

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

**FLUKARE 75**

(Viên nang cứng oseltamivir phosphate 75 mg)



Để xa tầm tay trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:**

Mỗi viên nang cứng có chứa:

*Hoạt chất:* Oseltamivir (dưới dạng oseltamivir phosphate)..... 75 mg.

*Tá dược:* Tinh bột tiền gelatin hóa (starch 1500), natri croscarmellose, povidone, talc, natri stearyl fumarate, vỏ nang cứng gelatin cỡ “2” (nắp nang màu vàng nhạt, thân nang màu xám in chữ “75 mg” ở nắp nang và “M 55” ở thân nang).

**DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nang cứng.

*Mô tả:* Viên nang cứng cỡ số 2, nắp màu vàng nhạt in “75 mg” và thân nang màu xám in chữ “M55”, chứa các hạt màu trắng tới trắng ngà. Chữ in màu xanh.

**CHỈ ĐỊNH:**

*Điều trị cúm:* Oseltamivir được chỉ định ở người lớn và trẻ em, bao gồm trẻ sơ sinh đủ tháng khi có các triệu chứng điển hình của cúm, khi virus cúm đang lưu hành trong cộng đồng. Hiệu quả đã được chứng minh khi bắt đầu điều trị trong vòng 2 ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.

*Phòng ngừa bệnh cúm*

- Phòng ngừa sau phơi nhiễm ở người từ 1 tuổi trở lên sau khi tiếp xúc với trường hợp bị chẩn đoán cúm khi virus cúm đang lưu hành trong cộng đồng.

- Việc sử dụng oseltamivir phosphate để phòng ngừa cúm nên được xác định theo từng trường hợp tùy hoàn cảnh và đối tượng cần bảo vệ. Trong các tình huống đặc biệt (như trường hợp không khớp giữa các chủng virus lưu hành với vaccin và tình huống dịch bệnh), việc phòng ngừa theo mùa có thể được xem xét ở những người từ một tuổi trở lên.

- Oseltamivir được chỉ định để phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi khi dịch cúm bùng phát (xem phần đặc tính dược động học).

*Oseltamivir phosphate không thể thay thế cho tiêm phòng cúm:* Việc sử dụng thuốc kháng virus để điều trị và phòng ngừa cúm nên được xác định dựa trên các khuyến cáo chính thức, nên xem xét về đặc điểm của virus cúm lưu hành, thông tin có sẵn về tính nhạy cảm với thuốc điều trị cúm theo từng mùa và tác động của bệnh lên các khu vực địa lý và đối tượng bệnh nhân (xem phần đặc tính dược lực học).

**CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:**

**Cách dùng:** Dùng đường uống. Bệnh nhân không thể nuốt có thể dùng oseltamivir dạng hỗn dịch.

**Liều dùng:**

*Người lớn và thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên*

*Điều trị bệnh cúm:* liều khuyến dùng đường uống là 75 mg oseltamivir × 2 lần/ngày × 5 ngày với thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) và người lớn.

| Trọng lượng cơ thể | Liều khuyến cáo trong 5 ngày | Liều khuyến cáo trong 10 ngày*<br>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch |
|--------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| > 40 kg            | 75 mg × 2 lần/ngày           | 75 mg × 2 lần/ngày                                             |

\*Thời gian điều trị khuyến cáo ở người lớn và thanh thiếu niên bị suy giảm miễn dịch là 10 ngày.

Nên bắt đầu điều trị vào ngày thứ nhất hoặc thứ hai khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên của bệnh cúm.

*Phòng ngừa sau phơi nhiễm:* liều khuyến dùng để phòng ngừa bệnh cúm sau khi tiếp xúc với người bệnh là 75 mg oseltamivir × 1 lần/ngày × 10 ngày cho thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) và người lớn.

| Trọng lượng cơ thể | Liều khuyến cáo trong 10 ngày | Liều khuyến cáo trong 10 ngày*<br>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| > 40 kg            | 75 mg × 1 lần/ngày            | 75 mg × 1 lần/ngày                                             |

Nên bắt đầu điều trị trong vòng hai ngày sau khi tiếp xúc với người bệnh.



Phòng ngừa trong dịch cúm cộng đồng: liều khuyến dùng để phòng ngừa cúm khi bùng phát dịch trong cộng đồng là 75 mg × 1 lần/ngày trong tối đa 6 tuần (lên đến 12 tuần ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch).

**Trẻ em**

Trẻ em từ 1 đến 12 tuổi

- Điều trị: chế độ liều khuyến dùng được điều chỉnh theo cân nặng cho trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tuổi trở lên:

| Trọng lượng cơ thể (kg) | Liều khuyến cáo trong 5 ngày | Liều khuyến cáo trong 10 ngày*<br>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 10 – 15                 | 30 mg × 2 lần/ngày           | 30 mg × 2 lần/ngày                                             |
| > 15 – 23               | 45 mg × 2 lần/ngày           | 45 mg × 2 lần/ngày                                             |
| > 23 – 40               | 60 mg × 2 lần/ngày           | 60 mg × 2 lần/ngày                                             |
| > 40                    | 75 mg × 2 lần/ngày           | 75 mg × 2 lần/ngày                                             |

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

Nên bắt đầu điều trị vào ngày thứ nhất hoặc thứ hai khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên của bệnh cúm.

- Phòng ngừa sau phơi nhiễm:

| Trọng lượng cơ thể (kg) | Liều khuyến cáo trong 10 ngày | Liều khuyến cáo trong 10 ngày<br>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 10 – 15                 | 30 mg × 1 lần/ngày            | 30 mg × 2 lần/ngày                                            |
| > 15 – 23               | 45 mg × 1 lần/ngày            | 45 mg × 2 lần/ngày                                            |
| > 23 – 40               | 60 mg × 1 lần/ngày            | 60 mg × 2 lần/ngày                                            |
| > 40                    | 75 mg × 1 lần/ngày            | 75 mg × 2 lần/ngày                                            |

- Phòng ngừa trong dịch cúm cộng đồng: chưa được nghiên cứu trên trẻ em dưới 12 tuổi

Trẻ sơ sinh 0 – 12 tháng tuổi

- Điều trị: dựa trên dữ liệu dược động học và dữ liệu an toàn hiện có chỉ ra liều điều trị khuyến dùng cho trẻ sơ sinh từ 0 – 12 tháng tuổi là 3 mg/kg × 2 lần/ngày.

| Trọng lượng cơ thể (kg)* | Liều khuyến cáo trong 5 ngày | Liều khuyến cáo trong 10 ngày**<br>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 3                        | 9 mg × 2 lần/ngày            | 9 mg × 2 lần/ngày                                               |
| 4                        | 12 mg × 2 lần/ngày           | 12 mg × 2 lần/ngày                                              |
| 5                        | 15 mg × 2 lần/ngày           | 15 mg × 2 lần/ngày                                              |
| 6                        | 18 mg × 2 lần/ngày           | 18 mg × 2 lần/ngày                                              |
| 7                        | 21 mg × 2 lần/ngày           | 21 mg × 2 lần/ngày                                              |
| 8                        | 24 mg × 2 lần/ngày           | 24 mg × 2 lần/ngày                                              |
| 9                        | 27 mg × 2 lần/ngày           | 27 mg × 2 lần/ngày                                              |
| 10                       | 30 mg × 2 lần/ngày           | 30 mg × 2 lần/ngày                                              |

\*Bảng trên không bao gồm tất cả cân nặng có thể có của đối tượng này. Với bệnh nhân dưới 1 tuổi, nên sử dụng liều 3 mg/kg bất kể trọng lượng của bệnh nhân.

Nên bắt đầu điều trị trong vòng hai ngày đầu khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên của bệnh.

\*\*Thời gian điều trị khuyến cáo ở trẻ sơ sinh bị suy giảm miễn dịch (0 – 12 tháng tuổi) là 10 ngày.

Khuyến cáo về liều này không dành cho trẻ sinh non, tức là trẻ sinh khi chưa đủ 36 tuần. Dữ liệu có sẵn trên đối tượng này chưa đầy đủ, có thể cần dùng liều khác nhau theo chức năng sinh lý của cơ thể.

- Dự phòng sau phơi nhiễm: liều dự phòng khuyến dùng ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi khi dịch cúm bùng phát là một nửa liều điều trị hàng ngày.

| Tuổi         | Liều khuyến cáo trong 10 ngày | Liều khuyến cáo trong 10 ngày<br>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 0 – 12 tháng | 3 mg/kg × 1 lần/ngày          | 3 mg/kg × 1 lần/ngày                                          |

Khuyến cáo về liều này không dành cho trẻ sinh non, tức là trẻ sinh khi chưa đủ 36 tuần. Dữ liệu có sẵn trên đối tượng này chưa đầy đủ, có thể cần dùng liều khác nhau theo chức năng sinh lý của cơ thể.

- Phòng ngừa trong dịch cúm cộng đồng: chưa được nghiên cứu ở trẻ 0 – 12 tháng tuổi.

**Nhóm đối tượng đặc biệt**

**Bệnh nhân suy gan:** Không cần điều chỉnh liều để điều trị hoặc phòng ngừa ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan. Chưa có nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân nhi bị rối loạn chức năng gan.

**Bệnh nhân suy thận:** - Điều trị bệnh cúm: nên hiệu chỉnh liều ở người lớn và thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) bị suy thận trung bình hoặc nặng. Liều khuyến cáo được cho trong bảng dưới đây:

| Độ thanh thải creatinine       | Liều khuyến cáo điều trị                         |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| > 60 (ml/phút)                 | 75 mg × 2 lần/ngày                               |
| > 30 – 60 (ml/phút)            | 30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) × 2 lần/ngày     |
| > 10 – 30 (ml/phút)            | 30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) × 1 lần/ngày     |
| ≤ 10 (ml/phút)                 | Không có liều khuyến dùng (không có sẵn dữ liệu) |
| Bệnh nhân chạy thận nhân tạo   | 30 mg sau mỗi lần chạy thận nhân tạo             |
| Bệnh nhân thâm nhiễm phức tạp* | 30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) liều duy nhất    |

\* Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu ở bệnh nhân thâm nhiễm phức tạp liên tục (CAPD), độ thanh thải của oseltamivir carboxylate được cho là cao hơn khi sử dụng chế độ lọc màng bụng tự động (APD). Điều trị có thể chuyển từ APD sang CAPD nếu bác sĩ chuyên khoa thận thấy cần thiết.

- Phòng ngừa bệnh cúm: hiệu chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) được cho trong bảng dưới đây:

| Độ thanh thải creatinine       | Liều khuyến cáo dự phòng                         |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| > 60 (ml/phút)                 | 75 mg × 1 lần/ngày                               |
| > 30 – 60 (ml/phút)            | 30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) × 1 lần/ngày     |
| > 10 – 30 (ml/phút)            | 30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) 2 ngày 1 lần     |
| ≤ 10 (ml/phút)                 | Không có liều khuyến dùng (không có sẵn dữ liệu) |
| Bệnh nhân chạy thận nhân tạo   | 30 mg sau mỗi lần chạy thận nhân tạo lần 2       |
| Bệnh nhân thâm nhiễm phức tạp* | 30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) × 1 lần/tuần     |

\* Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu ở bệnh nhân thâm nhiễm phức tạp liên tục (CAPD), độ thanh thải của oseltamivir carboxylate được cho là cao hơn khi sử dụng chế độ lọc màng bụng tự động (APD). Điều trị có thể chuyển từ APD sang CAPD nếu bác sĩ chuyên khoa thận thấy cần thiết.

Không có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em (từ 12 tuổi trở xuống) mắc suy thận để có thể đưa ra khuyến cáo dùng thuốc.

**Người cao tuổi:** không cần hiệu chỉnh liều, trừ khi có bằng chứng suy thận vừa hoặc nặng.

**Bệnh nhân suy giảm miễn dịch**

- Điều trị: Thời gian khuyến cáo cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch là 10 ngày, không cần điều chỉnh liều. Nên bắt đầu điều trị trong 2 ngày đầu khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên của bệnh cúm.

- Dự phòng theo mùa: thời gian dự phòng theo mùa dài hơn đến 12 tuần đã được đánh giá trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Quá mẫn với oseltamivir phosphat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

Oseltamivir chỉ có hiệu quả với bệnh do virus cúm gây ra. Không có bằng chứng về hiệu quả của oseltamivir trong bất kỳ bệnh nào gây ra bởi các tác nhân khác không phải virus cúm.

**Oseltamivir không thể thay thế cho việc tiêm phòng cúm:** Sử dụng oseltamivir không được ảnh hưởng đến việc đánh giá tiêm phòng cúm hằng năm. Oseltamivir chỉ nên được dùng khi dữ liệu dịch tễ học đáng tin cậy chỉ ra rằng virus cúm đang lưu hành trong cộng đồng.

Độ nhạy cảm của các chủng virus cúm với oseltamivir được chứng minh là rất khác nhau. Vì vậy, bác sĩ kê đơn nên xem các thông tin mới nhất về độ nhạy cảm của các virus đang lưu hành với oseltamivir trước khi quyết định có nên sử dụng oseltamivir hay không.

**Tình trạng đồng thời nghiêm trọng:** Không có thông tin về an toàn và hiệu quả của oseltamivir trên bệnh nhân mắc bất kỳ tình trạng nghiêm trọng nào để được coi là có nguy cơ phải nhập viện.

**Bệnh nhân suy giảm miễn dịch:** Hiệu quả của oseltamivir trong điều trị hoặc dự phòng cúm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch chưa được xác định rõ ràng.

**Bệnh tim/hô hấp:** Hiệu quả của oseltamivir trong điều trị các đối tượng mắc bệnh tim mạn tính và/hoặc bệnh hô hấp chưa được thiết lập. Không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng được quan sát giữa các nhóm điều trị và nhóm giả được trong nhóm đối tượng này (xem phần đặc tính được lực học).

**Trẻ em:** Hiện tại chưa có dữ liệu về liều được khuyến cáo cho trẻ sinh non (chưa đủ 36 tuần).

**Suy thận nặng:** Nên hiệu chỉnh liều cho cả điều trị và phòng ngừa ở người lớn và thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) bị suy thận nặng. Không có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em (từ 1 tuổi trở lên) bị suy thận để có thể đưa ra liều khuyến cáo.

**Biến cố tâm thần kinh:** Các biến cố tâm thần kinh đã được báo cáo trong khi dùng oseltamivir ở bệnh nhân bị cúm, đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên. Những biến cố này cũng xuất hiện trên bệnh nhân cúm không dùng oseltamivir. Nên theo dõi chặt chẽ các thay đổi hành vi của bệnh nhân, lợi ích và rủi ro của việc tiếp tục điều trị nên được đánh giá cẩn thận cho từng bệnh nhân (xem phần tác dụng không mong muốn).

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

### **Phụ nữ có thai**

Cúm có liên quan đến kết quả bất lợi cho thai kỳ và thai nhi, với nguy cơ dị tật bẩm sinh cao, bao gồm dị tật tim bẩm sinh. Các dữ liệu về phơi nhiễm oseltamivir ở phụ nữ mang thai từ các báo cáo sau khi lưu hành và nghiên cứu quan sát (hơn 1000 kết quả phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ) cho thấy không có dị tật cũng như độc tính gây ra bởi oseltamivir đối với thai nhi hoặc trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát, nguy cơ dị tật không tăng, kết quả dị tật bẩm sinh trong vòng 12 tháng sau sinh không được kết luận. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ dị tật bẩm sinh sau khi phơi nhiễm với oseltamivir trong 3 tháng đầu là 1,76% (7 trong số 397 trường hợp mang thai) so với 1,01% trường hợp không phơi nhiễm (tỷ số chênh 1,75, độ tin cậy 95%: 0,51 – 5,98). Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa rõ ràng, vì nghiên cứu còn hạn chế. Ngoài ra, nghiên cứu này quá nhỏ để đánh giá một cách đáng tin cậy các loại dị tật lớn; hơn nữa, phụ nữ phơi nhiễm và không phơi nhiễm với oseltamivir không thể so sánh hoàn toàn, đặc biệt là họ có bị cúm hay không.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra độc tính trên sinh sản.

Việc sử dụng oseltamivir có thể được cân nhắc trong thai kỳ nếu cần thiết và sau khi xem xét thông tin về lợi ích và an toàn có sẵn và tác nhân gây bệnh virus cúm đang lưu hành.

### **Phụ nữ cho con bú**

Ở chuột cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hóa còn hoạt tính được bài tiết qua sữa. Có rất ít thông tin về trẻ em được nuôi bằng sữa của mẹ đang dùng oseltamivir và về sự bài tiết của oseltamivir vào sữa mẹ. Các dữ liệu hạn chế đã chỉ ra rằng oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đã được tìm thấy trong sữa mẹ, nhưng ở nồng độ thấp, dưới mức đạt được liều điều trị cho trẻ em. Sau khi cân nhắc tính gây bệnh của chủng virus cúm hiện hành và tình trạng sức khỏe của mẹ cho con bú, có thể xem xét đến việc sử dụng oseltamivir.

### **Phụ nữ có khả năng sinh sản**

Dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng, không có bằng chứng nào cho thấy oseltamivir có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam hay nữ.

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

Oseltamivir không gây ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:**

Các đặc tính dược động học của oseltamivir, như liên kết protein thấp và chuyển hóa không phụ thuộc vào CYP450 và hệ glucuronidase, cho thấy rằng tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng thông qua các cơ chế này là không có khả năng.

**Probenecid:** Không cần điều chỉnh liều khi dùng chung với probenecid ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phối hợp với probenecid dẫn đến tăng nồng độ các chất chuyển hóa có hoạt tính gần gấp đôi.

**Amoxicillin:** Oseltamivir không có tương tác động học với amoxicillin, được loại bỏ qua cùng một con đường, cho thấy tương tác oseltamivir với con đường này là yếu.

**Thải trừ qua thận:** Tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng liên quan đến cạnh tranh bài tiết ở ống thận là khó xảy ra, do giới hạn an toàn đã biết đối với hầu hết các thuốc, đặc điểm thải trừ của chất chuyển hóa còn hoạt tính (lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận dưới dạng anion) và khả năng thải trừ của những đường này. Tuy nhiên, cần thận trọng khi kê đơn oseltamivir ở các đối tượng dùng các chất cùng thải trừ qua thận với biên độ điều trị hẹp (ví dụ: chlorpropamide, methotrexate, phenylbutazone).

**Thông tin thêm:** Không có tương tác dược động học giữa oseltamivir hoặc chất chuyển hóa chính của nó khi phối hợp oseltamivir với paracetamol, acid acetylsalicylic, cimetidine, thuốc kháng acid (magie, nhôm hydroxid và calci cacbonat), rimantadine hay warfarin (ở những đối tượng ổn định với warfarin và không bị cúm).

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**

**Tóm tắt hồ sơ an toàn**

Hồ sơ an toàn oseltamivir dựa trên dữ liệu của 6049 bệnh nhân trưởng thành/thanh thiếu niên và 1473 bệnh nhân nhi được điều trị bằng oseltamivir hoặc giả dược khi bị cúm, và trên dữ liệu từ 3990 người lớn/thanh thiếu niên và 253 bệnh nhân nhi điều trị bằng oseltamivir hoặc giả dược/không điều trị dự phòng cúm trong các thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, 199 bệnh nhân trưởng thành suy giảm miễn dịch đã dùng oseltamivir để điều trị cúm và 475 bệnh nhân suy giảm miễn dịch (bao gồm 18 trẻ em, trong số 10 tamiflu và 8 giả dược này) đã dùng oseltamivir hoặc giả dược trong điều trị dự phòng cúm.

Ở người lớn/thanh thiếu niên, các phản ứng bất lợi (ARs) được báo cáo phổ biến nhất là buồn nôn và nôn trong các nghiên cứu điều trị, buồn nôn trong các nghiên cứu dự phòng. Phần lớn các ARs được báo cáo trong một lần duy nhất vào ngày điều trị thứ nhất hoặc thứ hai và hết trong vòng 1-2 ngày. Ở trẻ em, phản ứng bất lợi thường được báo cáo là nôn mửa. Ở phần lớn bệnh nhân, những phản ứng này không dẫn đến ngưng dùng oseltamivir.

Các phản ứng có hại nghiêm trọng sau đây hiếm khi được báo cáo kể từ khi oseltamivir được lưu hành trên thị trường: phản ứng phản vệ và phản vệ, rối loạn gan (viêm gan ác tính, rối loạn chức năng gan và vàng da), phù nề mạch máu, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì, xuất huyết tiêu hóa và rối loạn thần kinh.

**Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi**

Các phản ứng bất lợi được liệt kê trong các bảng dưới đây thuộc các loại sau: rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ), hay gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ) và rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ). ARs được thêm vào từng loại dựa theo phân tích gộp từ các nghiên cứu lâm sàng.

**Điều trị và dự phòng cúm ở người lớn và thanh thiếu niên:**

Trong các nghiên cứu điều trị và phòng ngừa ở người trưởng thành/thanh thiếu niên, ARs xảy ra thường xuyên nhất ở liều khuyến cáo ( $75\text{ mg} \times 2\text{ lần/ngày} \times 5\text{ ngày}$  để điều trị và  $75\text{ mg} \times 1\text{ lần/ngày}$ , có thể kéo dài đến 6 tuần để dự phòng) được trình bày trong bảng 1.

Hồ sơ an toàn được báo cáo ở những đối tượng sử dụng liều oseltamivir được khuyến cáo điều trị dự phòng ( $75\text{ mg} \times 1\text{ lần/ngày}$  trong tối đa 6 tuần) cũng tương tự về các loại phản ứng bất lợi như đã thấy ở các nghiên cứu điều trị (Bảng 1), cho dù thời gian sử dụng thuốc trong các nghiên cứu dự phòng kéo dài hơn.

**Bảng 1: Phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu điều tra osletamivir trong điều trị và dự phòng cúm ở người lớn và thanh thiếu niên hoặc thông qua giám sát sau khi lưu hành**

| Phân loại cơ quan hệ thống    | Phản ứng bất lợi theo tần suất |                                                                                 |                                 |                                                                                                           |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Rất hay gặp                    | Hay gặp                                                                         | Ít gặp                          | Hiếm gặp                                                                                                  |
| Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng  |                                | Viêm phế quản, herpes, viêm mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm xoang |                                 |                                                                                                           |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết |                                |                                                                                 |                                 | Giảm tiểu cầu                                                                                             |
| Rối loạn hệ thống miễn dịch   |                                |                                                                                 | Phản ứng quá mẫn                | Phản ứng phản vệ, sốc phản vệ                                                                             |
| Rối loạn tâm thần             |                                |                                                                                 |                                 | Kích động, hành vi bất thường, lo lắng, nhầm lẫn, ảo tưởng, mê sảng, ảo giác, ác mộng, tự gây thương tích |
| Rối loạn hệ thần kinh         | Đau đầu                        | Mất ngủ                                                                         | Thay đổi mức độ ý thức, co giật |                                                                                                           |
| Rối loạn mắt                  |                                |                                                                                 |                                 | Rối loạn thị giác                                                                                         |
| Rối loạn tim                  |                                |                                                                                 | Rối loạn nhịp tim               |                                                                                                           |

|                                          |          |                                               |                                          |                                                                                   |
|------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất |          | Ho, đau họng, chảy nước mũi                   |                                          |                                                                                   |
| Rối loạn tiêu hóa                        | Buồn nôn | Nôn, đau bụng (đau bụng trên), chứng khó tiêu |                                          | Xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng xuất huyết                                    |
| Rối loạn gan mật                         |          |                                               | Men gan cao                              | Viêm gan ác tính, suy gan, viêm gan                                               |
| Rối loạn da và mô dưới da                |          |                                               | Bệnh chàm, viêm da, phát ban, nổi mề đay | Phù nề mạch máu, đa dạng erythema, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì độc |
| Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc  |          | Đau, chóng mặt, mệt mỏi, sốt, đau chân tay    |                                          |                                                                                   |

Điều trị và phòng ngừa cúm ở trẻ em:

Tổng cộng có 1473 trẻ em (bao gồm cả trẻ em khỏe mạnh từ 1-12 tuổi và trẻ em hen suyễn từ 6-12 tuổi) đã tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng về oseltamivir để điều trị cúm. Trong đó, 851 trẻ được điều trị bằng hỗn dịch oseltamivir. Tổng cộng 158 trẻ em đã nhận được liều khuyến cáo của oseltamivir mỗi ngày một lần trong một nghiên cứu dự phòng sau phơi nhiễm ở các hộ gia đình (n = 99), nghiên cứu dự phòng theo mùa cho trẻ em 6 tuần (n = 49) và nghiên cứu dự phòng theo mùa cho trẻ em 12 tuần trong các đối tượng suy giảm miễn dịch (n = 10).

**Bảng 2: các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu điều tra oseltamivir trong điều trị và phòng ngừa cúm ở trẻ em (liều dựa trên tuổi/cân nặng [30 – 75 mg/ngày])**

| Phân loại cơ quan hệ thống               | Phản ứng bất lợi theo tần suất |                                                         |                                            |          |
|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|
|                                          | Rất hay gặp                    | Hay gặp                                                 | Ít gặp                                     | Hiếm gặp |
| Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng             |                                | Viêm tai giữa                                           |                                            |          |
| Rối loạn hệ thần kinh                    |                                | Đau đầu                                                 |                                            |          |
| Rối loạn mắt                             |                                | Viêm kết mạc (bao gồm mắt đỏ, chảy nước mắt và đau mắt) |                                            |          |
| Rối loạn tai và tai trong                |                                | Đau tai                                                 | Rối loạn màng nhĩ                          |          |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất | Ho, nghẹt mũi                  | Chảy nước mũi                                           |                                            |          |
| Rối loạn tiêu hóa                        | Buồn nôn                       | Nôn, đau bụng (đau bụng trên), chứng khó tiêu           |                                            |          |
| Rối loạn da và mô dưới da                |                                |                                                         | Viêm da (bao gồm dị ứng và viêm da dị ứng) |          |

Mô tả các phản ứng bất lợi

Rối loạn tâm thần và rối loạn hệ thần kinh

Cúm có thể liên quan đến một loạt các triệu chứng thần kinh và hành vi, bao gồm ảo giác, mê sảng và hành vi bất thường, trong một số trường hợp có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng. Những sự kiện này có thể xảy ra trong viêm não hoặc bệnh não nhưng cũng có thể xảy ra mà không có bệnh nặng rõ ràng.

Ở những bệnh nhân bị cúm đang dùng oseltamivir, đã có báo cáo đưa ra về co giật và mê sảng (bao gồm các triệu chứng như thay đổi mức độ ý thức, nhầm lẫn, hành vi bất thường, ảo giác, kích động, lo lắng, ác mộng), trong một số ít trường hợp trong tự gây thương tích hoặc kết quả gây tử vong, chủ yếu xuất hiện trên bệnh nhân

nhì, thanh thiếu niên và thường khởi phát đột ngột và mất nhanh chóng. Hiện vẫn chưa được biết rõ vai trò của oseltamivir đối với các biến cố này. Những tác dụng trên tâm thần kinh này cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị bệnh cúm mà không dùng oseltamivir.

#### *Rối loạn đường mật*

Rối loạn hệ thống gan mật, bao gồm viêm gan và men gan cao ở những bệnh nhân mắc bệnh giống cúm. Những trường hợp này bao gồm viêm gan/suy gan ác tính gây tử vong.

#### **Các đối tượng đặc biệt khác**

##### *Các dữ liệu ở trẻ dưới 1 tuổi*

Trong hai nghiên cứu về các đặc tính dược động học, dược lực học và dữ liệu an toàn trong điều trị oseltamivir ở 135 trẻ em dưới một tuổi bị nhiễm cúm, các thông tin về tính an toàn tương tự giữa các nhóm tuổi với các tác dụng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là tiêu chảy, nôn mửa và hăm tã. Đã có đủ dữ liệu cho trẻ sơ sinh dưới 36 tuần tuổi.

Thông tin về tính an toàn hiện có về oseltamivir được dùng để điều trị cúm cho trẻ em dưới 1 tuổi từ các thử nghiệm quan sát tiền cứu và hồi cứu (bao gồm hơn 2400 trẻ em ở lứa tuổi này), nghiên cứu số liệu dịch tễ học và các báo cáo sau khi lưu hành thuốc gợi ý rằng các thông tin về tính an toàn ở trẻ dưới 1 tuổi là tương tự như các thông tin an toàn đối với trẻ trên 1 tuổi.

##### *Người già và bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và/hoặc bệnh hô hấp mãn tính*

Các nghiên cứu điều trị cúm được thực hiện trên người lớn/thanh thiếu niên khỏe mạnh và bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh (bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến chứng liên quan đến cúm, ví dụ như người già và bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc hô hấp mãn tính). Nói chung, dữ liệu an toàn ở bệnh nhân có nguy cơ rủi ro là tương tự với người lớn/thanh thiếu niên khỏe mạnh.

##### *Bệnh nhân suy giảm miễn dịch*

Trong một nghiên cứu mù đôi để điều trị cúm, tổng cộng 199 bệnh nhân suy giảm miễn dịch ở người trưởng thành (có thể đánh giá an toàn) đã được chọn ngẫu nhiên để dùng oseltamivir trong 10 ngày: 98 bệnh nhân nhận được liều tiêu chuẩn (75 mg hai lần mỗi ngày) và 101 bệnh nhân nhận được gấp đôi liều (150 mg hai lần mỗi ngày). Hồ sơ an toàn của oseltamivir được quan sát trong nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu lâm sàng trước đây, trong đó oseltamivir được dùng để điều trị cúm ở bệnh nhân không suy giảm miễn dịch. Tỷ lệ bệnh nhân báo cáo tác dụng phụ thấp hơn ở nhóm liều tiêu chuẩn so với nhóm liều gấp đôi (49,0% so với 59,4%).

Trong một nghiên cứu điều trị dự phòng kéo dài 12 tuần ở 475 bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm 18 trẻ từ 1 đến 12 tuổi trở lên, hồ sơ an toàn ở 238 bệnh nhân sử dụng oseltamivir phù hợp với nghiên cứu lâm sàng của flukare.

##### *Trẻ bị mắc hen phế quản*

Nhìn chung, hồ sơ về phản ứng bất lợi ở trẻ em bị mắc hen phế quản là tương tự với trẻ em khỏe mạnh khác.

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Các báo cáo về tình trạng quá liều khi dùng oseltamivir đã được thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng và trong suốt quá trình lưu hành. Trong phần lớn các trường hợp quá liều, không có tác dụng bất lợi nào được báo cáo.

Các biến cố bất lợi đã được báo cáo do dùng quá liều tương tự như việc sử dụng oseltamivir trong điều trị bình thường, được mô tả trong phần các tác dụng bất lợi.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

#### **Trẻ em**

Quá liều đã được báo cáo thường xuyên cho trẻ em hơn người lớn và thanh thiếu niên. Cần thận trọng khi chuẩn bị hỗn dịch uống oseltamivir và khi dùng oseltamivir cho trẻ em.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm được lý:** Thuốc kháng virus dùng toàn thân, thuốc ức chế neuraminidase.

**Mã ATC:** J05AH02

Oseltamivir phosphate là tiền chất của oseltamivir carboxylate, một chất ức chế chọn lọc và có hiệu quả men neuraminidase của virus cúm. Men này có vai trò quan trọng trong việc vừa giúp virus xâm nhập vào những tế bào lành, vừa giúp cho việc giải phóng các phần virus mới được tạo thành từ các tế bào bị nhiễm, và do đó làm lan nhanh quá trình nhiễm virus.

Oseltamivir carboxylate ức chế in vitro neuraminidase cúm A và B. Oseltamivir dùng đường uống có tác dụng ức chế sự nhân lên của virus cúm A và B và khả năng gây bệnh in vivo trên mô hình động vật nhiễm cúm ở phổi nhiễm kháng virus tương tự như ở người với 75 mg hai lần mỗi ngày.

Hoạt tính kháng virus của oseltamivir được nghiên cứu trên các tình nguyện viên khỏe mạnh.

Giá trị IC<sub>50</sub> của enzym neuraminidase đối với oseltamivir cho cúm A được phân lập lâm sàng dao động từ 0,1 nM đến 1,3 nM và đối với cúm B là 2,6 nM. Giá trị IC<sub>50</sub> cao hơn đối với cúm B, lên đến trung bình là 8,5 nM, đã được quan sát trong các nghiên cứu được công bố.

### Các nghiên cứu lâm sàng

#### *Điều trị nhiễm cúm*

Chỉ định này dựa trên các nghiên cứu lâm sàng về cúm xuất hiện tự nhiên trong đó chủ yếu là nhiễm cúm A.

Oseltamivir chỉ có hiệu quả đối với các bệnh do virus cúm gây ra. Do đó, các phân tích thống kê chỉ được trình bày cho các đối tượng bị nhiễm cúm. Trong nhóm nghiên cứu điều trị gộp, bao gồm cả đối tượng dương tính và âm tính với cúm (ITT), hiệu quả chính đã giảm tỷ lệ thuận với số người âm tính với cúm. Trong dân số được điều trị, nhiễm cúm được xác nhận là 67% (khoảng 46% đến 74%). Trong đối tượng người cao tuổi, 64% dương tính với cúm và trong những người mắc bệnh tim mạch và/hoặc bệnh hô hấp mãn tính, 62% dương tính với cúm. Trong tất cả các nghiên cứu điều trị pha III, bệnh nhân chỉ được chọn trong giai đoạn cúm đang lưu hành trong cộng đồng địa phương.

*Người lớn và thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên:* Bệnh nhân đủ điều kiện nếu họ báo cáo trong vòng 36 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng, bị sốt trên 37,8 °C, kèm theo ít nhất một triệu chứng hô hấp (ho, triệu chứng mũi hoặc đau họng) và ít nhất là một triệu chứng toàn thân (đau cơ, ớn lạnh/đổ mồ hôi, khó chịu, mệt mỏi hoặc đau đầu). Trong một phân tích tổng hợp ở tất cả người lớn và thanh thiếu niên dương tính với cúm (N = 2,413) được nhận nghiên cứu điều trị, oseltamivir 75 mg × 2 lần/ngày × 5 ngày làm giảm thời gian trung bình của bệnh cúm khoảng 1 ngày từ 5,2 ngày (95% CI 4,9 - 5,5 ngày) trong nhóm giả được đến 4,2 ngày (95% CI 4,0 - 4,4 ngày; p ≤ 0,0001).

Tỷ lệ các đối tượng đã phát triển các biến chứng đường hô hấp dưới (chủ yếu là viêm phế quản) được điều trị bằng kháng sinh đã giảm từ 12,7% (135/1.063) trong nhóm giả được xuống còn 8,6% (116/1.350) trong nhóm điều trị bằng oseltamivir (p = 0,0012).

*Điều trị cúm ở những người có nguy cơ cao:* Thời gian mắc bệnh cúm trung bình ở những người cao tuổi (≥ 65 tuổi) và ở những đối tượng mắc bệnh tim mạch và/hoặc bệnh hô hấp mãn tính khi dùng oseltamivir 75 mg hai lần mỗi ngày trong 5 ngày không đáng kể. Tổng thời gian sốt đã giảm một ngày trong các nhóm được điều trị bằng oseltamivir. Ở người già dương tính với cúm, oseltamivir làm giảm đáng kể tỷ lệ biến chứng đường hô hấp dưới (chủ yếu là viêm phế quản) được điều trị bằng kháng sinh từ 19% (52/268) trong nhóm giả được xuống còn 12% (29/250) trong nhóm điều trị oseltamivir (p = 0,0156).

Ở những bệnh nhân dương tính với cúm mắc bệnh tim và/hoặc bệnh hô hấp mãn tính, tỷ lệ kết hợp của biến chứng đường hô hấp dưới (chủ yếu là viêm phế quản) được điều trị bằng kháng sinh là 17% (22/133) trong nhóm giả được và 14% (16/118) trong nhóm được điều trị bằng oseltamivir (p = 0,5976).

*Điều trị cúm ở phụ nữ mang thai:* Không có nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát nào được thực hiện về việc sử dụng oseltamivir ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, có bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát sau khi lưu hành và hồi cứu cho thấy lợi ích của việc dùng thuốc ở nhóm bệnh nhân này về mặt tỷ lệ mắc/tử vong là thấp hơn. Kết quả từ các phân tích dược động học cho thấy mức độ phơi nhiễm với chất chuyển hóa hoạt động thấp hơn, tuy nhiên không nên điều chỉnh liều cho phụ nữ mang thai trong điều trị hoặc dự phòng cúm.

*Điều trị cúm ở trẻ em:* Trong một nghiên cứu ở trẻ em khỏe mạnh (65% dương tính với cúm) từ 1 đến 12 tuổi (tuổi trung bình 5,3 tuổi) bị sốt (≥ 37,8 °C) đi kèm với ho hoặc sổ mũi, 67% bệnh nhân mắc cúm thuộc cúm A và 33% thuộc cúm B. Điều trị oseltamivir trong vòng 48 giờ kể từ khi xuất hiện các triệu chứng làm giảm đáng kể thời gian điều trị (nhận biết bằng tình trạng sức khỏe trở lại bình thường và giảm sốt, ho, sổ mũi) xuống 1,5 ngày (95% CI 0,6 - 2,2 ngày; p < 0,0001) so với giả được. Oseltamivir giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm tai giữa cấp tính từ 26,5% (53/200) ở nhóm giả được xuống 16% (29/183) ở trẻ em được điều trị bằng oseltamivir (p = 0,013).

Một nghiên cứu khác đã được hoàn thành ở 334 trẻ em hen suyễn từ 6 đến 12 tuổi, trong đó 53,6% dương tính với cúm. Trong nhóm được điều trị bằng oseltamivir, thời gian mắc bệnh trung bình không đáng kể. Đến ngày thứ 6 (ngày điều trị cuối cùng) FEV<sub>1</sub> đã tăng 10,8% ở nhóm được điều trị bằng oseltamivir so với 4,7% ở nhóm giả được (p = 0,0148).

Chỉ định ở trẻ dưới 1 tuổi dựa trên phép ngoại suy dữ liệu hiệu quả từ trẻ lớn hơn và liều lượng được khuyến nghị dựa trên dữ liệu mô hình dược động học.

*Điều trị nhiễm cúm B:* Nhìn chung, 15% dân số dương tính với cúm bị nhiễm cúm B, tỷ lệ dao động từ 1 đến 33% trong các nghiên cứu riêng lẻ. Thời gian mắc bệnh trung bình ở các đối tượng nhiễm cúm B không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị trong các nghiên cứu riêng lẻ. Dữ liệu từ 504 đối tượng nhiễm cúm B được tập hợp trên tất cả các nghiên cứu để phân tích. Oseltamivir giảm thời gian giảm tất cả các triệu chứng xuống 0,7 ngày (95% CI 0,1 - 1,6 ngày; p = 0,022) và thời gian sốt (≥ 37,8°C), ho và sổ mũi xuống một ngày (95% CI 0,4 - 1,7 ngày; p < 0,001) so với giả được.

**Điều trị cúm ở người lớn bị suy giảm miễn dịch:** Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi để đánh giá sự an toàn và đặc trưng cho tác dụng của oseltamivir đối với sự phát triển của virus cúm kháng thuốc được thực hiện trên 151 bệnh nhân trưởng thành suy giảm miễn dịch nhiễm cúm. Nghiên cứu bao gồm bệnh nhân ghép tạng [SOT], bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT], bệnh nhân nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4+ < 500 tế bào/mm<sup>3</sup> bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch toàn thân và những người mắc bệnh ác tính về huyết học. Những bệnh nhân này được chọn ngẫu nhiên để điều trị, trong vòng 96 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng, với liều tiêu chuẩn (73 bệnh nhân) hoặc liều gấp đôi (78 bệnh nhân) oseltamivir, trong thời gian 10 ngày.

Thời gian trung bình để giảm các triệu chứng (TTRS) là tương tự giữa nhóm liều chuẩn (103 giờ [90% CI 75,4-110,0]) và nhóm liều gấp đôi (104 giờ [90% CI 65,8-131,0]). Tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm trùng thứ phát ở nhóm liều tiêu chuẩn và nhóm liều gấp đôi là tương đương (8,2% so với 5,1%).

**Dự phòng cúm:** Hiệu quả của oseltamivir trong việc ngăn ngừa bệnh cúm xảy ra tự nhiên đã được chứng minh trong một nghiên cứu dự phòng sau phơi nhiễm ở các hộ gia đình và hai nghiên cứu phòng chống theo mùa. Thông số đánh giá hiệu quả cho tất cả các nghiên cứu này là tỷ lệ mắc cúm được xác nhận trong phòng thí nghiệm. Độc lực của dịch cúm là không thể dự đoán và thay đổi trong một khu vực và từ mùa này sang mùa khác. Do đó, số lượng người cần điều trị (NNT) để ngăn ngừa cúm là khác nhau.

**Dự phòng sau phơi nhiễm:** Trong một nghiên cứu ở những người tiếp xúc (12,6% đã được tiêm phòng cúm) với người nhiễm cúm, oseltamivir được dùng 75 mg mỗi ngày một lần trong vòng 2 ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng và kéo dài trong bảy ngày. 163 trên tổng số 377 trường hợp xác nhận bị nhiễm cúm. Oseltamivir làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm ở những người tiếp xúc với người nhiễm cúm, từ 24/200 (12%) trong nhóm giả được xuống còn 2/205 (1%) trong nhóm oseltamivir (giảm 92% [95% CI 6 - 16; p ≤ 0,0001]). Con số cần điều trị (NNT) trong các trường hợp tiếp xúc với các trường hợp cúm thực sự là 10 (95% CI 9 - 12) và là 16 (95% CI 15 - 19) trong toàn bộ dân số (ITT).

Hiệu quả của oseltamivir trong việc ngăn ngừa bệnh cúm xảy ra tự nhiên đã được chứng minh trong một nghiên cứu dự phòng sau phơi nhiễm ở các hộ gia đình bao gồm người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 1 đến 12 tuổi. Thông số đánh giá hiệu quả của nghiên cứu này là tỷ lệ mắc cúm lâm sàng được xác nhận trong phòng thí nghiệm ở các hộ gia đình. Điều trị dự phòng oseltamivir kéo dài trong 10 ngày. Tỷ lệ mắc cúm lâm sàng được xác nhận trong phòng thí nghiệm ở các hộ gia đình đã giảm từ 20% (27/136) trong nhóm không được phòng ngừa xuống còn 7% (10/135) trong nhóm được phòng ngừa (giảm 62,7% [95% CI 26,0 - 81,2; p = 0,0042]). Trong các hộ gia đình có trường hợp nhiễm cúm, tỷ lệ mắc cúm giảm từ 26% (23/89) trong nhóm không được phòng ngừa xuống còn 11% (9/84) trong nhóm được phòng ngừa (giảm 58,5% [CI 95% 15,6 - 79,6; p = 0,0114]).

Theo phân tích ở nhóm trẻ em từ 1 - 12 tuổi, tỷ lệ mắc cúm lâm sàng được xác nhận trong phòng thí nghiệm ở trẻ em đã giảm đáng kể từ 19% (21/111) trong nhóm không được phòng ngừa xuống còn 7% (7/104) ở nhóm phòng ngừa tiếp nhận (giảm 64,4% [95% CI 15,8 - 85,0; p = 0,0188]). Trong số những trẻ chưa bị nhiễm virus ở thời điểm ban đầu, tỷ lệ mắc cúm lâm sàng được xác nhận trong phòng thí nghiệm đã giảm từ 21% (15/70) trong nhóm không được phòng ngừa xuống còn 4% (2/47) trong nhóm được điều trị dự phòng (80,1 % giảm [95% CI 22,0 - 94,9; p = 0,0206]). NNT cho tổng số trẻ em là 9 (95% CI 7 - 24) trong toàn bộ dân số (ITT) và 8 (95% CI 6, giới hạn trên không thể ước tính) trong các trẻ em tiếp xúc với người bệnh (ITTII).

**Dự phòng cúm sau phơi nhiễm ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi trong dịch:** chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở trẻ 0 - 12 tháng tuổi.

**Phòng ngừa dịch cúm trong cộng đồng:** Trong một phân tích tổng hợp của hai nghiên cứu được thực hiện trên những người trưởng thành khỏe mạnh không được tiêm chủng, oseltamivir 75 mg mỗi ngày một lần trong 6 tuần làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm lâm sàng từ 25/519 (4,8%) trong nhóm giả được đến 6/520 (1,2%) trong nhóm oseltamivir (giảm 76% [95% CI 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) khi dịch cúm cộng đồng bùng phát. NNT trong nghiên cứu này là 28 (95% CI 24 - 50).

Một nghiên cứu ở người cao tuổi trong các viện dưỡng lão, trong đó 80% người tham gia được tiêm vaccin trong thời điểm nghiên cứu, oseltamivir 75 mg mỗi ngày một lần trong 6 tuần giúp giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm lâm sàng, từ 12/272 (4,4%) trong nhóm giả được xuống 1/276 (0,4%) trong nhóm oseltamivir (giảm 92% [95% CI 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). NNT trong nghiên cứu này là 25 (95% CI 23 - 62).

**Dự phòng cúm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:** Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả được được thực hiện để điều trị dự phòng cúm theo mùa ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm 18 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi (39 bệnh nhân ghép tạng [195 giả được; 193 oseltamivir], 87 bệnh nhân cấy ghép [43 giả được; 44 oseltamivir], không có bệnh nhân mắc các tình trạng ức chế miễn dịch khác). Thông số đánh giá là tỷ lệ mắc cúm lâm sàng được xác nhận trong phòng thí nghiệm, xác định bằng nuôi cấy virus và/hoặc tăng gấp 4 lần kháng thể HAI. Tỷ lệ mắc cúm lâm sàng được xác nhận trong phòng thí nghiệm là 2,9% (7/238) trong nhóm giả được và 2,1% (5/237) trong nhóm oseltamivir (95% CI: 2,3 - 4,1%; p = 0,772).

Các nghiên cứu cụ thể đã không được thực hiện để đánh giá việc giảm nguy cơ biến chứng.

### *Kháng Oseltamivir*

**Nghiên cứu lâm sàng:** Nguy cơ xuất hiện virus cúm với mức độ nhạy cảm giảm hoặc kháng trực tiếp với oseltamivir đã được kiểm tra trong các nghiên cứu lâm sàng. Virus kháng oseltamivir trong quá trình điều trị thường gặp ở trẻ em hơn người lớn, từ dưới 1% ở người lớn đến 18% ở trẻ dưới 1 tuổi. Trẻ em được phát hiện mang virus kháng oseltamivir nói chung đã loại bỏ virus này trong một thời gian dài so với các đối tượng nhiễm virus nhạy cảm. Tuy nhiên, tình trạng kháng oseltamivir không ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và không gây ra các triệu chứng cúm kéo dài.

Tỷ lệ kháng oseltamivir cao hơn đã được ghi nhận ở những bệnh nhân trưởng thành bị suy giảm miễn dịch điều trị với liều tiêu chuẩn hoặc gấp đôi liều oseltamivir trong thời gian 10 ngày [14,9% (10/67) ở nhóm liều chuẩn và 2,8% (2/71) ở nhóm liều chuẩn nhóm liều gấp đôi], so với dữ liệu từ các nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành khỏe mạnh được điều trị bằng oseltamivir. Phần lớn bệnh nhân phát triển đề kháng là người nhận ghép tạng (8/10 bệnh nhân trong nhóm liều tiêu chuẩn và 2/2 bệnh nhân trong nhóm liều gấp đôi). Hầu hết các bệnh nhân bị nhiễm virus kháng oseltamivir đều bị nhiễm cúm loại A và bị rụng siêu vi kéo dài.

#### **Tỷ lệ kháng oseltamivir trong nghiên cứu lâm sàng**

| Nhóm bệnh nhân                | Bệnh nhân mang virus có đột biến đề kháng |                        |
|-------------------------------|-------------------------------------------|------------------------|
|                               | Kiểu hình*                                | Kiểu hình và kiểu gen* |
| Người lớn và thanh thiếu niên | 0,88% (21/2377)                           | 1,12% (27/2391)        |
| Trẻ em (1 – 12 tuổi)          | 3,89% (66/1698)                           | 4,24% (72/1698)        |
| Trẻ sơ sinh (dưới 1 tuổi)     | 18,31% (13/71)                            | 18,31% (13/71)         |

\* Kiểu gen đầy đủ không được thực hiện trong tất cả các nghiên cứu.

### *Dự phòng cúm*

Không có bằng chứng cho thấy sự xuất hiện của kháng thuốc liên quan đến việc sử dụng oseltamivir trong các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành sau phơi nhiễm (7 ngày), sau phơi nhiễm trong các nhóm hộ gia đình (10 ngày) và dự phòng cúm theo mùa (42 ngày) ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Không có kháng thuốc được quan sát trong một nghiên cứu dự phòng 12 tuần ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

**Dữ liệu lâm sàng và giám sát:** Các đột biến tự nhiên liên quan đến giảm nhạy cảm với oseltamivir in vitro đã được phát hiện ở virus cúm A và B phân lập từ bệnh nhân không dùng oseltamivir. Các chủng kháng thuốc được lựa chọn trong quá trình điều trị oseltamivir đã được phân lập từ cả bệnh nhân suy giảm miễn dịch và suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch và trẻ nhỏ có nguy cơ cao phát triển virus kháng oseltamivir trong quá trình điều trị.

Các virus kháng oseltamivir phân lập từ những bệnh nhân được điều trị bằng oseltamivir và các chủng virus cúm trong phòng thí nghiệm kháng oseltamivir đã được tìm thấy có chứa đột biến ở N1 và N2 neuraminidase. Kể từ năm 2007, tình trạng kháng thuốc xảy ra tự nhiên liên quan đến đột biến H275Y ở các chủng cúm theo mùa đã được phát hiện lẻ tẻ. Tính miễn cảm với oseltamivir và sự phổ biến của các loại virus này dường như thay đổi theo mùa và theo địa lý. Năm 2008, H275Y đã được tìm thấy ở trên 99% các chủng cúm cúm lưu hành ở châu Âu. Cúm H1N1 2009 gần như nhạy cảm với oseltamivir, chỉ có các báo cáo về tình trạng kháng thuốc lẻ tẻ liên quan đến cả hai chế độ điều trị và điều trị dự phòng.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**Hấp thu:** Oseltamivir được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa sau khi uống oseltamivir phosphate (tiền thuốc) và một phần lớn thuốc được chuyển hóa thành chất có hoạt tính (oseltamivir carboxylate), chủ yếu nhờ men esterase ở gan. Có ít nhất 75% lượng thuốc vào được tuần hoàn dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn dùng cùng.

**Phân bố:** Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của oseltamivir carboxylate là khoảng 23 lít ở người, tương đương với thể tích dịch ngoại bào. Vì hoạt động của neuraminidase là ngoại bào, oseltamivir carboxylate phân bố đến tất cả các vị trí lan truyền của virus cúm.

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

**Chuyển hóa:** Một lượng lớn oseltamivir phosphate được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính nhờ men esterase, men này khu trú chủ yếu ở gan. Cả oseltamivir lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính đều không phải là cơ chất hoặc chất ức chế của các đồng dạng cytochrome P450.

**Thải trừ:** Oseltamivir sau khi hấp thu được thải trừ phần lớn bằng cách chuyển thành oseltamivir carboxylate (> 90%). Chất này không bị chuyển hóa tiếp mà bị thải trừ qua nước tiểu. Nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương giảm dần với thời gian bán thải từ 6 đến 10 giờ trong đa số trường hợp. Chất chuyển hóa có hoạt tính được thải trừ toàn bộ qua thận. Độ thanh thải thận (18,8 L/giờ) vượt quá mức lọc cầu thận (7,5

L/giờ) cho thấy thuốc còn được thải trừ tiếp qua ống thận. Dưới 20% liều uống có đánh dấu phóng xạ được thải trừ qua phân.

### **Nhóm đối tượng đặc biệt**

#### **Trẻ em**

**Trẻ dưới 1 tuổi:** Dược động học, dược lực học và an toàn của oseltamivir đã được đánh giá trong hai nghiên cứu nhân mở không kiểm soát bao gồm trẻ em nhiễm cúm dưới một tuổi ( $n = 135$ ). Tốc độ thanh thải của chất chuyển hóa hoạt động điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể giảm dần theo độ tuổi dưới một năm. Dữ liệu hiện có chỉ ra rằng sau liều 3 mg/kg ở trẻ 0 - 12 tháng tuổi cho nồng độ tiền thuốc và chất chuyển hóa có hiệu quả hồ sơ an toàn là tương đương với trẻ lớn tuổi hơn và người lớn sử dụng liều được phê duyệt. Các tác dụng phụ được báo cáo là phù hợp với hồ sơ an toàn đã được thiết lập ở trẻ lớn.

Không có dữ liệu có sẵn cho trẻ dưới 1 tuổi để phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm. Phòng ngừa trong dịch cúm trong cộng đồng chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi.

**Dự phòng cúm sau phơi nhiễm ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi trong đại dịch:** Mô phỏng liều dùng một lần mỗi ngày 3 mg/kg ở trẻ dưới 1 tuổi cho thấy mức độ phơi nhiễm nằm trong cùng phạm vi hoặc cao hơn so với liều dùng 75 mg  $\times$  1 lần/ngày ở người lớn. Phơi nhiễm không vượt quá điều trị cho trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi (3 mg/kg  $\times$  2 lần/ngày) và sẽ dẫn đến tương đương về an toàn. Không có nghiên cứu lâm sàng về điều trị dự phòng ở trẻ được 1 tuổi được thực hiện.

**Trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tuổi trở lên:** Dược động học của oseltamivir đã được đánh giá trong các nghiên cứu dược động học đơn liều ở trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên từ 1 đến 16 tuổi. Dược động học đa liều cũng được nghiên cứu ở một số ít trẻ tham gia vào nghiên cứu hiệu quả lâm sàng. Trẻ nhỏ tuổi có mức độ thải trừ các chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với người lớn, làm cho nồng độ thuốc trở nên thấp hơn nếu xét theo liều được cho tính bằng mg/kg. Liều 2mg/kg oseltamivir carboxylate tương tự với nồng độ đạt được ở người lớn dùng liều đơn 75mg (xấp xỉ 1 mg/kg). Dược động học của oseltamivir ở trẻ em trên 12 tuổi tương tự như ở người lớn.

**Người cao tuổi:** Ở người lớn tuổi (từ 65 – 78 tuổi), nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 25 – 35% so với người trẻ khi dùng cùng một liều oseltamivir. Thời gian bán thải của người cao tuổi tương tự như ở người trẻ. Căn cứ vào nồng độ của thuốc và khả năng dung nạp, không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi khi được điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cúm trừ khi có bằng chứng suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút).

**Suy thận:** Sau khi dùng 100 mg oseltamivir 2 lần/ngày trong thời gian 5 ngày cho những bệnh nhân bị suy thận ở các mức độ khác nhau, người ta thấy nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính tỷ lệ nghịch với sự suy giảm chức năng thận.

**Suy gan:** Các nghiên cứu in vitro đã kết luận rằng việc tiếp xúc với oseltamivir sẽ không tăng đáng kể nồng độ oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính ở bệnh nhân suy gan.

**Phụ nữ mang thai:** Một phân tích dược động học chỉ ra rằng chế độ dùng được mô tả trong phần liều lượng và cách dùng dẫn đến phơi nhiễm thấp hơn với chất chuyển hóa có hoạt tính ở phụ nữ mang thai so với phụ nữ không mang thai. Tuy nhiên, mức phơi nhiễm dự đoán thấp hơn, vẫn ở trên nồng độ chất ức chế (giá trị IC<sub>95</sub>) và ở mức độ điều trị cho một loạt các chủng virus cúm. Ngoài ra, bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát cho thấy lợi ích của chế độ dùng thuốc hiện tại trong nhóm bệnh nhân này. Do đó, không nên điều chỉnh liều cho phụ nữ mang thai trong điều trị hoặc điều trị dự phòng cúm.

**Bệnh nhân suy giảm miễn dịch:** Phân tích dược động học chỉ ra rằng điều trị oseltamivir ở bệnh nhân trưởng thành và trẻ em (< 18 tuổi) suy giảm miễn dịch dẫn đến tăng phơi nhiễm (từ khoảng 5 – 50%) đối với chất chuyển hóa có hoạt tính khi so sánh với bệnh nhân trưởng thành có khả năng đáp ứng miễn dịch với độ thanh thải creatinine như nhau. Do chất chuyển hóa có hoạt tính có phạm vi an toàn rộng, không cần điều chỉnh liều trên nhóm đối tượng này. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân trưởng thành suy giảm miễn dịch bị suy thận, nên điều chỉnh liều như được nêu trong mục liều lượng và cách dùng.

Phân tích dược lực học và dược động học ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch cho thấy không có lợi ích thêm có ý nghĩa nào ở mức độ phơi nhiễm cao hơn đạt được sau khi dùng liều tiêu chuẩn.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 vỉ  $\times$  10 viên.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:** USP.

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

**MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED**

Địa chỉ: Block N-2, Village Theda, Post Office Lodhimajra Tehsil Baddi, Dist. Solan, Himachal Pradesh – 174101, India (Ấn Độ).