

Rx

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FLUVIR

Oseltamivir Phosphate Capsules 75 mg

FLUVIR-45

Oseltamivir Phosphate Capsules 45 mg

FLUVIR-30

Oseltamivir Phosphate Capsules 30 mg



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN : Mỗi viên nang cứng chứa:

FLUVIR (Oseltamivir Phosphate Capsules 75 mg)

Thành phần dược chất: Oseltamivir Phosphate tương đương Oseltamivir 45mg

Thành phần tá dược: tinh bột tiền gelatin, croscarmellose natri, povidone, bột talc, natri stearyl fumarat, nang rỗng số 2 nắp màu vàng, thân màu xám.

FLUVIR- 45 (Oseltamivir Phosphate Capsules 45 mg)

Thành phần dược chất: Oseltamivir Phosphate tương đương Oseltamivir 45mg

Thành phần tá dược: tinh bột tiền gelatin, croscarmellose natri, povidone, bột talc, natri stearyl fumarat, nang cứng số '4' nắp màu xám, thân màu xám, in chữ màu xanh 'H' trên nắp và '32' trên thân.

FLUVIR- 30 (Oseltamivir Phosphate Capsules 30 mg)

Thành phần dược chất: Oseltamivir Phosphate tương đương Oseltamivir 30mg

Thành phần tá dược: tinh bột tiền gelatin, croscarmellose natri, povidone, bột talc, natri stearyl fumarat, Nang rỗng số 4, nắp màu vàng nhạt in H mực màu xanh, thân màu vàng nhạt in '33'.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng

MÔ TẢ:

FLUVIR- Oseltamivir Phosphate Capsules 75 mg

Viên nang cứng số '2' nắp màu vàng nhạt, thân màu xám, in chữ màu xanh 'H' trên nắp và '5' trên thân, bên trong chứa bột màu trắng đến gần như trắng.

FLUVIR- 45 Oseltamivir Phosphate Capsules 45 mg

Viên nang cứng số '4' nắp màu xám, thân màu xám, in chữ màu xanh 'H' trên nắp và '32' trên thân, bên trong chứa bột màu trắng đến gần như trắng.

FLUVIR- 30 Oseltamivir Phosphate Capsules 30 mg

Viên nang cứng số '4' nắp màu vàng nhạt, in chữ 'H' màu xanh và thân màu vàng nhạt in chữ màu xanh '33', bên trong chứa bột màu trắng đến gần như trắng.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị cúm

Oseltamivir được chỉ định ở người lớn và trẻ em, kể cả trẻ sơ sinh đủ tháng có các triệu chứng điển hình của bệnh 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 cúm

- Phòng ngừa sau phơi nhiễm ở những người từ 1 tuổi trở lên sau khi tiếp xúc với một trường hợp cúm được chẩn đoán lâm sàng khi virus cúm đang lưu hành trong cộng đồng.
- Việc sử dụng Oseltamivir để phòng ngừa cúm nên được xác định theo từng trường hợp tùy theo hoàn cảnh và dân số cần bảo vệ. Trong các tình huống đặc biệt (ví dụ: trong trường hợp không phù hợp giữa các chủng vi-rút lưu hành và vắc-xin và tình huống dịch bệnh), việc phòng ngừa theo mùa có thể được xem xét ở những cá nhân từ một tuổi trở lên.
- Oseltamivir được chỉ định để phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi trong khi dịch cúm bùng phát (xem phần Đặc tính dược động học).

Fluvir không thể thay thế cho việc tiêm phòng cúm.

Việc sử dụng thuốc kháng vi-rút để điều trị và phòng ngừa bệnh cúm nên được xác định dựa trên các khuyến cáo chính thức. Các quyết định liên quan đến việc sử dụng oseltamivir để điều trị và dự phòng cúm cần được cân nhắc dựa trên những gì đã biết về đặc điểm của các loại vi-rút cúm đang lưu hành, các thông tin sẵn có về các kiểu nhạy cảm với thuốc cúm cho từng mùa và tác động của bệnh ở các khu vực địa lý và quần thể bệnh nhân khác nhau (xem phần Đặc tính dược động học).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

LIỀU DÙNG

Liều 75 mg có thể được dùng dưới dạng:

- một viên nang 75 mg hoặc
- một viên nang 30 mg cộng với một viên nang 45 mg

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

Điều trị bệnh cúm

Liều khuyến cáo là 75 mg oseltamivir hai lần mỗi ngày trong 5 ngày đối với thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn.

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày* Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 40kg	75 mg hai lần mỗi ngày	75 mg hai lần mỗi ngày

* Thời gian điều trị khuyến cáo ở người lớn và thanh thiếu niên bị suy giảm miễn dịch là 10 ngày. Xem *Các đối tượng đặc biệt, bệnh nhân suy giảm miễn dịch* để biết thêm thông tin. Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày đầu tiên kể từ khi xuất hiện các triệu chứng cúm.

Phòng ngừa cúm sau khi có tiếp xúc với nguồn bệnh

Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm sau khi tiếp xúc gần với nguồn bệnh là 75 mg oseltamivir một lần mỗi ngày trong 10 ngày đối với thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn.

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo trong 10 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 40kg	75 mg một lần mỗi ngày	75 mg một lần mỗi ngày

Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày kể từ khi tiếp xúc với nguồn bệnh.

Phòng ngừa khi có đại dịch cúm trong cộng đồng

Liều khuyến cáo để phòng ngừa bệnh cúm trong đợt bùng phát dịch ở cộng đồng là 75 mg oseltamivir một lần mỗi ngày trong tối đa 6 tuần (hoặc tối đa 12 tuần ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch).

Trẻ em:

Trẻ em từ 1-12 tuổi

Điều trị cúm:

Liều dùng theo cân nặng sau đây được khuyến cáo để điều trị cho trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tuổi trở lên:

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày* Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch
10kg đến 15kg	30 mg hai lần mỗi ngày	30 mg hai lần mỗi ngày
> 15kg đến 23kg	45 mg hai lần mỗi ngày	45 mg hai lần mỗi ngày
> 23kg đến 40kg	60 mg hai lần mỗi ngày	60 mg hai lần mỗi ngày
> 40kg	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 (≥ 1 tuổi) là 10 ngày. Xem *Các đối tượng đặc biệt, bệnh nhân suy giảm miễn dịch* để biết thêm thông tin.

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

Phòng ngừa cúm sau khi có tiếp xúc với nguồn bệnh:

Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm sau khi có tiếp xúc với nguồn bệnh là:

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo trong 10 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch
10kg đến 15kg	30 mg một lần mỗi ngày	30 mg một lần mỗi ngày
> 15kg đến 23kg	45 mg một lần mỗi ngày	45 mg một lần mỗi ngày
> 23kg đến 40kg	60 mg một lần mỗi ngày	60 mg một lần mỗi ngày
> 40kg	75 mg một lần mỗi ngày	75 mg một lần mỗi ngày

Phòng ngừa khi có đại dịch cúm trong cộng đồng:

Phòng ngừa trong dịch cúm chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi

Trẻ sơ sinh từ 0-12 tháng tuổi

Điều trị cúm:

Liều điều trị khuyến cáo cho trẻ sơ sinh 0 - 12 tháng tuổi là 3 mg/kg hai lần mỗi ngày. Điều này dựa trên dữ liệu dược động học và độ an toàn chỉ ra rằng với mức liều tạo ra nồng độ trong huyết tương của tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính được dự đoán là có hiệu quả lâm sàng và hồ sơ an toàn tương đương ở trẻ lớn hơn và người lớn. Liều dùng thuốc sau đây được khuyến cáo để điều trị cho trẻ sơ sinh 0 - 12 tháng tuổi:

Trọng lượng cơ thể*	Liều khuyến cáo trong 5 ngày	Liều khuyến cáo trong 10 ngày ** Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch
3kg	9 mg hai lần mỗi ngày	9 mg hai lần mỗi ngày

4kg	12 mg hai lần mỗi ngày	12 mg hai lần mỗi ngày
5kg	15 mg hai lần mỗi ngày	15 mg hai lần mỗi ngày
6kg	18 mg hai lần mỗi ngày	18 mg hai lần mỗi ngày
7kg	21 mg hai lần mỗi ngày	21 mg hai lần mỗi ngày
8kg	24 mg hai lần mỗi ngày	24 mg hai lần mỗi ngày
9kg	27 mg hai lần mỗi ngày	27 mg hai lần mỗi ngày
10kg	30 mg hai lần mỗi ngày	30 mg hai lần mỗi ngày

* Đối với tất cả bệnh nhân dưới 1 tuổi, nên dùng liều 3 mg/kg để xác định liều lượng bất kể cân nặng của bệnh nhân.

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

** Thời gian khuyến cáo ở trẻ sơ sinh bị suy giảm miễn dịch (0-12 tháng tuổi) là 10 ngày. Xem *Các nhóm đối tượng đặc biệt, bệnh nhân suy giảm miễn dịch* để biết thêm thông tin. Khuyến cáo về liều dùng này không dành cho trẻ sinh non, tức là những trẻ có độ tuổi sau sinh dưới 36 tuần. Không có đủ dữ liệu cho những bệnh nhân này, trong đó có thể cần dùng liều khác nhau do chức năng sinh lý còn non nớt.

Phòng ngừa cúm sau khi có tiếp xúc với nguồn bệnh :

Liều dự phòng được khuyến cáo cho trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi trong đợt bùng phát đại dịch cúm là một nửa liều điều trị hàng ngày. Điều này dựa trên dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tuổi trở lên và người lớn cho thấy rằng liều dự phòng tương đương với một nửa liều điều trị hàng ngày có hiệu quả lâm sàng đối với việc phòng ngừa bệnh cúm. Liều dự phòng sau đây được khuyến cáo cho trẻ sơ sinh 0 - 12 tháng tuổi:

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

Khuyến cáo về liều dùng này không dành cho trẻ sinh non, tức là những trẻ có độ tuổi sau sinh dưới 36 tuần. Không có đủ dữ liệu cho những bệnh nhân này, trong đó có thể cần dùng liều khác nhau do chức năng sinh lý còn non nớt.

Phòng ngừa khi có đại dịch cúm trong cộng đồng

Phòng ngừa trong dịch cúm chưa được nghiên cứu ở trẻ em 0-12 tháng tuổi.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều trong điều trị và phòng ngừa cho những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không có nghiên cứu đã được thực hiện ở bệnh nhân nhi bị rối loạn gan.

Bệnh nhân suy thận

Điều trị cúm: Nên điều chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) bị suy thận vừa hoặc nặng. Liều dùng khuyến cáo được trình bày chi tiết trong bảng dưới đây:

Độ thanh thải	Liều khuyến cáo
> 60 (ml/min)	75 mg hai lần/ngày
> 30 to 60 (ml/min)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) hai lần/ngày

> 10 to 30 (ml/min)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) hai lần/ngày
≤ 10 (ml/min)	Không dùng (không có dữ liệu)
Bệnh nhân chạy thận nhân tạo	30 mg sau mỗi lần chạy thận nhân tạo
Bệnh nhân thâm nhiễm phổi mạn *	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) 1 liều duy nhất

* Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu ở bệnh nhân thâm nhiễm phổi mạn liên tục (CAPD); độ thanh thải của oseltamivir carboxylate dự kiến sẽ cao hơn khi chế độ lọc màng bụng tự động (APD) được sử dụng. Chế độ điều trị có thể được chuyển từ APD sang CAPD nếu được bác sĩ chuyên khoa thận xem là cần thiết.

Phòng ngừa cúm: Nên điều chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (từ 13 đến 17 tuổi) bị suy thận vừa hoặc nặng như chi tiết trong bảng dưới đây.

Độ thanh thải	Liều khuyến dùng
> 60 (ml/min)	75 mg ngày 1 lần
> 30 to 60 (ml/min)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) ngày 1 lần
> 10 to 30 (ml/min)	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) mỗi 2 ngày
≤ 10 (ml/min)	Không dùng (không có dữ liệu)
Bệnh nhân chạy thận nhân tạo	30 mg sau mỗi 2 lần chạy thận nhân tạo
Bệnh nhân thâm nhiễm phổi mạn *	30 mg (hỗn dịch hoặc viên nang) mỗi tuần/ lần

* Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu ở bệnh nhân thâm nhiễm phổi mạn liên tục (CAPD); độ thanh thải của oseltamivir carboxylate dự kiến sẽ cao hơn khi chế độ lọc màng bụng tự động (APD) được sử dụng. Chế độ điều trị có thể được chuyển từ APD sang CAPD nếu được bác sĩ chuyên khoa thận xem là cần thiết.

Không có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em (từ 12 tuổi trở xuống) bị suy thận nên không thể đưa ra bất kỳ khuyến cáo nào về liều dùng.

Người lớn tuổi

Không cần điều chỉnh liều, trừ khi bệnh nhân 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. Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày đầu tiên kể từ khi xuất hiện các triệu chứng cúm

Dự phòng theo mùa: Thời gian điều trị dự phòng theo mùa dài hơn lên đến 12 tuần đã được đánh giá ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

CÁCH DÙNG

Dùng đường uống.

Những bệnh nhân không thể nuốt viên nang có thể dùng dạng bào chế khác phù hợp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Oseltamivir chỉ có hiệu quả đối với bệnh do vi-rút cúm gây ra. Không có bằng chứng về hiệu quả của oseltamivir trong bất kỳ bệnh nào do các tác nhân khác ngoài vi rút cúm gây ra.

Oseltamivir không phải là thuốc thay thế cho việc tiêm phòng cúm. Việc sử dụng Oseltamivir không được ảnh hưởng đến việc tiêm phòng cúm hàng năm. Việc bảo vệ chống lại bệnh cúm chỉ kéo dài khi Oseltamivir được sử dụng. Oseltamivir chỉ nên được sử dụng để điều trị và phòng ngừa cúm khi dữ liệu dịch tễ học đáng tin cậy cho thấy vi-rút cúm đang lưu hành trong cộng đồng.

Tính nhạy cảm của chủng virus cúm đối với oseltamivir có tính biến đổi cao. Do đó bác sỹ nên cập nhật thông tin mới nhất về tính nhạy cảm với oseltamivir của chủng virus đang lưu hành khi quyết định sử dụng oseltamivir hay không.

Tình trạng đồng thời nghiêm trọng

Không có thông tin liên quan đến sự an toàn và hiệu quả của oseltamivir ở những bệnh nhân mắc bất kỳ tình trạng y tế nào đủ nghiêm trọng hoặc không ổn định để được coi là có nguy cơ phải nhập viện.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Hiệu quả của oseltamivir trong điều trị hoặc điều trị 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 mãn tính và / hoặc bệnh hô hấp chưa được thiết lập. Không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng đã được quan sát giữa các nhóm điều trị và giả dược trong nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em

Hiện tại không có dữ liệu cho phép khuyến nghị về liều cho trẻ sinh non (<36 tuần tuổi).

Suy thận nặng

Điều chỉnh liều được khuyến nghị cho cả điều trị và phòng ngừa ở thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn 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 bất kỳ khuyến nghị về liều dùng.

Biến cố trên thần kinh

Các biến cố trên thần kinh – tâm thần đã được báo cáo trong quá trình sử dụng Oseltamivir ở bệnh nhân cúm, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên. Những biến cố này cũng xảy ra ở những bệnh nhân bị cúm mà không dùng oseltamivir. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về những thay đổi hành vi, đồng thời đánh giá cẩn thận lợi ích và rủi ro của việc tiếp tục điều trị đối với từng bệnh nhân.

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

Phụ nữ có thai

Cúm có liên quan đến bất lợi cho thai kỳ và thai nhi, với nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, bao gồm dị tật tim bẩm sinh. Một lượng lớn dữ liệu về mức độ phơi nhiễm oseltamivir của phụ nữ mang thai từ các báo cáo hậu mãi và nghiên cứu quan sát (hơn 1000 kết quả phơi nhiễm trong ba tháng đầu) cho thấy oseltamivir không gây dị tật cũng như độc tính cho thai nhi/trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát, trong khi tổng quan nguy cơ dị tật không tăng lên, thì kết quả về các dị tật tim bẩm sinh nghiêm trọng được chẩn đoán trong vòng 12 tháng sau khi sinh vẫn chưa được kết luận. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ dị tật tim bẩm sinh nghiêm trọng sau khi tiếp xúc với oseltamivir trong ba tháng đầu tiên là 1,76% (7 trẻ trong số 397 trường hợp mang thai), 1,01% ở những thai kỳ không phơi nhiễm so với với quần thể nói chung (tỷ lệ chênh lệch 1,75, khoảng tin cậy 95% 0,51 đến 5,98). Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này là không rõ ràng, vì nghiên cứu còn hạn chế. Ngoài ra, nghiên cứu này quá nhỏ để đánh giá một cách đáng tin cậy từng loại dị tật chính; hơn nữa, không thể so sánh hoàn toàn phụ nữ phơi nhiễm với oseltamivir và phụ nữ không phơi nhiễm, đặc biệt là họ có bị cúm hay không.

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

Việc sử dụng oseltamivir có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết và sau khi xem xét các thông tin về lợi ích và an toàn có sẵn (để biết dữ liệu về lợi ích ở phụ nữ mang thai, vui lòng tham khảo phần **Đặc tính dược lực học** “điều trị cúm ở phụ nữ mang thai”) và khả năng gây bệnh của bệnh cúm lưu hành chủng vi-rút.

Cho con bú

Ở chuột cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hoá có hoạt tính được bài tiết vào trong 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 hoá có hoạt tính của nó đã được tìm thấy trong sữa mẹ, nhưng ở nồng độ thấp, dưới mức đạt được ở liều điều trị cho trẻ sơ sinh. Sau khi cân nhắc thông tin này, tính gây bệnh của chủng vi-rút cúm hiện hành và tình trạng sức khoẻ của bà mẹ cho con bú, có thể xem xét đến việc sử dụng oseltamivir, khi có những lợi ích tiềm năng rõ ràng đối với các bà mẹ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Oseltamivir có thể gây nhức đầu, lẫn lộn, ảo giác, mê sảng. Do đó, bệnh nhân nên được khuyên không lái xe và vận hành máy móc cho đến biết rõ thuốc ảnh hưởng như thế nào.

TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các đặc tính dược động học của oseltamivir, như gắn kết với protein thấp và sự chuyển hóa không phụ thuộc vào CYP450 và hệ thống glucoronidase, cho thấy ít có khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Probenecid

Không cần điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời với probenecid ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Sử dụng đồng thời Probenecid, một chất ức chế mạnh con đường anion hóa trong sự bài tiết ở ống thận, dẫn đến tăng phơi nhiễm 2 lần với chất chuyển hóa có hoạt tính của oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir không có tương tác động học với amoxicillin (có chung đường đào thải), gợi ý rằng tương tác với oseltamivir qua đường này rất yếu.

Sự đào thải ở thận

Các tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng liên quan đến sự cạnh tranh bài tiết ở ống thận khó có thể xảy ra, do giới hạn an toàn đã biết của hầu hết các cơ chất này, đặc tính thải trừ của chất chuyển hóa có hoạt tính (lọc ở cầu thận và sự bài tiết ở ống thận dưới dạng anion) và khả năng bài tiết của những con đường này. Tuy nhiên, cần thận trọng khi kê đơn oseltamivir cho những đối tượng đang sử dụng các thuốc đồng thải trừ giới hạn trị liệu hẹp (như chlorpropamid, methotrexate, phenylbutazon).

Các thông tin bổ sung:

Không có tương tác động học giữa oseltamivir hoặc chất chuyển hóa chủ yếu của nó khi sử dụng đồng thời oseltamivir với paracetamol, acid acetylsalicylic, cimetidine, thuốc kháng acid (magnesi và nhôm hydroxid và calci carbonat), rimantadin hoặc warfarin (ở những đối tượng sử dụng warfarin ổn định và không bị cúm).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Hồ sơ an toàn tổng thể của oseltamivir dựa trên dữ liệu từ 6049 bệnh nhân người lớn/thanh thiếu niên và 1473 bệnh nhi được điều trị bằng oseltamivir hoặc giả dược đối với bệnh cúm, và trên dữ liệu từ 3990 bệnh nhân người lớn/thanh thiếu niên và 253 bệnh nhi dùng oseltamivir hoặc giả dược/không điều trị để dự phòng cúm trong các thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, 245 bệnh nhân suy giảm miễn dịch (bao gồm 7 thanh thiếu niên và 39 trẻ em) đã dùng oseltamivir để điều trị cúm và 475 bệnh nhân suy giảm miễn dịch (bao gồm 18 trẻ em, trong số 10 trẻ oseltamivir và 8 giả dược này) đã nhận oseltamivir hoặc giả dược để dự phòng cúm.

Ở người lớn/thanh thiếu niên, các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là buồn nôn và nôn trong các nghiên cứu điều trị cúm và buồn nôn trong các nghiên cứu phòng ngừa cúm. Phần lớn các tác dụng không mong muốn này đã được báo cáo trong một lần duy nhất vào ngày điều trị đầu tiên hoặc thứ hai và tự khỏi trong vòng 1-2 ngày. Ở trẻ em, tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất là nôn mửa. Ở phần lớn bệnh nhân, các tác dụng không mong muốn này không dẫn đến việc ngưng dùng oseltamivir.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau đây hiếm khi được báo cáo kể từ khi oseltamivir được bán trên thị trường: Phản ứng phản vệ và phản ứng phản vệ, rối loạn gan (viêm gan tối cấp, rối loạn chức năng gan và vàng da), phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, xuất huyết tiêu hóa và rối loạn tâm thần kinh

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn.

Các tác dụng không mong muốn liệt kê trong bảng sa được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/10000$) và rất hiếm gặp ($> 1/10000$).

Điều trị và phòng ngừa cúm ở người và thiếu niên

Các nghiên cứu điều trị và phòng ngừa ở người lớn/ thiếu niên, các tác dụng không mong muốn xuất hiện thường gặp nhất ở liều khuyến cáo (75mg 2 lần/ngày trong 5 ngày để điều trị và 75mg 1 lần/ ngày đến 6 tuần để phòng ngừa cúm) được thể hiện trong bảng dưới:

Tính an toàn được báo cáo ở các đối tượng dùng liều oseltamivir khuyến cáo để dự phòng (75mg 1 lần mỗi ngày đến 6 tuần) có tính chất tương tự như được ghi nhận trong các nghiên cứu điều trị, mặc dù thời gian sử dụng dài hơn trong nghiên cứu dự phòng cúm.

Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu sử dụng oseltamivir phosphate để điều trị và phòng ngừa cúm ở người lớn và thiếu niên hoặc các nghiên cứu sau khi thuốc lưu hành.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn phân loại theo tần suất			
	Rất thường gặp	thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng		Viêm phế quản, nhiễm Herpes simplex, Viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang		
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết				Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn	Phản ứng phản vệ, phản ứng giống phản vệ.
Rối loạn giống tâm thần				Bồn chồn, hành vi bất thường, lo âu, lẫn lộn, hoang tưởng, mê sảng, ảo giác, ác mộng, tự làm tổn thương bản thân.
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	Mất ngủ	Thay đổi ý thức, co giật	
Rối loạn mắt				Rối loạn thị giác
Rối loạn tim			Loạn nhịp tim	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho, đau họng, sổ mũi		
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Nôn Đau bụng (bao gồm đau bụng trên), Chứng khó tiêu		Xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng xuất huyết.
Rối loạn gan mật			Tăng enzym gan	Viêm gan ác tính, suy gan, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da			Chàm, viêm da, phát ban, mày đay	Phù mạch, hồng ban đa dạng, hội chứng steven-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc
Các rối loạn toàn		Đau		

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

Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng oseltamivir để điều trị và phòng ngừa cúm ở trẻ em.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn phân loại theo tần suất			
	Rất thường gặp	thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Viêm tai giữa		
Rối loạn hệ thần kinh		Nhức đầu		
Rối loạn mắt		Viêm kết mạc (bao gồm mắt đỏ, chảy nước mắt và đau mắt)		
Rối loạn tai và mê đạo		Đau tai	Rối loạn màng nhĩ	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho, nghẹt mũi	Sổ mũi		
Rối loạn tiêu hóa	nôn	đau bụng (bao gồm đau bụng trên), khó tiêu, buồn nôn.		
Rối loạn da và mô dưới da			Viêm da (bao gồm dị ứng và viêm da cơ địa)	

Một số tác dụng không mong muốn được chọn lọc

Rối loạn tâm thần và rối loạn thần kinh:

Cúm có thể liên quan đến nhiều triệu chứng về thần kinh và hành vi bao gồm các biến cố như ảo giác, mê sảng và hành vi bất thường, trong một số trường hợp dẫn đến tử vong. Các biến cố này có thể xuất hiện khi có viêm não hoặc bệnh não nhưng cũng có thể xuất hiện mà không có bệnh trầm trọng nào rõ rệt.

Ở những bệnh nhân bị cúm được nhận oseltamivir phosphat, đã có nhưng báo cáo về co giật và mê sảng (bao gồm các triệu chứng về thay đổi ý thức, lẫn lộn, hành vi bất thường, hoang tưởng, ảo giác, bồn chồn, lo lắng, ác mộng), một số ít trường hợp dẫn đến tự làm tổn thương bản thân hoặc tử vong. Các biến cố này được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhi, thiếu niên và thường xuất hiện

đột ngột và phục hồi nhanh chóng. Hiện vẫn chưa biết rõ được vai trò của oseltamivir đối với các biến cố này. Những tác dụng trên thần kinh này cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị bệnh cúm mà không dùng thuốc.

Rối loạn gan mật:

Rối loạn hệ thống gan mật, bao gồm viêm gan và gia tăng enzyme gan ở những bệnh nhân giống cúm. Các trường hợp này bao gồm viêm gan ác tính/ suy gan gây tử vong.

Các quần thể đặc biệt khác

Trẻ em (trẻ sơ sinh dưới một tuổi)

Trong hai nghiên cứu để mô tả đặc tính dược động học, dược lực học và hồ sơ an toàn của liệu pháp oseltamivir ở 135 trẻ em dưới một tuổi bị nhiễm cúm, hồ sơ an toàn tương tự giữa các nhóm tuổi với các biểu hiện nôn mửa, tiêu chảy và hăm tã là những tác dụng phụ được báo cáo thường xuyên nhất. Không có đủ dữ liệu cho trẻ sơ sinh có tuổi sau sinh dưới 36 tuần.

Thông tin an toàn hiện có về oseltamivir dùng để điều trị cúm ở trẻ nhỏ dưới một tuổi từ các nghiên cứu quan sát tiền cứu và hồi cứu (bao gồm hơn 2.400 trẻ ở độ tuổi đó), nghiên cứu cơ sở dữ liệu dịch tễ học và các báo cáo sau khi lưu hành trên thị trường cho thấy thông tin an toàn ở trẻ sơ sinh dưới một tuổi tương tự như thông tin an toàn đã biết của trẻ em từ một tuổi trở lên.

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

Đối tượng được đưa vào các nghiên cứu điều trị cúm bao gồm những người trưởng thành/thanh thiếu niên khỏe mạnh và những bệnh nhân “có nguy cơ” (những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các biến chứng liên quan đến cúm, ví dụ như người lớn tuổi và bệnh nhân mắc bệnh tim hoặc bệnh hô hấp mãn tính). Nói chung, thông tin an toàn ở những bệnh nhân “có nguy cơ” tương tự như ở người lớn/thanh thiếu niên khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Việc điều trị bệnh cúm ở bệnh nhân 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) oseltamivir. Hồ sơ an toàn của oseltamivir quan sát được trong các nghiên cứu này nhất quán với hồ sơ quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng trước đây khi oseltamivir được sử dụng để điều trị cúm ở những bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch ở tất cả các nhóm tuổi (những bệnh nhân khỏe mạnh hoặc bệnh nhân “có nguy cơ”, nghĩa là những người mắc bệnh cúm, 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 dự phòng kéo dài 12 tuần ở 475 bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm 18 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi trở lên, hồ sơ an toàn ở 238 bệnh nhân dùng oseltamivir phù hợp với các nghiên cứu lâm sàng về dự phòng oseltamivir trước đó.

Trẻ em có tiền sử hen phế quản

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

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Các báo cáo quá liều với oseltamivir đã được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng và sau khi tiếp thị. Trong phần lớn các báo cáo quá liều, không có tác dụng phụ nào được báo cáo.

Các tác dụng ngoại ý được báo cáo sau khi dùng quá liều có tính chất và sự phân bố tương tự như các tác dụng phụ quan sát được với liều điều trị của oseltamivir, được mô tả trong Mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu được biết đến.

Trẻ em

Quá liều với trẻ em đã được báo cáo thường xuyên hơn so với người lớn và thanh thiếu niên. Cần thận trọng khi pha hỗn dịch uống oseltamivir và khi cho trẻ em dùng các sản phẩm oseltamivir.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus dùng toàn thân, thuốc ức chế enzym neuraminidase.

Mã ATC: J05AH02

Cơ chế tác động: Oseltamivir phosphate là tiền chất của oseltamivir carboxylate (OC), một chất ức chế chọn lọc và có hiệu quả enzym neuraminidase của vi-rút cúm A và B. Enzym 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 enzym neuraminidase của virus cúm cả 2 type A và B *in vitro*. Oseltamivir ức chế sự lây nhiễm và sự sao chép của virus cúm *in vitro*. Sau khi uống, oseltamivir ức chế sự nhân lên và gây bệnh của virus cúm A và B trên mô hình động vật *in vitro* nồng độ virus tương tự với nồng độ đạt được ở người sử dụng 75mg ngày 2 lần.

Nồng độ OC cần thiết để ức chế 50% hoạt tính enzyme neuraminidase (IC₅₀) đối với cúm A dao động từ 0.1 nM đến 0.3 nM, và cúm B là 2.6 nM. Giá trị IC₅₀ cao hơn đối với cúm B, đến trung vị 5.5 nM được ghi nhận trong các nghiên cứu đã công bố.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sau khi uống, oseltamivir phosphate được hấp thu nhanh chóng và được chuyển hóa rộng rãi bởi enzyme esterase ở gan thành chất có hoạt tính, oseltamivir carboxylat. Sau khi uống oseltamivir phosphate, oseltamivir carboxylat có thể phát hiện được trong huyết tương trong vòng 30 phút, nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 3-4 giờ. Ít nhất 75% thuốc vào được tuần hoàn dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính tỷ lệ với liều dùng và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn dùng kèm.

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của oseltamivir carboxylat là khoảng 23 lít ở người, tương đương với thể tích dịch ngoại bào. Do neuraminidase có hoạt tính ở ngoại bào, oseltamivir carboxylat phân bố đến tất cả các vị trí mà virus lan truyền trong cơ thể. Sự gắn kết của oseltamivir carboxylat với protein huyết tương ở người là không đáng kể (xấp xỉ 3%). Mức gắn kết vào protein huyết tương ở người của oseltamivir phosphate là 42%.

Chuyển hóa

Oseltamivir phosphate được chuyển hóa rộng rãi thành oseltamivir carboxylat nhờ enzyme esterase, enzyme này khu trú chủ yếu ở gan. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy cả oseltamivir lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính đều không phải là cơ chất hoặc chất ức chế của các cytochrome P450 isoforms.

Thải trừ:

Oseltamivir sau khi hấp thu được thải trừ phần lớn (> 90%) bằng cách chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính (oseltamivir carboxylat). 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.

Thuốc có hoạt tính được thải trừ toàn bộ (> 99%) qua thận. Độ thanh thải thận (18,8 lít/giờ) vượt quá mức lọc cầu thận (7,5 lít/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 bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: sau khi dùng 100mg oseltamivir phosphate 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 oseltamivir carboxylate tỷ lệ nghịch với sự suy giảm chức năng thận.

Bệnh nhân suy gan: Các nghiên cứu *in vitro* kết luận rằng phơi nhiễm với oseltamivir không tăng đáng kể, phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính không giảm đáng kể ở bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi: Ở người lớn tuổi (từ 65 đến 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. Thời gian bán thải của thuốc ở người già 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 già khi được điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cúm trừ khi có bằng chứng suy thận trung bình hoặc suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút).

Trẻ em

Dược động học đã được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học liều đơn ở trẻ em từ 1 đến 16 tuổi. Dược động học đa liều cũng đã được nghiên cứu ở một số ít trẻ từ 3 đến 12 tuổi tổng một thử nghiệm lâm sàng. Ở trẻ nhỏ tuổi có mức độ thải trừ tiền dược và chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với trẻ lớn tuổi, làm cho nồng độ thuốc trở nên thấp hơn nếu xét theo liều được cho tính bằng mg/kg. Liều 2mg/kg cho nồng độ tác dụng của oseltamivir carboxylat tương tự với nồng độ đạt được ở người lớn dùng liều đơn viên nang 75mg (xấp xỉ 1mg/kg). Dược động học ở trẻ em trên 12 tuổi tương tự như ở người lớn.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi Dược động học, dược lực học và độ an toàn của oseltamivir đã được đánh giá trong hai nghiên cứu nhấm thử không kiểm soát bao gồm trẻ em dưới một tuổi bị nhiễm cúm (n=135). Tốc độ thanh thải của chất chuyển hóa có hoạt tính, thay đổi theo trọng lượng cơ thể, giảm theo độ tuổi dưới một tuổi. Phơi nhiễm chất chuyển hóa cũng thay đổi nhiều hơn ở trẻ nhỏ nhất. Dữ liệu hiện có chỉ ra rằng sự phơi nhiễm tiền thuốc và chất chuyển hóa sau khi dùng liều 3 mg/kg ở trẻ sơ sinh từ 0-12 tháng tuổi được dự đoán là có hiệu quả với thông tin an toàn tương đương với sự phơi nhiễm ở trẻ lớn hơn và người lớn sử dụng liều đã được phê duyệt. Các tác dụng phụ được báo cáo phù hợp với thông tin an toàn đã được thiết lập ở trẻ lớn hơn. Không có dữ liệu có sẵn cho trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi để phòng ngừa bệnh cúm sau phơi nhiễm. Phòng ngừa trong thời gian có dịch cúm trong cộng đồng chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm cúm ở trẻ dưới 1 tuổi trong thời kỳ đại dịch: Liều 3 mg/kg một lần mỗi ngày ở trẻ <1 tuổi cho thấy mức phơi nhiễm trong tương tự hoặc cao hơn so với liều 75 mg một lần mỗi ngày người lớn. Phơi nhiễm không vượt quá mức phơi nhiễm khi điều trị cho trẻ sơ

sinh < 1 tuổi (3 mg/kg hai lần mỗi ngày) và thông tin an toàn có thể so sánh được. Không có nghiên cứu lâm sàng về điều trị dự phòng ở trẻ <1 tuổi đã 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 liều đơn ở trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên từ 1 đến 16 tuổi. Dược động học dùng nhiều liều đã được nghiên cứu ở một số ít trẻ em tham gia vào nghiên cứu hiệu quả lâm sàng. Ở trẻ nhỏ, tốc độ thải trừ tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với người lớn, dẫn đến phơi nhiễm thấp hơn đối với một liều mg/kg nhất định. Liều 2 mg/kg cho mức độ phơi nhiễm với oseltamivir carboxylate tương đương với mức độ phơi nhiễm đạt được ở người lớn khi dùng một liều duy nhất 75 mg (khoảng 1 mg/kg). Dược động học của oseltamivir ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên tương tự như ở người lớn.

Phụ nữ có thai

Một phân tích dược động học dân số tổng hợp chỉ ra rằng chế độ liều oseltamivir được mô tả trong phần *Liều dùng và cách dùng* dẫn đến phơi nhiễm thấp hơn (trung bình 30% trong tất cả các tam cá nguyệt) đối 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 IC₉₅) và ở mức điều trị đối với một loạt các chủng vi-rút cúm. Ngoài ra, có bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát cho thấy lợi ích của chế độ dùng thuốc hiện tại ở nhóm bệnh nhân này. Do đó, không khuyến cáo điều chỉnh liều cho phụ nữ mang thai trong điều trị hoặc dự phòng cúm.

Bệnh nhân 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 ở người lớn và trẻ em (<18 tuổi) bằng oseltamivir (như trong phần *Liều dùng và cách dùng*) dẫn đến tăng mức phơi nhiễm chất chuyển hóa có hoạt tính được dự đoán (từ khoảng 5% đến 50%) so 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 phần *Liều dùng 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 thêm lợi ích có ý nghĩa nào khi nồng độ cao hơn nồng độ đạt được sau khi dùng liều thông thường.

An toàn tiền lâm sàng

Những dữ liệu tiền lâm sàng không cho thấy mối nguy hiểm đặc biệt nào của thuốc cho người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược học an toàn, độc tính liều lặp lại và sự nhiễm độc gen.

Tính sinh ung thư

Cả nghiên cứu về khả năng gây ung thư (các nghiên cứu 2 năm ở chuột nhắt và chuột cống với oseltamivir, và thử nghiệm 6 tháng về trao đổi gen Tg: AC ở chuột nhắt được tiến hành với chất chuyển hóa có hoạt tính) có kết quả âm tính.

Tính gây đột biến

Oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính cho kết quả âm tính trong lô thử nghiệm chuẩn gây đột biến trên gen.

Suy giảm khả năng sinh sản

Nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột với liều lên tới 1500mg/kg/ngày đã chứng minh không có tác dụng độc hại nào lên cả 2 giới.

Tính gây quái thai

Cá nghiên cứu về quái thai đã được tiến hành với liều lên tới 1500mg/kg/ ngày ở chuột và 500mg/kg/ngày ở thỏ. Không ghi nhận được tác động nào của thuốc lên sự phát triển của phôi thai. Trong các nghiên cứu chu sinh ở chuột, quá trình chuyển dạ kéo dài được ghi nhận ở liều 1500mg/kg/ngày: giới hạn an toàn giữa liều điều trị ở người và liều cao nhất không gây hại (500mg/kg/ngày) ở chuột là gấp 480 lần đối với oseltamivir và gấp 44 lần đối với chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ thuốc ở phôi chuột và phôi thỏ xấp xỉ 15 đến 20% nồng độ ở mẹ.

Đặc tính khác:

Ở chuột cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào trong sữa. Ở người, vẫn chưa biết liệu oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính có được bài tiết vào trong sữa mẹ hay không, thế nhưng từ phép ngoại suy các dữ liệu ở động vật, có thể dự đoán có khoảng 0,01 mg oseltamivir và 0.3mg chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết và trong sữa mẹ mỗi ngày.

Khả năng da nhạy cảm với oseltamivir được ghi nhận trong một xét nghiệm "tối đa hóa" ở chuột lang. Sau khi gây kích ứng với dị nguyên những con vật thí nghiệm này, người ta thấy có khoảng 50% số lượng động vật được điều trị với hoạt chất chính đơn thuần có xuất hiện ban đỏ. Sự gây kích ứng có hồi phục ở mắt thỏ cũng được phát hiện.

Trong khi liều rất cao oseltamivir phosphate dùng đường uống, đến liều cao nhất được thử nghiệm (1310mg/kg), không gây ra một biến cố bất lợi nào ở chuột trưởng thành, thì liều này lại gây độc tính ở chuột con 7 ngày tuổi, kể cả tử vong. Những biến cố bất lợi này đã được ghi nhận với liều 657mg/kg và cao hơn, không có biến cố bất lợi nào được ghi nhận, kể cả khi điều trị lâu dài (chuột 7 đến 21 ngày tuổi dùng liều 500mg/kg/ngày).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn ghi trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP + TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: HETERO LABS LIMITED

Địa chỉ: Unit-III, 22-110, I.D.A, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana State, Ấn Độ