hoạt tính A-771726 bởi chuyển hóa lần đầu ở thành ruột và gan. Trong một nghiên cứu dùng ¹⁴C-leflunomid trên 3 người tình nguyện khỏe mạnh, không phát hiện leflunomid dạng không đổi trong huyết tương, nước tiểu hoặc phân. Trong một số nghiên cứu khác, leflunomid dạng không đổi trong huyết tương hiếm khi được phát hiện, tuy nhiên chỉ ở mức nồng độ ng/ mL. Chỉ

có chất chuyển hóa đánh dấu phóng xạ trong huyết tương được tìm thấy là A-771726. Chất chuyển hóa này chịu trách nhiệm chủ yếu cho hoạt tính của leflunomid.

Hấp thu:

Sau khi uống, thuốc nhanh chóng được chuyển hóa thành A-771726 ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan. Nghiên cứu cho thấy ít nhất 82 - 95% liều được hấp thu. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của A-771726 thay đổi nhiều; Nồng độ đỉnh huyết tương có thể đạt được ở 1 - 24 giờ sau khi uống liều đơn. Liều tấn công thường dùng là 100 mg, ngày 1 lần trong 3 ngày nên nhanh chóng đạt nồng độ ổn định huyết tương. Nếu không có liều tấn công thì phải mất hơn 2 tháng mới đạt được nồng độ ổn định huyết tương. Ở bệnh nhân trưởng thành, sau khi uống liều một lần 50 hoặc 100 mg leflunomid nồng độ huyết tương A-771726 tương ứng sau 24 giờ là 4 hoặc 8,2 - 8,5 microgam/ mL. Uống liều leflunomid 100 mg ngày 1 lần trong 3 ngày, sau đó uống 10 hoặc 25 mg ngày 1 lần thì nồng độ tương ứng A-771726 ở giai đoạn ổn định là 18 hoặc 63 microgam/ mL 24 giờ sau khi uống. Các nghiên cứu dùng liều 1 lần hay nhiều lần cho thấy nồng độ huyết tương A-771726 tỷ lệ thuận với liều. Thức ăn giàu mỡ không ảnh hưởng lên sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố:

Thể tích phân bố của A-771726 ở giai đoạn ổn định là 0,13 L/ kg. Ở người khỏe mạnh, hơn 99% A-771726 gắn vào protein (albumin). Tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein ở người bị viêm khớp dạng thấp hơi cao hơn so với người bình thường. Ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu, tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein cao hơn ở người khỏe mạnh 2 lần (1,51% so với 0,62%). Chưa rõ A-771726 có qua nhau thai hoặc qua sữa mẹ ở người hay không.

Chuyển hóa:

Sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan thành A-771726 (90%), acid cyanoacetic và một số chất chuyển hóa thứ yếu khác. Chưa xác định được enzym đặc hiệu chuyển hóa leflunomid.

Thải trừ:

Thời gian bán thải huyết tương của A-771726 là 14 - 18 ngày (5 - 40 ngày). Sở dĩ thời gian bán thải dài là do tỷ lệ gắn với protein cao và có tuần hoàn gan mật của A-771726. Độ thanh thải sau khi tiêm tĩnh mạch A-771726 là 31 mL/ giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn của người không hút thuốc 38%. Độ thanh thải giảm ở trẻ 3 - 17 tuổi cân nặng dưới 40 kg (26 mL/ giờ).

Thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp glucuronid. A-771726 cũng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và bài xuất trực tiếp qua mật. Thải trừ qua nước tiểu là con đường chính trong 96 giờ đầu sử dụng leflunomid; sau đó thải trừ theo phân là chính. Dạng được đào thải qua nước tiểu là các chất liên hợp glucuronid của leflunomid, các dẫn xuất acid oxanilic của A-771726. Chất chính có trong phân là A-771726.

Phải mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid thì nồng độ A-771726 mới thấp tới mức không phát hiện được. Không có sự khác biệt về dược động học theo giới và theo tuổi. Không loại bỏ được A-771726 bằng thẩm phân phúc mạc liên tục hoặc thẩm phân máu. Có thể làm tăng nhanh thải trừ bằng cholestyramin hoặc than hoạt.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt:

Suy thận:

Leflunomid được chỉ định uống 1 liều đơn 100 mg cho 3 bệnh nhân thẩm tách máu và 3 bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD). Dược động học của A-771726 ở bệnh nhân CAPD tương tự như người tình nguyện khỏe mạnh. Đã có báo cáo thải trừ A-771726 nhanh hơn ở bệnh nhân thẩm tách máu mà không do sự chiết của thuốc trong chất thẩm tách.

Suy gan:

Chưa có dữ liệu về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan. Chất chuyển hóa có hoạt tính A-771726 gắn mạnh protein huyết tương và thải trừ bởi chuyển hóa ở gan và bài tiết mật. Quá trình này có thể bị ảnh hưởng bởi suy giảm chức năng gan.

Trẻ em:

Dược động học của A-771726 sau khi uống leflunomid đã được nghiên cứu trên 73 trẻ em bị viêm đa khớp dạng thấp thiếu niên (JRA) từ 3 - 17 tuổi. Kết quả phân tích dược động học dân số ở những thử nghiệm này cho thấy trẻ có cân nặng ≤ 40 kg, nồng độ A-771726 toàn thân (được đo bằng C_{ss}) giảm so với ở người lớn bị viêm khớp dạng thấp.

Người cao tuổi:

Dữ liệu dược động học ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) còn hạn chế nhưng tương tự như ở người lớn trẻ tuổi.

6. CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị đợt cấp viêm khớp dạng thấp ở người lớn nhằm làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng, ngăn ngừa tổn thương và cải thiện chức năng vận động.
- Điều trị viêm khớp vảy nến hoạt động.

Điều trị leflunomid đồng thời hoặc trong thời gian gần với các DMARDs có độc tính trên gan hoặc máu (như methotrexat) có thể làm tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng; Do đó, việc khởi đầu điều trị với leflunomid cần được cân nhắc cẩn thận lợi ích/ nguy cơ.

Ngoài ra, việc chuyển từ leflunomid sang dùng các DMARDs khác mà chưa tiến hành tăng thải thuốc có thể làm tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn, ngay cả sau khi chuyển đổi một thời gian dài.

7. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Điều trị cần được khởi đầu và theo dõi bởi bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm điều trị viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vảy nến.

Alanin aminotransferase (ALT) hoặc glutamopyruvat transferase huyết thanh (SGPT) và đếm công thức máu toàn phần, kể cả đếm các loại bạch cầu và đếm tiểu cầu, phải được kiểm tra cùng lúc và với cùng tần suất:

- Trước khi khởi đầu điều trị với leflunomid,
- Mỗi 2 tuần trong 6 tháng đầu điều trị, và
- Mỗi 8 tuần sau đó.

Liều dùng:

Viêm khớp dạng thấp:

Điều trị với leflunomid thường bắt đầu với liều tấn công 100 mg x 1 lần/ ngày, uống trong 3 ngày. Bỏ liều tấn công có thể làm giảm nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn.

Liều duy trì khuyến cáo là 10 mg đến 20 mg x 1 lần/ ngày tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

Viêm khớp vảy nến hoạt động:

Bắt đầu điều trị với liều tấn công 100 mg x 1 lần, uống trong 3 ngày.

Liều duy trì khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ ngày.

Điều trị thường bắt đầu có hiệu quả sau 4 - 6 tuần và có thể tiếp tục cải thiện đến 4 - 6 tháng. Không khuyến cáo chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân < 18 tuổi do an toàn và hiệu quả của thuốc trong điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên (JRA) vẫn chưa được chứng minh.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói. Nếu quên uống thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã gần lần uống liều sau thì bỏ liều đã bị quên. Không uống gấp đôi liều để bù.

8. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn (đặc biệt là từng bị hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng) với leflunomid, A-771726 hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan.

Bị suy giảm miễn dịch nặng như AIDS (vì thuốc làm tăng nguy cơ mắc u ác tính).

Bị thiếu sản tủy xương hoặc thiếu máu nặng, giảm bạch cầu, bạch cầu trung tính hoặc tiểu cầu không do viêm khớp dạng thấp hoặc viêm khớp vảy nến.

Bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng.

Bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng do thiếu kinh nghiệm lâm sàng.

Bị hạ protein huyết nặng, như hội chứng thận hư.

Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không dùng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị với leflunomid và sau đó khi mà nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính > 0,02 mg/ L. Cần loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu điều trị với leflunomid.

Phụ nữ cho con bú.

9. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Không nên dùng đồng thời với các DMARDs có độc tính trên gan hoặc máu (như methotrexat).

Chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid, A-771726, có thời gian bán thải dài, thường từ 1 - 4 tuần. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra (như độc tính trên gan, độc tính trên máu hoặc phản ứng quá mẫn) ngay cả khi đã ngưng điều trị với leflunomid. Do đó, nếu xảy ra ngộ độc hoặc có bất kỳ lý do nào cần phải ngừng nhanh chóng A-771726 ra khỏi cơ thể, tiến hành biện pháp tăng thải thuốc, có thể tiến hành lặp lại trên lâm sàng nếu cần.

Biện pháp tăng thải thuốc và các khuyến cáo khác khi mong muốn hoặc vô ý mang thai, xin xem phần “SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ”.

Ảnh hưởng trên gan:

Đã có báo cáo hiếm gặp tổn thương gan nặng, bao gồm tử vong, khi điều trị với leflunomid. Hầu hết xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị. Thường là khi điều trị đồng thời với các thuốc độc gan khác. Cần phải theo dõi chặt chẽ.

Phải kiểm tra ALT (SGPT) trước khi khởi đầu điều trị với leflunomid và định kỳ cùng với đếm số lượng tế bào máu toàn phần (mỗi 2 tuần) trong suốt 6 tháng đầu điều trị và mỗi 8 tuần sau đó.

Nếu ALT (SGPT) tăng gấp 2 - 3 lần giới hạn trên bình thường, cân nhắc giảm liều từ 20 mg xuống 10 mg và phải tiến hành theo dõi hàng tuần. Nếu ALT (SGPT) tăng trên 2 lần giới hạn trên bình thường trong thời gian dài hoặc nếu ALT tăng trên 3 lần giới hạn trên bình thường, phải ngừng thuốc và tiến hành tăng thải thuốc. Khuyến cáo tiếp tục theo dõi enzym gan sau khi ngừng thuốc cho đến khi mức enzym gan trở về bình thường.

Do nguy cơ tăng độc tính trên gan, khuyến cáo bệnh nhân tránh sử dụng đồ uống có cồn trong khi điều trị với leflunomid.

Do chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid, A-771726, gắn mạnh với protein huyết tương và được thải trừ bởi chuyển hóa ở gan và bài tiết mật, nồng độ huyết tương của A-771726 có thể tăng lên ở bệnh nhân hạ protein máu. Chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân hạ protein máu nặng hoặc suy giảm chức năng gan.

Ảnh hưởng trên huyết học:

Cùng với ALT, đếm số lượng tế bào máu toàn phần, bao gồm đếm các loại bạch cầu và tiểu cầu, phải được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị với leflunomid cũng như mỗi 2 tuần trong 6 tháng đầu điều trị và mỗi 8 tuần sau đó.

Ở bệnh nhân từng bị thiếu máu, giảm bạch cầu, và/ hoặc giảm tiểu cầu cũng như bệnh nhân thiếu sản tủy xương hoặc có nguy cơ thiếu sản tủy xương, nguy cơ rối loạn huyết học tăng. Nếu những tác dụng này xảy ra, cân nhắc tiến hành tăng thải thuốc để giảm nồng độ A-771726 trong huyết tương.

Nếu phản ứng huyết học nặng, kể cả giảm toàn thể huyết cầu, phải ngừng leflunomid và các thuốc ức chế tùy dùng đồng thời khác và tiến hành tăng thải leflunomid.

Phối hợp điều trị:

Việc sử dụng leflunomid cùng với các thuốc chống sốt rét trong điều trị bệnh viêm khớp (như cloroquin và hydroxycloquin), các hợp chất vàng theo đường uống hoặc tiêm bắp, D-penicillamin, azathioprin và các thuốc ức chế miễn dịch khác bao gồm các chất ức chế TNF-alpha (TNF: Yếu tố hoại tử khối u) đến nay vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm ngẫu nhiên (ngoại trừ methotrexat). Nguy cơ liên quan tới việc phối hợp điều trị, nhất là khi điều trị kéo dài, chưa rõ. Liệu pháp này có thể dẫn đến tương tác cộng hợp hoặc hiệp đồng độc tính (như độc tính trên gan hoặc huyết học), việc phối hợp với một DMARDs khác (như methotrexat) không được khuyến cáo.

Không khuyến cáo dùng đồng thời teriflunomid với leflunomid vì leflunomid là tiền chất của teriflunomid.

Chuyển sang liệu pháp khác:

Do leflunomid tồn tại lâu dài trong cơ thể, việc chuyển đổi sang một DMARDs khác (như methotrexat) mà không tiến hành tăng thải thuốc có thể làm tăng nguy cơ rủi ro ngay cả sau khi chuyển đổi một thời gian dài (như tương tác động học, độc tính cơ quan).

Tương tự, gần đây có dùng các thuốc độc trên gan hoặc huyết học (như methotrexat) có thể làm tăng tác dụng không mong muốn; Do đó, việc khởi đầu điều trị với leflunomid phải được cân nhắc cẩn thận những lợi ích/ nguy cơ và theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu sau khi chuyển đổi.

Phản ứng trên da:

Ngừng thuốc nếu xảy ra viêm loét miệng.

Rất hiếm các trường hợp bị hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng dị ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với leflunomid. Ngay khi phát hiện có phản ứng trên da và/ hoặc niêm mạc, làm tăng nghi ngờ xảy ra các phản ứng nặng trên da như vậy, phải ngừng leflunomid và các thuốc có thể liên quan khác, và tiến hành tăng thải leflunomid ngay. Thải trừ hoàn toàn thuốc là cần thiết trong những trường hợp này. Chống chỉ định dùng lại leflunomid cho những trường hợp này.

Bệnh vảy nến mụn mủ và vảy nến nặng thêm đã được báo cáo sau khi dùng leflunomid. Có thể xem xét ngưng điều trị ở những bệnh nhân đang và có tiền sử gặp phải tình trạng này.

Nhiễm trùng:

Các thuốc có đặc tính ức chế miễn dịch như leflunomid có thể làm bệnh nhân nhạy cảm hơn với nhiễm trùng, kể cả nhiễm trùng cơ hội. Nhiễm trùng có thể nặng hơn và có thể, do đó, cần điều trị sớm và mạnh. Trong trường hợp nhiễm trùng nặng, không kiểm soát được, có thể cần tạm ngưng leflunomid và tiến hành tăng thải thuốc.

Đã có báo cáo hiếm gặp bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển (PML) ở bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch có leflunomid.

Trước khi bắt đầu điều trị, tất cả các bệnh nhân cần được đánh giá lao phổi hoạt động và không hoạt động (tiềm ẩn) theo khuyến cáo tại địa phương. Điều này có thể bao gồm bệnh sử, nguy cơ phơi nhiễm lao trước đó, và/ hoặc sàng lọc thích hợp như X quang phổi, xét nghiệm tuberculin và/ hoặc định lượng interferon-gamma giải phóng, nếu có. Người kê đơn được nhắc nhở về nguy cơ kết quả xét nghiệm da tuberculin âm tính giả, nhất là ở bệnh nhân bệnh nặng hoặc suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân có tiền sử bệnh lao cần được theo dõi cẩn thận do khả năng tái hoạt nhiễm trùng.

Ảnh hưởng trên hô hấp:

Bệnh phổi kẽ, cũng như các trường hợp hiếm gặp tăng áp động mạch phổi đã được báo cáo khi điều trị với leflunomid. Nguy cơ có thể tăng lên ở bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi kẽ. Bệnh phổi kẽ là một rối loạn có thể gây tử vong, có thể xảy ra cấp tính trong quá trình điều trị. Các triệu chứng trên phổi, như ho và khó thở, có thể là một lý do để ngưng điều trị và tiến hành kiểm tra thêm, nếu thích hợp.

Bệnh thần kinh ngoại vi:

Đã có báo cáo bệnh thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân sử dụng leflunomid. Hầu hết bệnh nhân cải thiện sau khi ngưng thuốc. Tuy nhiên, có một sự khác biệt lớn về kết quả cuối cùng, tức là ở một số bệnh nhân, bệnh thần kinh đã được giải quyết và một số bệnh nhân có các triệu chứng dai dẳng. Tuổi trên 60 tuổi, dùng đồng thời các thuốc độc thần kinh, và đại tháo đường có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh thần kinh ngoại vi. Nếu bệnh nhân sử dụng leflunomid phát triển bệnh thần kinh ngoại vi, cân nhắc ngừng leflunomid và tiến hành thải trừ thuốc.

Viêm đại tràng:

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

Huyết áp:

Phải kiểm tra huyết áp trước khi bắt đầu điều trị với leflunomid và định kỳ sau đó.

Sinh sản (Khuyến cáo cho nam giới):

Bệnh nhân nam nên nhận thức được khả năng độc tính của thuốc lên thai qua nam giới. Việc sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong quá trình điều trị với leflunomid cũng cần được đảm bảo.

Chưa có dữ liệu cụ thể về nguy cơ độc tính trên thai qua nam giới. Tuy nhiên, những nghiên cứu trên động vật để đánh giá nguy cơ vẫn chưa được thực hiện. Để giảm thiểu nguy cơ có thể gặp phải, nam giới muốn có con nên cân nhắc ngưng leflunomid và uống cholestyramin 8 g x 3 lần/ ngày trong 11 ngày hoặc 50 g than hoạt tính x 4 lần/ ngày trong 11 ngày.

Trong cả hai trường hợp, nồng độ A-771726 huyết tương lúc đó được đo lần đầu tiên. Sau đó, nồng độ A-771726 huyết tương phải được xác định lại sau mỗi khoảng ít nhất 14 ngày. Nếu nồng độ huyết tương dưới 0,02 mg/L và chờ thêm ít nhất 3 tháng, thì nguy cơ độc tính trên thai còn rất thấp.

Biện pháp tăng thải thuốc:

Cholestyramin 8 g x 3 lần/ ngày hoặc than hoạt tính 50 g x 4 lần/ ngày. Thời gian để thải trừ thuốc hoàn toàn thường là 11 ngày. Thời gian này có thể điều chỉnh tùy thuộc lâm sàng hoặc các chỉ số xét nghiệm.

Cảnh báo và thận trọng liên quan tá dược:

SCHUSTER/ SCHUSTER-10 có chứa lactose. Bệnh nhân với các bệnh lý di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không dùng thuốc này.

SCHUSTER/ SCHUSTER-10 có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và có chứa dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

Ảnh hưởng đến việc xác định nồng độ calci ion hóa:

Việc đo nồng độ calci ion hóa có thể cho giá trị giảm sai lệch khi điều trị với 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, tính hợp lý của các mức calci ion hóa giảm đã quan sát được cần nghi vấn ở những bệnh nhân đang điều trị với leflunomid hoặc teriflunomid. Trong trường hợp các phép đo không đáng tin cậy, khuyến cáo xác định nồng độ calci huyết thanh theo albumin toàn phần.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thời kỳ mang thai

Chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid, A-771726 có thể gây ra những dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Chống chỉ định dùng leflunomid cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong và đến 2 năm sau khi điều trị (xin xem “*Thời gian chờ*”) hoặc đến 11 ngày sau khi điều trị (xin xem “*Biện pháp tăng thải thuốc*”).

Nếu thấy chậm kinh hoặc nghi ngờ mang thai, bệnh nhân phải thông báo ngay cho bác sỹ để tiến hành thử thai, nếu kết quả xét nghiệm dương tính, thông báo cho bệnh nhân biết những nguy cơ đối với thai nhi. Tiến hành giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu ngay nếu có thể, bằng các biện pháp tăng thải thuốc như dưới đây, khi chậm kinh lần đầu có thể làm giảm nguy cơ do leflunomid đối với thai nhi.

Trong một nghiên cứu tiền cứu ở phụ nữ (n=64) vô ý mang thai khi đang dùng leflunomid trong thời gian không quá 3 tuần sau khi thụ thai và có tiến hành đợt tăng thải thuốc sau đó, không có khác biệt đáng kể (p=0,13) về tỷ lệ mắc các dị tật cấu trúc lớn (5,4%) so với các nhóm đối chứng khác (4,2% trong nhóm bệnh (n=108) và 4,2% ở nhóm phụ nữ mang thai khỏe mạnh (n=78))

Phụ nữ đang điều trị với leflunomid và muốn có thai thì phải đợi sau khi đã qua đợt tăng thải thuốc để chắc chắn thai nhi không bị phơi nhiễm độc tính của A-771726 (nồng độ A-771726 dưới 0,02 mg/ L).

Thời gian chờ:

Nồng độ A-771726 trong huyết tương có thể còn ở mức trên 0,02 mg/ L trong một thời gian dài. Nồng độ này có thể giảm xuống dưới 0,02 mg/ L sau 2 năm ngưng điều trị với leflunomid.

Sau khoảng thời gian chờ 2 năm, nồng độ A-771726 được đo lần đầu tiên. Sau đó, nồng độ huyết tương A-771726 phải được kiểm tra lại sau ít nhất 14 ngày. Nếu trong cả hai lần đo nồng độ A-771726 đều dưới 0,02 mg/ L, nguy cơ do thuốc đối với thai nhi hầu như được loại trừ.

Biện pháp tăng thải thuốc:

Sau khi ngưng điều trị với leflunomid:

- Cholestyramin 8 g x 3 lần/ ngày, uống trong 11 ngày.
- Hoặc 50 g than hoạt tính x 4 lần/ ngày, uống trong 11 ngày.

Tuy nhiên, sau đợt tăng thải thuốc, xác minh lại bằng 2 xét nghiệm riêng biệt trong khoảng ít nhất 14 ngày và phải chờ thêm 1 tháng rưỡi sau khi nồng độ huyết tương dưới 0,02 mg/ L mới được thụ thai.

Khuyến cáo phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chờ 2 năm sau khi ngưng điều trị mới mang thai. Nếu khoảng thời gian chờ 2 năm dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả được xem là không thực tế, khuyến cáo nên tiến hành đợt tăng thải thuốc để dự phòng.

Cả cholestyramin và than hoạt tính có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu của estrogen và progestogen, do đó biện pháp tránh thai đường uống có thể không được bảo đảm trong đợt tăng thải thuốc bằng cholestyramin hoặc than hoạt tính. Khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai thay thế phù hợp.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết vào sữa hay không. Không nên cho con bú nếu phải dùng thuốc.

Khả năng sinh sản:

Kết quả nghiên cứu trên động vật không thấy có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của cả con đực và con cái, tuy nhiên, tác dụng không mong muốn trên cơ quan sinh sản nam đã được ghi nhận trong các nghiên cứu độc tính khi dùng liều lặp lại.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Một vài tác dụng không mong muốn, như chóng mặt, có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản xạ, nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

10. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

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

Các tác dụng không mong muốn có thể tăng lên nếu gần đây hoặc đang dùng đồng thời các thuốc có độc tính trên gan hoặc huyết học hoặc sử dụng các thuốc này sau khi điều trị với leflunomid mà không trải qua đợt tăng thải thuốc. Do đó, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ enzym gan và các thông số huyết học trong giai đoạn đầu chuyển đổi.

Methotrexat:

Dược động học của methotrexat và leflunomid không bị thay đổi khi 2 thuốc được dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có enzym gan tăng cao hơn, bệnh nhân có nguy cơ bị giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm tiểu cầu khi dùng leflunomid đồng thời hoặc ngay sau khi dùng methotrexat.

Vắc xin:

Chưa có dữ liệu lâm sàng về an toàn và hiệu quả của vắc xin khi đang điều trị với leflunomid. Không khuyến cáo sử dụng vắc xin sống giảm độc cho người đang sử dụng leflunomid. Lưu ý leflunomid có thời gian bán thải dài khi có dự định tiêm vắc xin sống giảm độc sau khi ngừng leflunomid.

Warfarin và các thuốc chống đông coumarin khác:

Đã có báo cáo tăng thời gian prothrombin khi dùng đồng thời leflunomid và warfarin. Một tương tác dược lực học với warfarin đã được ghi nhận với A-771726 trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng. Do đó, khi dùng đồng thời warfarin hoặc các thuốc chống đông coumarin khác, khuyến cáo theo dõi và giám sát chặt chẽ chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR).

NSAIDs/ Corticosteroids:

Không thấy có thay đổi hiệu quả khi dùng đồng thời với leflunomid. Tuy nhiên, không loại trừ có tương tác vì A-771726 ức chế CYP2C9 và ảnh hưởng lên sự gắn vào protein của một vài NSAIDs. *In vitro*, A-771726 làm tăng tỷ lệ diclofenac và ibuprofen tự do 13 - 50%.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và/ hoặc corticosteroids có thể tiếp tục dùng sau khi bắt đầu điều trị với leflunomid.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên leflunomid:

Cholestyramin hoặc than hoạt tính:

Khuyến cáo bệnh nhân đang dùng leflunomid không điều trị với cholestyramin hoặc than hoạt tính vì có thể làm giảm đáng kể và nhanh chóng nồng độ A-771726 huyết tương (chất chuyển hóa có hoạt tính của leflunomid). Cơ chế được cho là bởi sự gián đoạn chu trình gan ruột và/ hoặc thẩm tách ở đường tiêu hóa.

Các thuốc ức chế và cảm ứng CYP450

Nghiên cứu ức chế *in vitro* microsom gan ở người cho thấy cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 và 3A4 có liên quan đến quá trình chuyển hóa leflunomid. Nghiên cứu tương tác *in vivo* với leflunomid và cimetidin (một chất ức chế CYP450 yếu không đặc hiệu) không thấy có tác động đáng kể trên nồng độ A-771726. Sau khi dùng đồng thời một liều đơn leflunomid cho người đang dùng nhiều liều rifampicin (chất cảm ứng CYP450 không đặc hiệu), nồng độ đỉnh A771726 tăng lên khoảng 40%, trong khi AUC không thay đổi đáng kể. Cơ chế của tác dụng này chưa rõ.

Ảnh hưởng của leflunomid lên các thuốc khác:

Thuốc tránh thai đường uống:

Trong một nghiên cứu dùng leflunomid đồng thời với viên tránh thai 3 pha đường uống có chứa 30 µg ethinylestradiol cho nữ tình nguyện khỏe mạnh, không có sự giảm hoạt tính tránh thai, và dược động học của A-771726 nằm trong phạm vi dự đoán được. Tương tác dược động học của thuốc tránh thai đường uống và A-771726 đã được ghi nhận.

Các nghiên cứu tương tác dược động học và dược lực học dưới đây đã được thực hiện với A-771726 (chất chuyển hóa có hoạt tính chính của leflunomid). Do các tương tác thuốc - thuốc tương tự không thể được loại trừ với leflunomid ở liều khuyến cáo, nên xem xét các kết quả nghiên cứu và khuyến cáo sau ở bệnh nhân đang dùng leflunomid:

Tác dụng trên repaglinid (cơ chất CYP2C8):

C_{max} và AUC trung bình của repaglinid tăng (lần lượt 1,7 và 2,4 lần) sau khi dùng các liều lặp lại A-771726, cho thấy A-771726 ức chế CYP2C8 *in vivo*. Do đó, khuyến cáo theo dõi bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C8 như repaglinid, paclitaxel, pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Tác dụng trên caffein (cơ chất CYP1A2):

Dùng các liều lặp lại A-771726 làm giảm C_{max} và AUC trung bình của caffein (cơ chất của CYP1A2) lần lượt 18% và 55%, cho thấy A-771726 có thể là một chất cảm ứng CYP1A2 yếu *in vivo*. Do đó, cần thận trọng khi điều trị đồng thời với các thuốc chuyển hóa bởi CYP1A2 (như duloxetine, alosetron, theophyllin và tizanidin) vì có thể làm giảm hiệu quả của những thuốc này.

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

Đã có sự tăng C_{max} và AUC trung bình của cefaclor (lần lượt 1,43 và 1,54 lần) sau khi dùng các liều lặp lại A-771726, cho thấy A-771726 là một chất ức chế OAT3 *in vivo*. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời với các cơ chất của OAT3 như cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat, zidovudin.

Ảnh hưởng trên BCRP (protein kháng ung thư vú) và/ hoặc cơ chất của polypeptid vận chuyển anion hữu cơ B1 và B3 (OATP1B1/ B3):

Có sự tăng C_{max} và AUC trung bình của rosuvastatin (lần lượt 2,65 và 2,51 lần) sau khi dùng liều lặp lại A-771726. Tuy nhiên, không có tác động rõ rệt của sự tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương này trên hoạt tính HMG-CoA reductase. Nếu sử dụng đồng thời, liều rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg x 1 lần/ ngày. Với các cơ chất khác của BCRP (ví dụ: Methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) và nhóm OATP, nhất là các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ: Simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), nên thận trọng khi dùng đồng thời. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng quá liều và xem xét giảm liều những thuốc trên.

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

Có sự tăng C_{max} , AUC₀₋₂₄ trung bình ethinylestradiol (lần lượt 1,58 và 1,54 lần) và C_{max} , AUC₀₋₂₄ levonorgestrel (lần lượt 1,33 và 1,41 lần) sau khi dùng các liều lặp lại A-771726. Mặc dù tương tác này không gây ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống, nên xem xét các loại thuốc tránh thai đường uống thích hợp.

Ảnh hưởng trên warfarin (cơ chất CYP2C9):

Liều lặp lại A-771726 không ảnh hưởng đến dược động học của S-warfarin, cho thấy A-771726 không phải là một chất ức chế hoặc cảm ứng CYP2C9. Tuy nhiên, đã có báo cáo giảm 25% INR đỉnh khi dùng đồng thời A-771726 với warfarin so với khi chỉ dùng warfarin. Do đó, khuyến cáo giám sát và theo dõi chặt chẽ INR khi dùng đồng thời.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ XỬ TRÍ:

Hầu hết tác dụng không mong muốn đã được báo cáo thường gặp với leflunomid là: Tăng huyết áp nhẹ, giảm bạch cầu, dị cảm, nhức đầu, chóng mặt, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, rối loạn niêm mạc miệng (như viêm miệng aphthous, loét miệng), đau bụng, tăng rụng tóc, eczema, phát ban (bao gồm ban dát sần), ngứa, khô da, viêm bao hoạt dịch gân, tăng CPK, chán ăn, sút cân (thường không đáng kể), suy nhược, phản ứng quá mẫn nhẹ và tăng các thông số gan (transaminase (nhất là ALT), gamma-GT, phosphatase kiềm, bilirubin).

Tần suất gặp phải tác dụng không mong muốn được phân loại như sau: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$); *Thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$); *Ít gặp* ($1/1,000 \leq ADR < 1/100$); *Hiếm gặp* ($10,000 \leq ADR < 1/1,000$); *Rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10,000$); Chưa rõ, chưa có dữ liệu về tần suất gặp ADR.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Hiếm gặp: Nhiễm trùng nặng, kể cả nhiễm trùng huyết có thể gây tử vong.

Như các thuốc có khả năng ức chế miễn dịch khác, leflunomid có thể làm tăng nhạy cảm với nhiễm trùng, kể cả nhiễm trùng cơ hội. Do đó, tỷ lệ nhiễm trùng chung có thể tăng lên (nhất là viêm mũi, viêm phế quản và viêm phổi).

U lành tính, ác tính và không xác định (kể cả u nang và polyp):

Nguy cơ bệnh ác tính, đặc biệt là rối loạn tăng sinh lympho bào, tăng khi sử dụng một số thuốc ức chế miễn dịch.

Máu và hệ bạch huyết:

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 toàn thể huyết cầu (có thể là do cơ chế ức chế tăng sinh nội mạc), giảm bạch cầu (bạch cầu < 2 g/ L), tăng bạch cầu ái toan.

Rất hiếm gặp: Mất bạch cầu hạt.

Sử dụng leflunomid trong thời gian ngắn, dùng đồng thời hoặc liên tục với các tác nhân độc tủy có thể làm tăng nguy cơ ảnh hưởng huyết học.

Miễn dịch:

Thường gặp: Phản ứng quá mẫn nhẹ.

Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ/ sốc phản vệ nặng, viêm mạch, kể cả viêm mạch hoại tử ở da.

Chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: Tăng CPK.

Ít gặp: Hạ kali huyết, tăng lipid huyết, hạ phosphat huyết.

Hiếm gặp: Tăng LDH.

Chưa rõ tần suất: Hạ uric huyết.

Tâm thần:

Ít gặp: Lo lắng.

Thần kinh:

Thường gặp: Dị cảm, nhức đầu, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại vi.

Tim mạch:

Thường gặp: Tăng huyết áp nhẹ.

Hiếm gặp: Tăng huyết áp nặng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Hiếm gặp: Bệnh phổi kẽ (kể cả viêm phổi kẽ), có thể gây tử vong.

Chưa rõ tần suất: Tăng áp động mạch phổi.

Tiêu hóa:

Thường gặp: Viêm đại tràng, bao gồm viêm đại tràng vi thể như viêm đại tràng lympho, viêm đại tràng collagen, buồn nôn, nôn, rối loạn niêm mạc miệng (ví dụ: Viêm miệng aphthous, loét miệng), đau bụng.

Ít gặp: Rối loạn vị giác.

Rất hiếm gặp: Viêm tụy.

Gan - mật:

Thường gặp: Tăng chỉ số xét nghiệm gan (transaminase (đặc biệt là ATL), 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, có thể gây tử vong.

Da và mô dưới da:

Thường gặp: Tăng rụng tóc, eczema, phát ban (kể cả ban dát sần), ngứa, khô da.

Ít gặp: Mày đay.

Chưa rõ tần suất: Lupus ban đỏ trên da, vảy nến mụn mủ hoặc vảy nến nặng thêm, phản ứng dị ứng do thuốc có tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

Cơ - xương và mô liên kết:

Thường gặp: Viêm bao hoạt dịch gân.

Ít gặp: Đứt gân.

Thận - tiết niệu:

Chưa rõ tần suất: Suy thận.

Hệ sinh sản và tuyến vú:

Chưa rõ tần suất: Giảm cận biên (có hồi phục) nồng độ tinh trùng, số lượng tinh trùng và khả năng di chuyển nhanh chóng.

Rối loạn chung và vị trí sử dụng:

Thường gặp: Chán ăn, sút cân (thường không đáng kể), suy nhược.

Thuốc có thể gây các tác dụng không mong muốn khác. Khuyến cáo bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Ngừng thuốc và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Làm các xét nghiệm đánh giá chức năng, xác định nguyên nhân có phải do thuốc không.

Nếu do thuốc thì tiến hành biện pháp tăng đào thải.

Giảm liều nếu bệnh nhân dung nạp kém.

12. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

Đã có báo cáo quá liều mạn tính ở bệnh nhân uống leflunomid liều gấp 5 lần liều khuyến cáo hàng ngày, và báo cáo quá liều cấp tính ở người lớn và trẻ em. Không có tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong phần lớn các trường hợp báo cáo quá liều. Tác dụng không mong muốn phù hợp với thông tin an toàn của leflunomid là: Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, tăng enzym gan, thiếu máu, giảm bạch cầu, ngứa và phát ban.

Xử trí:

Tăng đào thải bằng cholestyramin hoặc than hoạt, uống cholestyramin 8 g, ngày 3 lần có tác dụng làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 40% trong 24 giờ và 49 - 65% trong 48 giờ. Uống hoặc bơm than hoạt dưới dạng dung dịch treo vào dạ dày (50 g, 6 giờ một lần) trong 24 giờ làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 37% trong 24 giờ và 48% trong 48 giờ.

Tiến hành lặp lại nếu cần.

Để làm giảm nhanh nồng độ A-771726 tới mức không thể phát hiện được (< 0,02 microgam/ml) thì áp dụng phác đồ 11 ngày: Cholestyramin 8 g, 3 lần 1 ngày trong 11 ngày. Kiểm tra nồng độ thuốc (phải xuống mức < 0,02 mg/lít) qua 2 lần cách nhau ít nhất 14 ngày.

Điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Nghiên cứu ở cả bệnh nhân thẩm tách máu và CAPD (Thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú) cho thấy A-771726, chất chuyển hóa chính của leflunomid, không bị thẩm tách.

13. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

14. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

15. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

