

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ANYFLUSAN Viên nang cứng

Oseltamivir 75 mg



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay của trẻ em.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên nang cứng chứa:

Oseltamivir (dưới dạng Oseltamivir phosphat) 75 mg

Thành phần tá dược: Tinh bột tiền gelatin hóa, Povidon K 30, Natri croscarmellose, Talc, Natri stearyl fumarat, Nang cứng gelatin cỡ số 2 có in chữ “KUP” và “75” trên nắp và thân nang màu xanh da trời.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả: Viên nang cứng có nắp và thân nang màu xanh da trời, trên có in chữ “KUP” và “75”, chứa bột màu trắng hoặc hơi vàng.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị cúm

Oseltamivir được chỉ định ở người lớn và trẻ em bao gồm trẻ sơ sinh đủ tháng có biểu hiện triệu chứng điển hình của cúm, khi virus cúm đang lưu hành trong cộng đồng. Hiệu quả của thuốc đã được chứng minh khi khởi đầu điều trị trong vòng hai ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.

Phòng ngừa cúm

Phòng ngừa sau khi phơi nhiễm ở những đối tượng 1 tuổi hoặc lớn hơn sau khi tiếp xúc với những ca bị cúm đã được chuẩn đoán trên lâm sàng khi dịch cúm đang lưu hành trong cộng đồng.

Oseltamivir có thích hợp để phòng ngừa cúm hay không nên được xem xét tùy trường hợp theo từng hoàn cảnh và đối tượng cần được bảo vệ. Trong những trường hợp đặc biệt (ví dụ chúng đang lưu hành không trùng với chủng được tiêm chủng, và trong trường hợp đại dịch), cân nhắc phòng ngừa theo mùa cho những đối tượng một tuổi hoặc lớn hơn.

Oseltamivir được chỉ định phòng ngừa cúm sau khi phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi trong giai đoạn đại dịch bùng phát.

Oseltamivir không phải biện pháp thay thế cho việc chủng ngừa cúm

Việc sử dụng thuốc kháng virus để phòng ngừa và điều trị cúm nên được xem xét dựa trên các khuyến cáo chính thống. Quyết định dùng oseltamivir để phòng ngừa và điều trị nên cân nhắc cả những đặc tính của các chủng virus đang lưu hành, thông tin sẵn có về kiểu nhạy cảm thuốc của virus cúm vào mỗi mùa và ảnh hưởng của bệnh trên các vùng địa lý và dân số bệnh nhân khác nhau.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn, và trẻ vị thành niên từ 13 tuổi trở lên

Điều trị : Liều uống khuyến cáo là 75 mg oseltamivir, hai lần mỗi ngày trong 5 ngày cho trẻ vị thành niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn.

Cân nặng	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày* Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 40 kg	75 mg, hai lần mỗi ngày	75 mg, hai lần mỗi ngày

* Thời gian điều trị khuyến cáo ở người lớn và trẻ vị thành niên bị suy giảm miễn dịch là 10 ngày.

Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong hai ngày đầu tiên kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm: Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm sau khi tiếp xúc gần với những bệnh nhân bị nhiễm là 75 mg oseltamivir, một lần mỗi ngày trong 10 ngày cho trẻ vị thành niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn.

Cân nặng	Liều khuyến cáo trong 10 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 40 kg	75 mg, 1 lần mỗi ngày	75 mg, 1 lần mỗi ngày

Điều trị nên bắt đầu càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày kể từ khi phơi nhiễm với người bị nhiễm bệnh.

Phòng ngừa dịch cúm ở cộng đồng: Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm trong khi dịch cúm bùng phát ở cộng đồng là 75 mg oseltamivir, một lần mỗi ngày trong vòng 6 tuần.

Trẻ em

Trẻ em từ 1 đến 12 tuổi

Điều trị : Chế độ điều chỉnh liều theo cân nặng sau được khuyến cáo để điều trị cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ 1 tuổi hoặc lớn hơn :

Cân nặng	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày* Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
10 kg đến 15 kg	30 mg, hai lần mỗi ngày	30 mg, hai lần mỗi ngày
> 15 kg đến 23 kg	45 mg, hai lần mỗi ngày	45 mg, hai lần mỗi ngày
> 23 kg đến 40 kg	60 mg, hai lần mỗi ngày	60 mg, hai lần mỗi ngày
> 40 kg	75 mg, hai lần mỗi ngày	75 mg, hai lần mỗi ngày

*Thời gian điều trị khuyến cáo ở trẻ em suy giảm miễn dịch ($\geq$ 1 tuổi) là 10 ngày.

Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong hai ngày đầu tiên kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm: Liều khuyến cáo để phòng ngừa sau phơi nhiễm của oseltamivir là:

Cân nặng	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
10 kg đến 15 kg	30 mg, 1 lần mỗi ngày	30 mg, 1 lần mỗi ngày
> 15 kg đến 23 kg	45 mg, 1 lần mỗi ngày	45 mg, 1 lần mỗi ngày
> 23 kg đến 40 kg	60 mg, 1 lần mỗi ngày	60 mg, 1 lần mỗi ngày
> 40 kg	75 mg, 1 lần mỗi ngày	75 mg, 1 lần mỗi ngày

Phòng ngừa trong đợt dịch bùng phát ở cộng đồng : Chưa có nghiên cứu cho phòng ngừa dịch cúm ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Trẻ em từ 0 đến 12 tháng tuổi

Điều trị : Liều điều trị khuyến cáo cho trẻ từ 0 đến 12 tháng tuổi là 3 mg/ kg, hai lần mỗi ngày. Khuyến cáo này dựa trên dữ liệu dược động và tính an toàn cho thấy rằng liều này ở trẻ sơ sinh từ 0 đến 12 tháng tuổi cho nồng độ của tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương đạt hiệu quả lâm sàng và tính an toàn tương tự như ở trẻ lớn tuổi hơn và người trưởng thành. Chế độ liều sau được khuyến cáo để điều trị cho trẻ từ 0 đến 12 tháng tuổi

Cân nặng*	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày** Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
3 kg	9 mg, hai lần mỗi ngày	9 mg, hai lần mỗi ngày
4 kg	12 mg, hai lần mỗi ngày	12 mg, hai lần mỗi ngày
5 kg	15 mg, hai lần mỗi ngày	15 mg, hai lần mỗi ngày
6 kg	18 mg, hai lần mỗi ngày	18 mg, hai lần mỗi ngày
7 kg	21 mg, hai lần mỗi ngày	21 mg, hai lần mỗi ngày
8 kg	24 mg, hai lần mỗi ngày	24 mg, hai lần mỗi ngày
9 kg	27 mg, hai lần mỗi ngày	27 mg, hai lần mỗi ngày
10 kg	30 mg, hai lần mỗi ngày	30 mg, hai lần mỗi ngày

* Bảng này không gồm tất cả cân nặng cho nhóm bệnh nhân này. Cho tất cả bệnh nhân dưới 1 tuổi, nên dùng liều 3 mg/kg cho tất cả bệnh nhân không kể cân nặng.

Điều trị nên được bắt đầu càng sớm càng tốt trong hai ngày đầu tiên kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.

**Thời gian khuyến cáo ở trẻ suy giảm miễn dịch (0-12 tháng tuổi) là 10 ngày.

Khuyến cáo liều này không dùng cho trẻ sinh thiếu tháng, như những trẻ tuổi thai ít hơn 36 tuần. Không có đủ dữ liệu cho những bệnh nhân này, liều thuốc có thể khác hơn do chức năng sinh lý chưa hoàn thiện.

Phòng ngừa sau khi phơi nhiễm: Liều phòng ngừa khuyến cáo cho trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi trong vùng dịch bùng phát là nửa liều điều trị hằng ngày. Điều này dựa trên các dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ từ 1 tuổi trở lên, cho thấy rằng liều dự phòng bằng nửa liều điều trị hằng ngày có hiệu quả lâm sàng để phòng ngừa cúm. Chế độ điều chỉnh liều theo tuổi sau được khuyến cáo cho trẻ từ 0 đến 12 tháng tuổi

Tuổi	Liều khuyến cáo trong 10 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
0 - 12 tháng	3 mg/kg, một lần mỗi ngày	3 mg/kg, một lần mỗi ngày

Liều khuyến cáo này không dành cho trẻ sơ sinh thiếu tháng, như những trẻ tuổi thai ít hơn 36 tuần. Không có đủ dữ liệu cho những bệnh nhân này, liều thuốc có thể khác hơn do chức năng sinh lý chưa hoàn thiện.

Dự phòng trong dịch cúm ở cộng đồng: Chưa có nghiên cứu về dự phòng trong dịch cúm cho trẻ từ 0 đến 12 tháng tuổi.

Đối tượng đặc biệt

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi điều trị hoặc phòng ngừa cúm ở bệnh nhân suy gan. Chưa có nghiên cứu trên bệnh nhi bị suy gan.

Suy thận

Điều trị cúm: Khuyến cáo chỉnh liều cho người lớn và trẻ vị thành niên (13 đến 17 tuổi) bị suy thận vừa và nặng. Liều khuyến cáo chi tiết theo bảng sau

Độ thanh thải creatinin	Liều điều trị khuyến cáo
> 60 (ml/phút)	75 mg hai lần mỗi ngày
> 30 đến 60 (ml/phút)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang), hai lần mỗi ngày
> 10 đến 30 (ml/phút)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang), một lần mỗi ngày
≤ 10 (ml/phút)	Không khuyến cáo (không có dữ liệu có sẵn)
Bệnh nhân thẩm phân máu	30 mg sau mỗi lần thẩm phân
Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc*	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang), dùng liều duy nhất

* Dữ liệu lấy từ những nghiên cứu trên bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD); thanh thải oseltamivir carboxylat được cho là cao hơn khi dùng chế độ thẩm phân phúc mạc tự động (APD). Có thể chuyển từ APD sang CAPD nếu chuyên gia điều trị thấy cần thiết.

Phòng ngừa cúm: Khuyến cáo điều chỉnh liều cho người lớn và trẻ vị thành niên (13 đến 17 tuổi)

bị suy thận vừa và nặng. Liều khuyến cáo chi tiết theo bảng sau

Độ thanh lọc creatinin	Liều dự phòng khuyến cáo
> 60 (ml/phút)	75 mg, một lần mỗi ngày
> 30 đến 60 (ml/phút)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang), một lần mỗi ngày
> 10 đến 30 (ml/phút)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang), một lần mỗi hai ngày
≤ 10 (ml/phút)	Không khuyến cáo (không có dữ liệu có sẵn)
Bệnh nhân thẩm phân máu	30 mg sau mỗi lần thẩm phân
Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc*	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang), một lần mỗi tuần

* Dữ liệu lấy từ những nghiên cứu trên bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD); thanh thải oseltamivir carboxylat được cho là cao hơn khi dùng chế độ thẩm phân phúc mạc tự động (APD). Có thể chuyển từ APD sang CAPD nếu chuyên gia điều trị thấy cần thiết.

Không có đủ dữ liệu lâm sàng trên trẻ sơ sinh và trẻ em (12 tuổi hay nhỏ hơn) bị suy thận để có khuyến cáo phù hợp về liều.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều trừ khi có dấu hiệu bị suy thận vừa hoặc nặng.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Điều trị: Để điều trị bệnh cúm, thời gian khuyến cáo cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch là 10 ngày. Không cần điều chỉnh liều. Điều trị nên được bắt đầu càng sớm càng tốt trong hai ngày đầu tiên kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.

Phòng ngừa cúm theo mùa: Dự phòng cúm theo mùa trong thời gian dài lên đến 12 tuần đã được đánh giá ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Có thể có sẵn dạng bột Oseltamivir pha hỗn dịch uống (6 mg/ml) và là sản phẩm được ưu tiên dành cho bệnh nhân nhi và người lớn gặp khó khăn trong việc nuốt các viên nang hoặc cần dùng liều thấp hơn.

Nếu không có dạng hỗn dịch thì có thể mở viên nang, đổ hết thuốc trong viên nang rồi trộn thuốc với nước hoặc chất lỏng có vị ngọt cho dễ uống. Chỉ pha chế hỗn dịch trước khi dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Oseltamivir chỉ hiệu quả đối với bệnh gây ra bởi virus cúm. Không có dữ liệu về hiệu quả của oseltamivir trên những bệnh gây ra bởi tác nhân khác không phải virus cúm.

Oseltamivir không thể thay thế cho việc tiêm chủng ngừa cúm. Dùng oseltamivir không ảnh hưởng đến việc tiêm chủng ngừa cúm hàng năm. Oseltamivir chỉ có tác dụng bảo vệ khi còn uống thuốc. Oseltamivir nên được dùng để điều trị và phòng ngừa cúm khi dữ liệu lâm sàng tin cậy cho thấy rằng virus cúm đang lưu hành trong cộng đồng.

Tính nhạy cảm của chủng virus cúm đang lưu hành đối với oseltamivir thay đổi nhiều. Vì vậy, bác sĩ kê toa nên cân nhắc thông tin hiện có về kiểu nhạy cảm đối với oseltamivir của các chủng virus đang lưu hành khi quyết định có nên dùng oseltamivir hay không.

Bệnh nặng cùng lúc

Không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của oseltamivir ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc tình trạng bệnh không ổn định, có nguy cơ phải nhập viện.

Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch

Hiệu quả của oseltamivir khi điều trị hoặc phòng ngừa virus cúm ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch chưa được thiết lập chắc chắn.

Bệnh nhân tim mạch/ hô hấp

Hiệu quả của oseltamivir cho điều trị dự phòng cúm ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch và/hoặc hô hấp mãn tính chưa được thiết lập. Không có sự khác biệt về tỉ lệ biến chứng quan sát thấy giữa nhóm điều trị với thuốc và giả dược ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân nhi

Không có dữ liệu để khuyến cáo cho việc dùng thuốc ở những bệnh nhi sinh thiếu tháng (< 36 tuần tuổi sau khi thụ thai).

Suy thận nặng

Khuyến cáo điều chỉnh liều cho điều trị và dự phòng ở trẻ vị thành niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn bị suy thận nặng. Không có đủ dữ liệu lâm sàng trên trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (1 tuổi hoặc lớn hơn) bị suy thận để có thể đưa ra bất kỳ khuyến cáo nào về liều dùng.

Biến chứng thần kinh-tâm thần

Đã có báo cáo về biến chứng thần kinh-tâm thần trong khi điều trị với oseltamivir ở những bệnh nhân bị cúm, đặc biệt ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên. Biến chứng này cũng gặp ở bệnh nhân bị cúm nhưng không dùng oseltamivir. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về những thay đổi trong hành vi, và nên đánh giá một cách thận trọng lợi ích và nguy cơ khi tiếp tục điều trị ở mỗi bệnh nhân.

Tá dược

Thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Cúm có liên quan đến các tác động không mong muốn ở người mẹ và bào thai, gây ra nguy cơ bị dị tật bẩm sinh, bao gồm bất thường tim bẩm sinh. Số lượng lớn dữ liệu về việc ảnh hưởng của oseltamivir từ các báo cáo sau khi lưu hành và từ các nghiên cứu được quan sát (hơn 1000 trường hợp có dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ) cho thấy oseltamivir không gây dị tật hoặc có độc tính lên bào thai hoặc trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu được quan sát, không ghi nhận tăng nguy cơ dị tật, nhưng không thể kết luận về kết quả dị tật tim bẩm sinh được chuẩn đoán trong vòng 12 tháng sau khi sinh. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bị dị tật bào thai bẩm sinh sau khi dùng oseltamivir trong ba tháng đầu của thai kỳ là 1,76% (7 trẻ sơ sinh trong số 397 phụ nữ mang thai) so với 1,01% phụ nữ không dùng thuốc trong dân số chung (Tỉ lệ chênh lệch 1,75, khoảng tin cậy 95% là 0,51 đến 5,98). Không rõ về ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này, bởi nghiên cứu còn giới hạn. Thêm vào đó, nghiên cứu này quá nhỏ để có thể đánh giá một cách tin cậy từng loại dị tật chính, ngoài ra không thể so sánh phụ nữ có dùng oseltamivir và phụ nữ không dùng oseltamivir, cụ thể là họ có bị cúm hoặc không.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính trên hệ sinh sản.

Có thể cân nhắc việc sử dụng oseltamivir khi đang mang thai nếu cần thiết và sau khi đã xem xét những thông tin về tính an toàn và hiệu quả có sẵn, và khả năng gây bệnh của chủng cúm đang lưu hành.

Phụ nữ cho con bú

Ở chuột đang cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết trong sữa. Chỉ có dữ liệu hạn chế trên trẻ em bú sữa mẹ đang dùng oseltamivir và sự bài tiết của oseltamivir trong sữa mẹ. Dữ liệu hạn chế cho thấy rằng oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính được phát hiện trong sữa mẹ, tuy nhiên ở nồng độ thấp, và cho liều thấp hơn liều điều trị ở trẻ sơ sinh. Sau khi xem xét thông tin này, khả năng gây bệnh của chủng virus cúm đang lưu hành và tình trạng bệnh của người mẹ đang cho con bú, có thể cân nhắc việc sử dụng oseltamivir nếu thấy rõ lợi ích cho người mẹ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dựa trên các dữ liệu tiền lâm sàng, không có chứng cứ cụ thể rằng oseltamivir có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam hoặc nữ.

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

Oseltamivir không có tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Đặc tính dược động học của oseltamivir, như gắn kết thấp với protein và chuyển hóa không phụ thuộc hệ thống enzym CYP450 và glucuronidase, cho thấy không có tương tác thông qua các cơ chế trên.

Probenecid

Không cần chỉnh liều khi dùng chung với probenecid ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Dùng chung probenecid, một chất ức chế mạnh con đường anion của lọc qua ống thận, làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của oseltamivir lên gấp 2 lần.

Amoxicillin

Oseltamivir không có tương tác dược động với amoxicillin, một chất được thải trừ theo cùng con đường, cho thấy chất này chỉ có tương tác yếu với oseltamivir theo con đường này.

Thải trừ tại thận

Ít có khả năng xảy ra tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng có liên quan tới cạnh tranh thải trừ tại ống thận, dựa trên cơ sở mức an toàn đã biết cho hầu hết những hoạt chất này, đặc tính thải trừ của chất chuyển hóa có hoạt tính (lọc cầu thận và bài tiết anion qua ống thận) và khả năng thải trừ bằng những con đường này. Tuy nhiên, nên cẩn thận khi kê toa oseltamivir ở những bệnh nhân dùng các thuốc có khoảng điều trị hẹp có chung đường thải trừ (như clorpropamid, methotrexat, phenylbutazon).

Thông tin bổ sung

Không có tương tác dược động giữa oseltamivir hoặc các chất chuyển hóa chính được quan sát thấy khi dùng đồng thời oseltamivir với paracetamol, acetylsalicylic acid, cimetidin, kháng acid (magnesi, nhôm hydroxyd và calci carbonat), rimantadin hoặc warfarin (ở những bệnh nhân đang điều trị ổn định với warfarin và không bị cúm).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Tổng hợp thông tin an toàn của thuốc

Tính hiệu quả của oseltamivir dựa vào dữ liệu của 6049 người lớn/ trẻ vị thành niên và 1473 bệnh nhân nhi điều trị cúm bằng oseltamivir hoặc giả dược, và dữ liệu từ 3990 người lớn/ trẻ vị thành niên và 253 bệnh nhân nhi dùng giả dược oseltamivir/ không điều trị để phòng cúm trên lâm sàng. Thêm vào đó, 199 bệnh nhân trưởng thành bị suy giảm miễn dịch dùng oseltamivir để điều trị cúm và 475 bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch dùng oseltamivir hoặc giả dược để phòng cúm (bao gồm 18 trẻ em, trong đó 10 người dùng oseltamivir và 8 dùng giả dược).

Ở người lớn/trẻ vị thành niên, những tác dụng không mong muốn (ADR) được báo cáo là buồn nôn và nôn trong nhóm điều trị, và buồn nôn trong nhóm dự phòng. Phần lớn các tác dụng không mong muốn này được báo cáo duy nhất một lần trong ngày điều trị đầu tiên hoặc thứ hai và tự biến mất trong vòng 1 – 2 ngày. Ở trẻ em, tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất là buồn nôn. Ở phần lớn bệnh nhân, các tác dụng không mong muốn này không làm ngưng dùng thuốc oseltamivir.

Đã có những báo cáo hiếm gặp về tác dụng không mong muốn nghiêm trọng từ khi oseltamivir được lưu hành trên thị trường như: phản ứng phản vệ và giả phản vệ, rối loạn gan (viêm gan tiềm ẩn, rối loạn chức năng gan và vàng da), phù tĩnh mạch thần kinh, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, xuất huyết tiêu hóa và rối loạn thần kinh-tâm thần.

Liệt kê các tác dụng không mong muốn

Điều trị và phòng ngừa cúm ở người lớn và trẻ vị thành niên

Trong những nghiên cứu điều trị và phòng ngừa cúm ở người lớn/ trẻ vị thành niên, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất với liều khuyến cáo (75 mg, hai lần mỗi ngày trong 5 ngày để điều trị và 75 mg, một lần mỗi ngày trong vòng 6 tuần để dự phòng) được trình bày dưới đây.

Thông tin an toàn được báo cáo ở những người dùng liều khuyến cáo của oseltamivir để dự phòng (75 mg, một lần mỗi ngày trong vòng đến 6 tuần) tương tự như trong nghiên cứu điều trị, mặc dù thời gian dùng thuốc dài hơn trong nghiên cứu dự phòng.

Tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu dùng oseltamivir để điều trị và phòng ngừa cúm ở người lớn/ trẻ vị thành niên hoặc theo dõi trong quá trình lưu hành được liệt kê bên dưới :

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn hệ thần kinh : Đau đầu.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Buồn nôn.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm khuẩn và bội nhiễm: Viêm phế quản, nhiễm virus *Herpes simplex*, viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang.

Rối loạn hệ thần kinh: Mất ngủ.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho, viêm họng, chảy nước mũi.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Nôn, đau bụng (bao gồm đau bụng trên), khó tiêu.

Rối loạn chung: Đau, choáng váng (bao gồm chóng mặt), mệt mỏi, sốt, đau chi.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn.

Rối loạn hệ thần kinh: Thay đổi mức độ tỉnh táo, co giật

Rối loạn tim mạch: Loạn nhịp tim.

Rối loạn gan mật: Tăng men gan.

Rối loạn da và mô dưới da: Chàm, viêm da, nổi mẩn, mề đay.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn máu và hệ bạch huyết : Giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, phản ứng giả phản vệ.

Rối loạn tâm thần: Kích động, hành vi bất thường, bồn chồn, lú lẫn, ảo tưởng, mê sảng, ảo giác, ác mộng, tự gây thương tích.

Rối loạn mắt: Rối loạn thị giác.

Rối loạn đường tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết đại tràng.

Rối loạn gan mật: Viêm gan tiềm ẩn, suy gan, viêm gan.

Rối loạn da và mô dưới da: Phù thần kinh mạch, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm thượng bì nhiễm độc.

Điều trị và phòng cúm ở trẻ em

Tổng số 1473 trẻ em (bao gồm những trẻ khỏe mạnh tuổi từ 1-12 và trẻ bị hen suyễn tuổi từ 6-12 tuổi) tham gia vào những nghiên cứu lâm sàng của oseltamivir điều trị cúm. Trong số này, 851 trẻ điều trị với oseltamivir dạng hỗn dịch. Tổng số 158 trẻ dùng liều khuyến cáo oseltamivir một lần mỗi ngày để dự phòng sau phơi nhiễm nghi ngờ tại nhà ($n = 99$), nghiên cứu dự phòng cúm theo mùa cho trẻ trong 6 tuần ($n = 49$) và nghiên cứu dự phòng cúm theo mùa cho trẻ trong 12 tuần ở những trẻ bị suy giảm miễn dịch ($n = 10$).

Tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu dùng oseltamivir để điều trị và phòng ngừa cúm ở bệnh nhân nhi được liệt kê bên dưới :

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho, nghẹt mũi.

Rối loạn đường tiêu hóa: Nôn ói.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm khuẩn và bội nhiễm: Viêm tai giữa.

Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu.

Rối loạn mắt: Viêm kết mạc (bao gồm đỏ mắt, ghèn mắt và đau mắt).

Rối loạn tai và ốc tai: Đau tai.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy nước mũi.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Đau bụng (bao gồm đau bụng trên), khó tiêu, buồn nôn.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn tai và ốc tai: Rối loạn màng nhĩ.

Rối loạn da và mô dưới da: Viêm da (bao gồm dị ứng và viêm da dị ứng).

Mô tả một vài tác dụng không mong muốn chọn lọc

Rối loạn tâm thần và hệ thần kinh

Cúm có thể liên quan đến một vài triệu chứng thần kinh và hành vi bao gồm những trường hợp như ảo giác, mê sảng và hành vi bất thường, một số trường hợp có thể dẫn đến tử vong. Những trường hợp này thường xảy ra khi bị viêm não hay bệnh lý não nhưng cũng có thể không có những bệnh nặng rõ ràng nào.

Ở những bệnh nhân bị cúm dùng oseltamivir, đã có những báo cáo bị co giật và mê sảng (bao gồm các triệu chứng như thay đổi mức độ nhận thức, lú lẫn, hành vi bất thường, ảo tưởng, ảo giác, kích động, lo lắng, ác mộng), trong một số ít trường hợp dẫn đến tự gây tổn thương hoặc tử vong. Những biến cố này được báo cáo chủ yếu trên các đối tượng bệnh nhân nhi và trẻ vị thành niên và thường khởi phát đột ngột và biến mất nhanh chóng. Không rõ tác động của oseltamivir trong các biến cố này. Những biến cố thần kinh-tâm thần cũng đã được báo cáo trên những bệnh nhân cúm không dùng oseltamivir.

Rối loạn gan mật

Rối loạn hệ thống gan mật, bao gồm viêm gan và tăng men gan ở những bệnh nhân bị bệnh giống như cúm. Những trường hợp này bao gồm suy gan/ viêm gan tiềm ẩn có thể gây tử vong.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân nhi (trẻ em dưới 1 tuổi)

Trong hai nghiên cứu để đánh giá dược động học, dược lực học và tính an toàn của điều trị với oseltamivir ở 135 trẻ dưới 1 tuổi bị cúm, tính an toàn tương tự giữa các nhóm tuổi với những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nôn ói, tiêu chảy và mẩn đỏ vùng quần tã. Không có đủ dữ liệu ở những trẻ sơ sinh có tuổi thai ít hơn 36 tuần tuổi.

Dữ liệu về tính an toàn của oseltamivir để điều trị cúm ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi từ các nghiên cứu quan sát tiền cứu hay hồi cứu (bao gồm hơn 2400 trẻ ở nhóm tuổi này), dữ liệu dịch tễ học và báo cáo sau khi lưu hành cho thấy rằng tính an toàn ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi tương tự tính an toàn đã được thiết lập cho trẻ từ một tuổi trở lên.

Người lớn tuổi và bệnh nhân bị bệnh tim mạch và/ hoặc hô hấp mãn tính

Những người tham gia các nghiên cứu điều trị cúm bao gồm những người lớn/ trẻ vị thành niên khỏe mạnh và những bệnh nhân “có nguy cơ” (bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến chứng liên quan tới cúm, như người cao tuổi hơn và những bệnh nhân bị bệnh tim mạch hoặc hô hấp mãn tính). Nhìn chung, tính an toàn trên những bệnh nhân “có nguy cơ” là tương tự như ở người lớn/ trẻ vị thành niên khỏe mạnh.

Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch

Việc điều trị bệnh cúm ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch đã được đánh giá trong hai nghiên cứu sử dụng chế độ liều chuẩn hoặc liều cao (liều gấp đôi hoặc gấp ba) của oseltamivir. Tính an toàn của oseltamivir quan sát được trong các nghiên cứu này thống nhất với các dữ liệu về tính an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng trước đó khi sử dụng oseltamivir để điều trị cúm ở những bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch ở mọi nhóm tuổi (những bệnh nhân khỏe mạnh hoặc bệnh nhân “có nguy cơ” [tức là những người mắc bệnh hô hấp và/hoặc bệnh tim mạch]). Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch là nôn mửa (28%).

Trong một nghiên cứu phòng ngừa kéo dài 12 tuần ở 475 bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm 18 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi và lớn hơn, tính an toàn trên 238 bệnh nhân dùng oseltamivir giống như đã được quan sát thấy ở những nghiên cứu lâm sàng điều trị dự phòng với oseltamivir.

Bệnh nhi có tiền sử bệnh hen phế quản

Nhìn chung, những tác dụng không mong muốn ở trẻ em có tiền sử bệnh hen phế quản tương tự như ở trẻ em khỏe mạnh

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đã ghi nhận những báo cáo về các trường hợp quá liều oseltamivir từ các nghiên cứu lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc. Trong phần lớn trường hợp được báo cáo quá liều, không ghi nhận các tác dụng không mong muốn.

Tác dụng không mong muốn sau khi uống thuốc quá liều là tương tự về bản chất và tần suất với các tác dụng không mong muốn quan sát thấy khi dùng liều điều trị oseltamivir, được mô tả trong mục Tác dụng không mong muốn.

Không có chất giải độc đặc hiệu.

Trẻ em

Quá liều thường được báo cáo nhiều ở trẻ em hơn ở người lớn và trẻ vị thành niên. Cần thận khi chuẩn bị liều dùng oseltamivir dạng hỗn dịch và khi cho trẻ uống các sản phẩm có oseltamivir.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế neuraminidase, kháng virus đường toàn thân.

Mã ATC : J05AH02.

Oseltamivir phosphat là tiền chất của chất chuyển hóa có hoạt tính (oseltamivir carboxylat). Chất chuyển hóa có hoạt tính là chất ức chế chọn lọc enzym neuraminidase của virus cúm, một loại glycoprotein tìm thấy trên bề mặt virus hoàn chỉnh ở màng ngoài tế bào chủ. Hoạt tính enzym neuraminidase của virus đóng vai trò quan trọng trong khả năng xâm nhập vào tế bào chưa bị nhiễm và phóng thích những tiểu phân virus mới từ tế bào đã bị nhiễm, và làm virus lan truyền trong cơ thể.

Oseltamivir carboxylat ức chế neuraminidase của virus cúm typ A và typ B *in vitro*. Oseltamivir phosphat ức chế lây nhiễm và nhân đôi *in vitro*. Oseltamivir dùng đường uống ức chế nhân đôi cúm typ A và typ B, và khả năng gây bệnh *in vivo* ở mô hình động vật bị nhiễm cúm ở liều thuốc kháng virus tương tự như đạt được ở người với liều 75 mg, hai lần mỗi ngày.

Hoạt tính kháng virus của oseltamivir được chứng minh đối với virus typ A và typ B bởi nghiên cứu thử nghiệm ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Giá trị IC₅₀ đối với enzym neuraminidase của oseltamivir cho virus typ A phân lập trên lâm sàng từ 0,1 nM đến 1,3 nM, và cho virus typ B là 2,6 nM. Giá trị IC₅₀ cao hơn cho virus typ B, giá trị trung bình lên đến 8,5 nM đã được quan sát thấy ở các nghiên cứu được công bố.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Oseltamivir được hấp thu mạnh ở ống tiêu hóa sau uống oseltamivir phosphat (dạng tiền chất) và được chuyển hóa nhanh ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là oseltamivir carboxylat. Ít nhất 75% liều uống đến hệ tuần hoàn ở dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ của tiền chất ít hơn 5% so với nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ trong huyết tương của cả dạng tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính tỉ lệ với liều và không bị ảnh hưởng khi dùng chung với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái cân bằng của oseltamivir carboxylat là khoảng 23 lít ở người, tương ứng với thể tích dịch ngoại bào. Vì neuraminidase thể hiện hoạt tính ở ngoại bào, oseltamivir carboxylat phân bố ở tất cả những nơi virus cúm phát tán.

Oseltamivir carboxylat gắn kết không đáng kể với protein huyết tương (khoảng 3%).

Chuyển hóa

Oseltamivir được chuyển hóa mạnh thành oseltamivir carboxylat bằng enzym esterase phân bố chủ yếu ở gan. Nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh cả oseltamivir hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính đều không phải cơ chất hay chất ức chế các đồng kiểu hình cytochrom P450 chính. Không tìm thấy chất chuyển hóa giai đoạn 2 của các hoạt chất này trong *in vivo*.

Thải trừ

Oseltamivir đã hấp thu chủ yếu được thải trừ (> 90%) bằng cách chuyển hóa thành oseltamivir carboxylat. Hoạt chất này không được chuyển hóa tiếp tục và được thải trừ qua nước tiểu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của oseltamivir carboxylat giảm với thời gian bán thải từ 6 đến 10 giờ ở hầu hết các đối tượng. Chất chuyển hóa có hoạt tính được thải trừ chủ yếu qua thận. Độ thanh thải cầu thận (18,8 l/giờ) cao hơn mức lọc cầu thận (7,5 l/giờ) cho thấy có sự bài tiết ở ống thận cùng với lọc ở cầu thận. Ít hơn 20% liều uống có gắn đồng vị phóng xạ được thải trừ ở phân.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi: Dược động học, dược lực học và tính an toàn của oseltamivir đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu nhãn mở không đối chứng bao gồm những trẻ em ít hơn một tuổi bị nhiễm cúm (n=135). Tốc độ thải trừ chất chuyển hóa có hoạt tính, điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể giảm theo tuổi dưới 1 năm. Nồng độ chất chuyển hóa thay đổi nhiều hơn ở trẻ nhỏ nhất. Những dữ liệu có sẵn cho thấy nồng độ thuốc sau khi uống liều 3 mg/kg ở trẻ sơ sinh 0-12 tháng tuổi của tiền chất và chất chuyển hóa được cho là có tính an toàn và hiệu quả tương tự như ở trẻ lớn hơn và người lớn khi dùng liều được chỉ định. Những tác dụng không mong muốn cũng phù hợp với tính an toàn đã được thiết lập ở trẻ lớn tuổi hơn.

Chưa có dữ liệu cho trẻ dưới 1 tuổi dùng thuốc để phòng ngừa cúm sau khi phơi nhiễm. Chưa có nghiên cứu phòng ngừa cho trẻ dưới 12 tuổi đang ở trong vùng dịch.

Phòng ngừa cúm sau khi phơi nhiễm ở trẻ dưới 1 tuổi trong đợt dịch:

Dùng liều hàng ngày 3 mg/kg cho trẻ sơ sinh < 1 tuổi cho nồng độ thuốc bằng hoặc cao hơn khoảng nồng độ thuốc ở người lớn khi dùng liều 75 mg một ngày. Liều không vượt quá liều điều trị cho trẻ dưới 1 tuổi (3 mg/kg, hai lần một ngày) được cho là có tính an toàn tương tự. Chưa có nghiên cứu lâm sàng về phòng ngừa cúm ở trẻ dưới 1 tuổi.

Trẻ sơ sinh và trẻ từ 1 tuổi trở lên: Dược động học của oseltamivir đã được đánh giá trong nghiên cứu dược động học đơn liều ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên từ 1 đến 16 tuổi. Dược động học khi dùng đa liều đã được nghiên cứu trên số lượng nhỏ trẻ em tham gia vào nghiên cứu đánh giá hiệu quả lâm sàng. Trẻ nhỏ hơn đào thải tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn

người trưởng thành, dẫn đến nồng độ thuốc thấp hơn đối với cùng một liều tính theo mg/kg. Liều 2 mg/kg cho nồng độ oseltamivir carboxylat tương tự như ở người trưởng thành dùng liều đơn 75 mg (khoảng 1 mg/kg). Dược động học của oseltamivir ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên 12 tuổi hoặc lớn hơn tương tự như ở người trưởng thành.

Người cao tuổi

Nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính ở trạng thái cân bằng cao hơn 25 đến 35% ở người cao tuổi (từ 65 đến 78 tuổi) so với người trưởng thành nhỏ hơn 65 tuổi khi dùng cùng liều oseltamivir. Thời gian bán thải ở người trưởng thành lớn tuổi tương tự như người trưởng thành nhỏ tuổi hơn. Trên cơ sở sinh khả dụng và tính dung nạp của thuốc, không cần thiết phải chỉnh liều ở người lớn tuổi hơn trừ khi bị suy thận nặng hoặc vừa (độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút).

Suy thận

Dùng 100 mg oseltamivir phosphat hai lần mỗi ngày trong 5 ngày trên bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau cho thấy nồng độ oseltamivir carboxylat tỉ lệ nghịch với mức độ suy giảm chức năng thận.

Suy gan

Nghiên cứu *in vitro* kết luận rằng ở bệnh nhân bị suy gan, nồng độ oseltamivir được cho là không tăng đáng kể và nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính cũng không giảm đáng kể.

Phụ nữ có thai

Phân tích dược động học trên một nhóm dân số cho thấy liều oseltamivir ở mục Liều lượng và Cách dùng cho nồng độ thấp hơn (trung bình 30% trong cả ba tháng thai kỳ) ở phụ nữ đang mang thai so với phụ nữ không mang thai. Nồng độ dự đoán thấp hơn nhưng vẫn cao hơn nồng độ ức chế (giá trị IC₉₅) và đạt được mức điều trị ở một số chủng virus cúm. Thêm vào đó, có chứng cứ từ các nghiên cứu quan sát cho thấy hiệu quả của chế độ liều đang có cho nhóm dân số bệnh nhân này. Vì vậy, không khuyến cáo điều chỉnh liều ở phụ nữ có thai để điều trị hoặc phòng cúm.

Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch

Các phân tích dược động học quần thể chỉ ra rằng việc điều trị cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch là người lớn và trẻ em (< 18 tuổi) bằng oseltamivir (như đã mô tả trong mục Liều lượng và Cách dùng) dẫn đến tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính được dự đoán (từ khoảng 5% đến 50%) khi so sánh với những bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch có độ thanh thải creatinin tương đương. Do giới hạn an toàn rộng của chất chuyển hóa có hoạt tính, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị suy thận, nên điều chỉnh liều như đã nêu trong mục Liều lượng và Cách dùng.

Các phân tích dược động học và dược lực học từ hai nghiên cứu trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch chỉ ra rằng không có lợi ích vượt trội có ý nghĩa khi nồng độ đạt được cao hơn sau khi dùng liều chuẩn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

10 Viên nang cứng/ Vi x 1 Vi/ Hộp.

10 Viên nang cứng/ Vi x 3 Vi/ Hộp.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng in trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG
TCCS.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại
CÔNG TY CỔ PHẦN KOREA UNITED PHARM. INT'L
Số 2A, Đại lộ Tự Do, Khu công nghiệp Việt Nam - Singapore, Phường Thuận Giao, Thành phố
Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

[Signature] Phó tổng giám đốc
cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc



LiDon, Young Sam
Deputy General Director