https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

R_x

OSELOW 75

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Oseltamivir (dưới dạng oseltamivir phosphat) 75 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch, povidone K-30, croscarmellose sodium, talc, sodium stearyl fumarate, vỏ nang cứng cỡ "2" thân màu xám đục có dải màu đen, in chữ "M" và nắp màu vàng nhạt, đục, in số "75 mg" (thành phần vỏ nang cứng bao gồm: gelatin, iron oxide red, iron oxide yellow, black iron oxide, titanium dioxide, imprinting ink: Black Tek SW-9008, purified water)

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nang cứng

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nang gelatin cứng cỡ "2" với thân màu xám đục có dải màu đen, được in chữ "M" và nắp nang màu vàng nhạt, đục, được in số "75 mg".

3. Chỉ định:

Điều trị cúm

Oseltamivir phosphat 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 lây lan trong cộng đồng. Hiệu quả đã được chứng minh khi bắt đầu điều trị trong vòng hai ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.

Phòng ngừa cúm

- Phòng ngừa sau phơi nhiễm ở người từ 1 tuổi trở lên sau khi tiếp xúc với một ca bệnh cúm được chẩn đoán lâm sàng trong giai đoạn virus cúm đang lây lan trong cộng đồng.

- Việc sử dụng oseltamivir phosphat thích hợp để phòng ngừa bệnh cúm cần được xác định trong từng trường hợp cụ thể tùy theo hoàn cảnh và đối tượng cần được bảo vệ. Trong các tình huống ngoại lệ (ví dụ: trong trường hợp không phù hợp giữa các chủng virus đang lây lan và vắc xin, và tình trạng dịch bệnh), việc phòng ngừa cúm theo mùa có thể được xem xét ở những người từ một tuổi trở lên.

- Oseltamivir phosphat được chỉ định để phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi trong đợt bùng phát dịch cúm.

Oseltamivir phosphat không thể thay thế cho việc tiêm phòng cúm.

Việc sử dụng thuốc kháng virus để điều trị và phòng ngừa cúm nên được xác định trên cơ sở các khuyến cáo chính thức. Các quyết định liên quan đến việc sử dụng oseltamivir để điều trị và dự phòng nên cân nhắc những thông tin đã biết về đặc điểm của các loại virus cúm đang lây lan, thông tin sẵn có về các loại virus nhạy cảm với thuốc điều trị cúm cho từng mùa và tác động của bệnh cúm ở các khu vực địa lý và quần thể bệnh nhân khác nhau.

4. Liều dùng, cách dùng:

Liều dùng:

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

Liều Oseltamivir 75 mg có thể được dùng theo một trong hai cách sau:

- 01 viên nang 75 mg hoặc
- 01 viên nang 30 mg cộng với 01 viên nang 45 mg

Bột Oseltamivir pha hỗn dịch uống được sản xuất thương mại (6 mg/ml) có thể được sử dụng và là sản phẩm được ưu tiên cho trẻ em và người lớn gặp khó khăn khi nuốt viên nang hoặc khi cần dùng liều thấp hơn.

Người lớn và thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên

Điều trị:

Liều uống khuyến cáo là 75 mg oseltamivir x 2 lần/ngày x 5 ngày cho thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn.

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo cho 5 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày* Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 40 kg	75 mg x 2 lần/ngày	75 mg x 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 tiến hành điều trị càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày đầu tiên khi bắt đầu có các triệu chứng của bệnh cúm.

Phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm:

Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm sau khi tiếp xúc gần với người bị nhiễm bệnh là 75 mg oseltamivir x 1 lần/ngày trong 10 ngày cho thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) và người lớn.

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo cho 10 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày* Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 40 kg	75 mg x 1 lần/ngày	75 mg x 1 lần/ngày

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

Phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng:

Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm trong đợt bùng phát cộng đồng là 75 mg oseltamivir x 1 lần/ngày trong tối đa 6 tuần (hoặc lên đến 12 tuần ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch).

Trẻ em

Trẻ em từ 1 đến 12 tuổi

Viên nang oseltamivir 30 mg, 45 mg và 75 mg đường uống có thể sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tuổi trở lên.

Điều trị:

Các chế độ điều trị điều chỉnh 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 cho 5 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày* Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
10 kg đến 15 kg	30 mg x 2 lần/ngày	30 mg x 2 lần/ngày
> 15 kg đến 23 kg	45 mg x 2 lần/ngày	45 mg x 2 lần/ngày

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo cho 5 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày* Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
> 23 kg đến 40 kg	60 mg x 2 lần/ngày	60 mg x 2 lần/ngày
> 40 kg	75 mg x 2 lần/ngày	75 mg x 2 lần/ngày

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

Nên tiến hành điều trị càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày đầu tiên khi bắt đầu có các triệu chứng của bệnh cúm.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm:

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

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyến cáo cho 10 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
10 kg đến 15 kg	30 mg x 1 lần/ngày	30 mg x 1 lần/ngày
> 15 kg đến 23 kg	45 mg x 1 lần/ngày	45 mg x 1 lần/ngày
> 23 kg đến 40 kg	60 mg x 1 lần/ngày	60 mg x 1 lần/ngày
> 40 kg	75 mg x 1 lần/ngày	75 mg x 1 lần/ngày

Phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng:

Việc phòng ngừa trong giai đoạn có dịch cúm chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Trẻ sơ sinh 0-12 tháng tuổi

Điều trị:

Liều điều trị khuyến cáo cho trẻ 0-12 tháng tuổi là 3 mg/kg x 2 lần/ngày. Dựa trên dữ liệu an toàn và dược động học chỉ ra rằng liều này ở trẻ sơ sinh 0-12 tháng đạt được nồng độ trong huyết tương của thuốc gốc và chất chuyển hóa có hoạt tính được dự đoán là có hiệu quả lâm sàng với mức độ an toàn tương đương với ở trẻ lớn hơn và ở người lớn. Chế độ điều trị sau đây được khuyến cáo để điều trị cho trẻ sơ sinh 0-12 tháng tuổi:

Trọng lượng cơ thể *	Liều khuyến cáo cho 5 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày** Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
3 kg	9 mg x 2 lần/ngày	9 mg x 2 lần/ngày
4 kg	12 mg x 2 lần/ngày	12 mg x 2 lần/ngày
5 kg	15 mg x 2 lần/ngày	15 mg x 2 lần/ngày
6 kg	18 mg x 2 lần/ngày	18 mg x 2 lần/ngày
7 kg	21 mg x 2 lần/ngày	21 mg x 2 lần/ngày
8 kg	24 mg x 2 lần/ngày	24 mg x 2 lần/ngày
9 kg	27 mg x 2 lần/ngày	27 mg x 2 lần/ngày
10 kg	30 mg x 2 lần/ngày	30 mg x 2 lần/ngày

https://trungtamthuoc.com/

INDIA
HYDERABAD

* Bảng này không chứa tất cả các trọng lượng có thể có cho nhóm bệnh nhân này. Đối với tất cả bệnh nhân dưới 1 tuổi, nên sử dụng 3 mg/kg để xác định liều lượng bất kể cân nặng của bệnh nhân.

Nên tiến hành điều trị càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày đầu tiên khi bắt đầu có các triệu chứng của bệnh cúm.

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

Khuyến cáo về liều lượng này không dành cho trẻ sinh non, tức là những trẻ có tuổi thực (tuổi thai + tuổi sau sinh) dưới 36 tuần. Hiện chưa có đủ dữ liệu cho những bệnh nhân này, do chức năng sinh lý chưa trưởng thành nên có thể cần các liều dùng khác nhau.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm:

Liều dự phòng khuyến cáo cho trẻ dưới 1 tuổi trong đợt bùng phát dịch cúm là một nửa liều điều trị hàng ngày. Điều này dựa trên dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh, 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 về mặt lâm sàng để phòng ngừa cúm. Chế độ điều trị dự phòng điều chỉnh theo độ tuổi sau đây được khuyến cáo cho trẻ sơ sinh 0-12 tháng tuổi.

Độ tuổi	Liều khuyến cáo cho 10 ngày	Liều khuyến cáo cho 10 ngày Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
0 - 12 tháng	3 mg/kg x 1 lần/ngày	3 mg/kg x 1 lần/ngày

Khuyến cáo về liều lượng này không dành cho trẻ sinh non, tức là những trẻ có tuổi thực (tuổi thai + tuổi sau sinh) dưới 36 tuần. Hiện chưa có đủ dữ liệu cho những bệnh nhân này, do chức năng sinh lý chưa trưởng thành nên có thể cần các liều dùng khác nhau.

Phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng:

Việc phòng ngừa trong giai đoạn có dịch cúm chưa được nghiên cứu ở trẻ em 0-12 tháng tuổi.

Đối tượng đặc biệt

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều để điều trị hoặc dự phòng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở trẻ em bị rối loạn chức năng gan.

Suy thận

Điều trị cúm:

Khuyến cáo điều chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) bị suy thận mức độ trung bình hoặc nặng. Liều khuyến cáo được trình bày chi tiết trong bảng dưới đây.

Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo
> 60 (ml/phút)	75 mg x 2 lần/ngày
> 30 đến 60 (ml/phút)	30 mg x 2 lần/ngày
> 10 đến 30 (ml/phút)	30 mg x 1 lần/ngày
≤ 10 (ml/phút)	Không khuyến cáo (chưa có dữ liệu)
Bệnh nhân thẩm phân máu	30 mg sau mỗi lần thẩm phân
Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc *	30 mg liều duy nhất

* Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc cấp cứu liên tục (CAPD); độ thanh thải của oseltamivir carboxylat dự kiến sẽ cao hơn khi sử dụng chế độ thẩm

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

phân phúc mạc tự động (APD). Chế độ điều trị có thể được chuyển từ APD sang CAPD nếu bác sỹ chuyên khoa thận cho là cần thiết.

Phòng ngừa cúm:

Khuyến cáo điều chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) bị suy thận trung bình hoặc nặng như chi tiết trong bảng dưới đây.

Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo cho phòng ngừa
> 60 (ml/phút)	75 mg x 1 lần/ngày
> 30 đến 60 (ml/phút)	30 mg x 1 lần/ngày
> 10 đến 30 (ml/phút)	30 mg mỗi 2 ngày
≤ 10 (ml/phút)	Không khuyến cáo (chưa có dữ liệu)
Bệnh nhân thẩm phân máu	30 mg sau mỗi 02 lần thẩm phân
Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc *	30 mg x 1 lần/tuần

* Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc cấp cứu liên tục (CAPD); độ thanh thải của oseltamivir carboxylat dự kiến sẽ cao hơn khi sử dụng chế độ thẩm phân phúc mạc tự động (APD). Chế độ điều trị có thể được chuyển từ APD sang CAPD nếu bác sỹ chuyên khoa thận cho là cần thiết.

Hiện chưa có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em (từ 12 tuổi trở xuống) bị suy thận để có thể đưa ra bất kỳ khuyến cáo dùng thuốc nào.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều, trừ khi có bằng chứng về suy thận mức độ trung bình hoặc nặng.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Điều trị:

Để điều trị cúm, thời gian khuyến cáo cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch là 10 ngày. Không cần điều chỉnh liều. Điều trị nên được tiến hành càng sớm càng tốt trong vòng hai ngày đầu tiên khi bắt đầu có các triệu chứng của bệnh cúm.

Dự phòng theo mùa:

Thời gian điều trị dự phòng theo mùa dài hơn và lên đến 12 tuần ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Những bệnh nhân không thể nuốt viên nang có thể dùng liều lượng thích hợp bột Oseltamivir được sản xuất thương mại để pha thành hỗn dịch uống.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với oseltamivir phosphat hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

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

Oseltamivir phosphat không thể thay thế cho việc tiêm phòng cúm.

Việc sử dụng oseltamivir phosphat không được ảnh hưởng đến việc đánh giá các cá nhân trong việc chủng ngừa cúm hàng năm. Sự bảo vệ chống lại bệnh cúm chỉ có tác dụng trong khi sử dụng oseltamivir phosphat. Chỉ nên sử dụng oseltamivir phosphat để điều trị và phòng ngừa bệnh cúm

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

khi dữ liệu dịch tễ học đáng tin cậy cho thấy rằng virus cúm đang lây lan trong cộng đồng.

Tính nhạy cảm của các chủng virus cúm đang lây lan với oseltamivir là rất biến đổi. Do đó, bác sỹ kê đơn nên xem xét thông tin mới nhất hiện có về các loại virus đang lây lan nhạy cảm với oseltamivir khi quyết định có sử dụng oseltamivir phosphat hay không.

Tình trạng bệnh đồng mắc nghiêm trọng

Không có thông tin nào về tính an toàn và hiệu quả của oseltamivir ở những bệnh nhân có bất kỳ tình trạng sức khỏe 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 phòng ngừa cúm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch vẫn chưa được xác định chắc chắn.

Bệnh tim/ hô hấp

Hiệu quả của oseltamivir trong điều trị các đối tượng mắc bệnh hô hấp và/hoặc bệnh tim mãn tính chưa được xác định. Không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng được quan sát thấy giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược ở đối tượng này.

Trẻ em

Hiện chưa có dữ liệu cho phép khuyến nghị liều dùng cho trẻ sinh non (< 36 tuần tuổi thực).

Suy thận nặng

Khuyến cáo điều chỉnh liều 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 (1 tuổi trở lên) bị suy thận để có thể đưa ra bất kỳ khuyến cáo dùng thuốc nào.

Biến cố về tâm thần

Các biến cố về tâm thần đã được báo cáo khi sử dụng oseltamivir phosphat ở bệnh nhân bị cúm, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên. Những bệnh nhân bị cúm mà không dùng oseltamivir cũng gặp phải những biến cố này. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về những thay đổi hành vi, nên đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị đối với từng bệnh nhân.

Natri

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

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Cúm có liên quan bất lợi cho thai kỳ và thai nhi, với nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh lớn, bao gồm cả dị tật tim bẩm sinh. Một lượng lớn dữ liệu về sự phơi nhiễm với oseltamivir của phụ nữ mang thai từ các báo cáo sau thương mại và các nghiên cứu quan sát (hơn 1000 kết quả phơi nhiễm trong ba tháng đầu) cho thấy không có dị tật cũng như độc tính đối với thai nhi/trẻ sơ sinh do oseltamivir.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát, trong khi nguy cơ dị tật tổng thể không tăng lên, kết quả đối với các dị tật bẩm sinh lớn ở tim được chẩn đoán trong vòng 12 tháng sau sinh vẫn chưa được kết luận. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ dị tật bẩm sinh lớn ở tim sau khi phơi nhiễm với oseltamivir trong ba tháng đầu là 1,76% (7 trẻ trong số 397 ca mang thai) so với 1,01% ở các trường hợp mang thai không có phơi nhiễm trong dân số chung (tỷ suất chênh 1,75, khoảng tin cậy 95% 0,51 đến 5,98). Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này không rõ ràng, vì nghiên cứu có sức mạnh 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 phụ nữ phơi nhiễm với oseltamivir và phụ nữ không phơi nhiễm một cách đầy đủ, cụ thể là họ có bị cúm hay không.

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

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT LTD. INDIA HYDERABAD

Việc sử dụng oseltamivir phosphat 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 hiện có (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 có thai"*), và khả năng gây bệnh của chủng virus cúm đang lây lan.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Ở chuột đang cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào sữa. Hiện có ít thông tin về trẻ bú sữa của mẹ dùng oseltamivir và về sự bài tiết của oseltamivir trong sữa mẹ. Dữ liệu hạn chế đã chứng minh rằng oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính được phát hiện trong sữa mẹ, tuy nhiên hàm lượng thấp, điều này sẽ dẫn đến liều dưới mức điều trị ở trẻ sơ sinh. Xem xét thông tin này, khả năng gây bệnh của chủng virus cúm đang lây lan và tình trạng cơ bản của phụ nữ đang cho con bú, việc sử dụng oseltamivir có thể được xem xét, 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 phosphat có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam hoặc nữ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Oseltamivir phosphat không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

Các đặc tính dược động học của oseltamivir, chẳng hạn như gắn kết với protein thấp và chuyển hóa độc lập với hệ thống CYP450 và glucuronidase, cho thấy rằng các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng thông qua các cơ chế này là khó xảy ra.

Probenecid

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

Amoxicillin

Oseltamivir không có tương tác động học với amoxicillin, chất được thải trừ qua cùng một con đường, cho thấy rằng tương tác của oseltamivir với con đường này là yếu.

Sự thải trừ qua thận

Các tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng liên quan đến cạnh tranh bài tiết ở ống thận là ít có khả năng xảy ra, do giới hạn an toàn đã biết đối với hầu hết các chất này, các đặc tính đào thải của chất chuyển hóa có hoạt tính (lọc cầu thận và bài tiết anion ở ống thận) và khả năng bài tiết của các con đường này. Tuy nhiên, cần thận trọng khi kê đơn oseltamivir cho bệnh nhân đang dùng các thuốc cùng kiểu thải trừ có mức giới hạn trị liệu hẹp (ví dụ: clorpropamid, methotrexat, phenylbutazon).

Thông tin thêm

Không quan sát thấy tương tác dược động học giữa oseltamivir hoặc chất chuyển hóa chính của nó khi dùng đồng thời oseltamivir với paracetamol, acid acetylsalicylic, cimetidin, thuốc kháng acid (magie, nhôm hydroxit và calci cacbonat), rimantadin hoặc warfarin (ở những bệnh nhân ổn định với warfarin và không bị cúm).

Tương kỵ:

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

Tóm tắt dữ liệu an toàn

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

Ở người lớn/thanh thiếu niên, các phản ứng không mong muốn (ADR) thường được báo cáo nhất là buồn nôn và nôn trong các nghiên cứu điều trị và buồn nôn trong các nghiên cứu phòng ngừa. Phần lớn các ADR này 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, phản ứng không mong muốn thường được báo cáo là nôn mửa. Ở phần lớn bệnh nhân, những ADR này không dẫn đến việc ngừng sử dụng oseltamivir phosphat.

Các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng sau đây hiếm khi được báo cáo kể từ khi oseltamivir được lưu hành trên thị trường: Phản ứng phản vệ và dạng 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.

Bảng tác dụng không mong muốn

Những tác dụng không mong muốn đã được trình bày ở bảng dưới đây được chia làm các mức sau: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000), và rất hiếm gặp (< 1/10000). Các tác dụng không mong muốn đã được phân loại vào các mức tương ứng trong bảng dựa vào các phân tích gộp từ nghiên cứu lâm sàng.

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

Trong các nghiên cứu điều trị và dự phòng ở người lớn/thanh thiếu niên, các tác dụng không mong muốn xuất hiện thường xuyên nhất ở liều khuyến cáo (75 mg, ngày 2 lần, trong 5 ngày để điều trị và 75 mg ngày một lần, có thể kéo dài đến 6 tuần để dự phòng) được nêu trong bảng 1.

Các thông tin về tính an toàn được báo cáo ở các đối tượng uống oseltamivir với liều khuyến cáo để dự phòng (75 mg ngày một lần có thể kéo dài đến 6 tuần) cũng tương tự như những gì thấy được ở các nghiên cứu điều trị, cho dù thời gian sử dụng thuốc trong các nghiên cứu dự phòng kéo dài hơn.

Bảng 1 Các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu sử dụng oseltamivir trong điều trị và dự phòng cúm ở người lớn và thanh thiếu niên hoặc quan sát thấy sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường

Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn theo tần suất			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Viêm phế quản, nhiễm herpes simplex, 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, phản ứng dạng phản vệ

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

Rối loạn tâm thần				Kích động, hành vi bất thường, lo lắng, nhầm lẫn, ảo tưởng, mê sảng, ảo giác, ác mộng, tự làm tổn thương mình
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, ngực và trung thất		Ho, đau họng, sổ mũi		
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Nôn, đau bụng (bao gồm đau bụng trên), rối loạn tiêu hóa		Xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng xuất huyết
Rối loạn gan mật			Tăng enzym gan	Viêm gan bùng phát, suy gan, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da			Eczema, viêm da, phát ban, mày đay	Phù thần kinh mạch, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc
Rối loạn chung và tại vị trí tiêm		Đau, choáng váng (bao gồm chóng mặt), mệt mỏi, sốt, đau ở chân tay		

Điều trị và dự phòng cúm ở trẻ em

Tổng số 1473 trẻ em (bao gồm cả trẻ em khoẻ mạnh từ 1-12 tuổi và các trẻ bị hen từ 6 - 12 tuổi) đã tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng dùng oseltamivir để điều trị cúm. Trong đó, 851 trẻ em được điều trị bằng hỗn dịch oseltamivir. 158 trẻ được uống oseltamivir với liều khuyến cáo ngày một lần một ngày trong một nghiên cứu dự phòng tại nhà sau phơi nhiễm cúm (n=99) trong một nghiên cứu dự phòng theo mùa cho trẻ em trong 6 tuần (n=49), và trong một nghiên cứu dự phòng theo mùa cho trẻ em bị suy giảm miễn dịch trong 12 tuần (n=10).

Bảng 2 liệt kê các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em.

Bảng 2 Các tác dụng không mong muốn khi sử dụng oseltamivir trong điều trị và dự phòng cúm ở trẻ em (liều dựa vào tuổi/cân nặng [30 mg đến 75 mg, ngày một lần])

Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn 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		Đau đầu		
Rối loạn mắt		Viêm kết mạc (bao gồm đỏ mắt, ghèn mắt và đau mắt)		

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

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), rối loạn tiêu hóa, buồn nôn		
Rối loạn da và mô dưới da			Viêm da (bao gồm viêm da dị ứng và viêm da cơ địa)	

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Rối loạn tâm thần và rối loạn hệ thần kinh

Cúm có thể liên quan đến nhiều triệu chứng thần kinh và triệu chứng hành vi, có thể bao gồm các triệu chứng như ảo giác, mê sảng, và hành vi bất thường, trong một số trường hợp dẫn đến tử vong.

Những triệu chứng này có thể xảy ra khi bị viêm não hoặc bệnh não nhưng có thể xảy ra mà không có bệnh nghiêm trọng rõ ràng.

Ở bệnh nhân cúm dùng thuốc oseltamivir, đã có các báo cáo sau khi lưu hành ra thị trường về co giật và mê sảng (bao gồm các triệu chứng như thay đổi mức độ ý thức, sự nhầm lẫn, bất thường hành vi, hoang tưởng, ảo giác, kích động, lo âu, những cơn ác mộng), trong một vài trường hợp dẫn đến tự gây thương tích hoặc tử vong. Những trường hợp này đã được báo cáo chủ yếu ở những bệnh nhân trẻ em và vị thành niên và thường có khởi phát đột ngột và thuyên giảm nhanh chóng. Chưa biết vai trò của oseltamivir đối với các tác dụng không mong muốn này. Những biến cố tâm thần kinh này cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị cúm mà không uống oseltamivir.

Rối loạn gan-mật

Rối loạn hệ gan-mật, bao gồm cả viêm gan và tăng enzym gan ở những bệnh nhân có triệu chứng giống cúm. Những trường hợp này bao gồm viêm gan bùng phát gây tử vong/suy gan.

Đối tượng đặc biệt khác

Trẻ em (trẻ nhỏ dưới một tuổi)

Trong hai nghiên cứu để mô tả được động học, dược lực học và hồ sơ an toàn của điều trị oseltamivir ở 135 trẻ em nhiễm cúm nhỏ hơn một tuổi, hồ sơ an toàn tương tự giữa các nhóm tuổi với các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất là nôn, tiêu chảy và hăm tã. Hiện chưa có đầy đủ dữ liệu cho trẻ sơ sinh ít hơn 36 tuần tuổi.

Thông tin an toàn có sẵn khi dùng oseltamivir điều trị cúm ở trẻ dưới một năm tuổi từ các nghiên cứu quan sát tiền cứu và hồi cứu (bao gồm hơn 2400 trẻ sơ sinh ở độ tuổi này), nghiên cứu cơ sở dữ liệu dịch tễ học và các báo cáo sau khi lưu hành thuốc ra thị trường cho thấy hồ sơ an toàn ở trẻ dưới một năm tuổi cũng tương tự ở trẻ em từ một năm tuổi trở lên.

Người cao tuổi và bệnh nhân bệnh tim và/hoặc các bệnh đường hô hấp mãn tính

Đối tượng trong nghiên cứu điều trị cúm bao gồm người lớn/thanh thiếu niên khỏe mạnh và bệnh nhân "nguy cơ" (bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến chứng liên quan đến cúm, ví dụ như những người lớn tuổi và những bệnh nhân có bệnh tim hoặc bệnh hô hấp mãn tính). Nhìn chung, hồ sơ an toàn ở những bệnh nhân "nguy cơ" là tương tự như ở người lớn/thanh thiếu niên khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Việc điều trị cúm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch được đánh giá trong hai nghiên cứu sử dụng chế độ liều chuẩn hoặc liều cao (liều gấp đôi hoặc liều ba) của oseltamivir. Tính an toàn của oseltamivir quan sát được trong các nghiên cứu này phù hợp với đặc tính an toàn được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng trước đây trong đó oseltamivir được sử dụng để điều trị cúm ở

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

những bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch ở tất cả các nhóm tuổi (nếu không phải là bệnh nhân khỏe mạnh hoặc bệnh nhân "có nguy cơ" [tức là những người mắc bệnh hô hấp và/hoặc bệnh tim kèm theo]). Phản ứng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch là nôn (28%).

Trong một nghiên cứu dự phòng 12 tuần ở 475 bệnh nhân suy giảm miễn dịch, trong đó có 18 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi, hồ sơ an toàn ở 238 đối tượng dùng oseltamivir tương tự với hồ sơ an toàn được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị dự phòng với oseltamivir.

Trẻ em có tiền sử hen phế quản

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

11. Quá liều và cách xử trí:

Các báo cáo về quá liều với oseltamivir phosphat đã nhận được từ các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường. Trong phần lớn các trường hợp báo cáo quá liều, không có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi dùng quá liều có tính chất và sự phân bố tương tự như những tác dụng không mong muốn được quan sát thấy với liều điều trị oseltamivir phosphat, được mô tả trong phần *Tác dụng không mong muốn*.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Trẻ em

Quá liều ở trẻ em đã được báo cáo thường xuyên hơn so với người lớn và thanh thiếu niên. Cần thận trọng khi dùng các thuốc oseltamivir phosphat cho trẻ em.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus để sử dụng toàn thân, thuốc ức chế neuraminidase

Mã ATC: J05AH02

Oseltamivir phosphat là một tiền chất của chất chuyển hóa có hoạt tính (oseltamivir carboxylat). Chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế có chọn lọc các enzym neuraminidase của virus cúm, là các enzym glycoprotein được tìm thấy trên bề mặt virion. Hoạt động của enzym neuraminidase của virus rất quan trọng đối với sự xâm nhập của virus vào các tế bào chưa bị nhiễm và giải phóng các phần tử virus mới hình thành từ các tế bào bị nhiễm để lây lan rộng hơn trong cơ thể.

Oseltamivir carboxylat ức chế neuraminidase của virus cúm A và B *in vitro*. Oseltamivir phosphat ức chế sự lây nhiễm và nhân lên của virus cúm *in vitro*. Oseltamivir dùng đường uống ức chế sự nhân lên của virus cúm A và B và khả năng gây bệnh *in vivo* ở các mô hình động vật nhiễm cúm phơi nhiễm thuốc kháng virus với liều tương tự như ở người 75 mg x 2 lần/ngày.

Hoạt tính kháng virus của oseltamivir đối với bệnh cúm A và B đã được báo cáo trong các nghiên cứu thực nghiệm ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Giá trị IC50 của enzym neuraminidase đối với oseltamivir trong điều trị cúm A được phân lập trên lâm sàng nằm trong khoảng từ 0,1 nM đến 1,3 nM, và đối với cúm B là 2,6 nM. Các giá trị IC50 cao hơn đối với cúm B, lên đến khoảng 8,5 nM, đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu đã được công bố.

Các nghiên cứu lâm sàng

Điều trị nhiễm cúm

Chỉ định này dựa trên các nghiên cứu lâm sàng về bệnh cúm xảy ra tự nhiên, trong đó chủ yếu là 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 nhiễm cúm. Trong quần thể nghiên cứu điều trị gộp, bao gồm cả đối tượng dương tính và âm tính với cúm (ITT), hiệu quả chính giảm tương ứng với số

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

lượng cá thể âm tính với cúm. Trong toàn bộ dân số điều trị, nhiễm cúm được xác nhận ở 67% (khoảng 46% đến 74%) bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Trong số các đối tượng lớn tuổi, 64% dương tính với cúm và 62% dương tính với cúm có kèm bệnh tim và/hoặc hô hấp mãn tính. Trong tất cả các nghiên cứu điều trị giai đoạn III, bệnh nhân chỉ được tham gia nghiên cứu trong thời gian bệnh cúm đang lây lan trong cộng đồng địa phương.

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

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nếu họ báo cáo trong vòng 36 giờ kể từ khi xuất hiện các triệu chứng, sốt ≥ 37,8 °C, kèm theo ít nhất một triệu chứng hô hấp (ho, các triệu chứng ở mũi hoặc đau họng) và ít nhất một triệu chứng toàn thân (đau cơ, ớn lạnh/đổ mồ hôi, khó chịu, mệt mỏi hoặc nhức đầu). Trong một phân tích tổng hợp ở người lớn và thanh thiếu niên dương tính với cúm (N = 2.413) tham gia vào các nghiên cứu điều trị, oseltamivir 75 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày làm giảm thời gian bệnh cúm trung bình khoảng một ngày từ 5,2 ngày (4,9 - 5,5 ngày, KTC (khoảng tin cậy) 95%) ở nhóm giả dược xuống còn 4,2 ngày (4,0 - 4,4 ngày; khoảng tin cậy 95%, p ≤ 0,0001).

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

Điều trị cúm ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao: Thời gian mắc bệnh cúm trung bình ở những bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) và những bệnh nhân bị bệnh tim và/hoặc hô hấp mãn tính dùng oseltamivir 75 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày không giảm đáng kể. Tổng thời gian sốt giảm một ngày ở những nhóm được điều trị bằng oseltamivir. Ở những người cao tuổi dương tính với cúm, oseltamivir làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc các biến chứng đường hô hấp dưới (chủ yếu là viêm phế quản) được điều trị bằng kháng sinh từ 19% (52/268) ở nhóm giả dược xuống còn 12% (29/250) ở nhóm được điều trị bằng oseltamivir (p = 0,0156).

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

Điều trị cúm ở phụ nữ có thai:

Không có nghiên cứu lâm sàng có đối chứng nào được thực hiện về việc sử dụng oseltamivir ở phụ nữ có thai, tuy nhiên, có bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát sau khi đưa thuốc ra thị trường và nghiên cứu hồi cứu cho thấy lợi ích của chế độ dùng thuốc hiện tại ở nhóm bệnh nhân này về mặt tỷ lệ mắc/tử vong thấp hơn. Kết quả từ các phân tích dược động học cho thấy khả năng phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính thấp hơn, tuy nhiên không khuyến cáo điều chỉnh liều cho phụ nữ có thai trong điều trị hoặc dự phòng cúm (*Dược động học, Dân số đặc biệt*).

Điều trị cúm ở trẻ em:

Trong một nghiên cứu về trẻ khỏe mạnh (65% dương tính với cúm) từ 1 đến 12 tuổi (tuổi trung bình là 5,3 tuổi) bị sốt (≥ 37,8 °C) kèm theo ho hoặc sổ mũi, 67% mắc bệnh cúm -bệnh nhân dương tính bị nhiễm cúm A và 33% bị cúm B. Điều trị bằng oseltamivir, bắt đầu trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu có triệu chứng, thời gian khỏi bệnh (được định nghĩa là đồng thời hồi phục sức khỏe, hoạt động bình thường và giảm sốt, ho và sổ mũi) giảm đáng kể 1,5 ngày (0,6 - 2,2 ngày; khoảng tin cậy 95%; p < 0,0001) so với nhóm giả dược. Oseltamivir làm giảm tỷ lệ viêm tai giữa cấp tính từ 26,5% (53/200) ở nhóm giả dược xuống 16% (29/183) ở trẻ được điều trị bằng oseltamivir (p = 0,013).

Một nghiên cứu thứ hai đã được hoàn thành ở 334 trẻ em hen suyễn từ 6 đến 12 tuổi, trong đó 53,6% dương tính với cúm. Ở nhóm được điều trị bằng oseltamivir, thời gian bị bệnh trung bình không giảm đáng kể. Đến ngày thứ 6 (ngày điều trị cuối cùng) FEV1 đã tăng 10,8% ở nhóm

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

được điều trị bằng oseltamivir so với 4,7% ở nhóm giả dược (p = 0,0148).

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã tri hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về Oseltamivir ở một hoặc nhiều nhóm trẻ em bị cúm.

Chỉ định ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi dựa trên ngoại suy dữ liệu hiệu quả điều trị từ trẻ lớn hơn và liều khuyến cáo dựa trên dữ liệu dược động học.

Điều trị nhiễm cúm B:

Nhìn chung, 15% dân số dương tính với cúm đã bị nhiễm cúm B, tỷ lệ dao động từ 1 đến 33% trong các nghiên cứu riêng lẻ. Thời gian bị bệnh trung bình ở các đối tượng nhiễm cúm B không có sự 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 tổng hợp trong tất cả các nghiên cứu để phân tích. Oseltamivir làm giảm thời gian hồi phục của tất cả các triệu chứng xuống 0,7 ngày (0,1 - 1,6 ngày; KTC 95%, p = 0,022) và thời gian sốt (≥ 37,8 °C), ho và sổ mũi xuống một ngày (0,4 - 1,7 ngày; KTC 95%, p <0,001) so với giả dược.

Điều trị cúm ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch:

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, để đánh giá tính an toàn và đặc điểm tác dụng của oseltamivir đối với sự phát triển của virus cúm kháng thuốc (phân tích sơ cấp) ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch người lớn bị nhiễm cúm, bao gồm 151 người lớn, 7 thanh thiếu niên và 9 trẻ em được đánh giá về hiệu quả của oseltamivir (phân tích thứ cấp, không được cung cấp). Nghiên cứu bao gồm bệnh nhân ghép tạng đặc [SOT], bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT], bệnh nhân HIV dương tính với số lượng tế bào CD4 + <500 tế bào/mm^3, bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch toàn thân và những bệnh nhân mắc bệnh ác tính huyết học. Những bệnh nhân này được chọn ngẫu nhiên để điều trị trong vòng 96 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng trong thời gian 10 ngày. Phác đồ điều trị là: liều chuẩn (75 mg hoặc liều điều chỉnh theo cân nặng cho trẻ em) hai lần mỗi ngày (73 người lớn, 4 thanh thiếu niên và 4 trẻ em) hoặc liều gấp đôi (150 mg hoặc liều điều chỉnh theo cân nặng cho trẻ em) hai lần mỗi ngày (78 người lớn, 3 thanh thiếu niên và 5 trẻ em) dùng oseltamivir.

Thời gian trung bình phục hồi các triệu chứng (TTRS) là tương tự giữa nhóm liều tiêu chuẩn (103,4 giờ [75,4-122,7; KTC 95%]) và nhóm liều gấp đôi (107,2 giờ [63,9-140,0; KTC 95%]). Thời gian trung bình phục hồi các triệu chứng đối với trẻ em rất khác nhau và việc giải thích bị giới hạn bởi cỡ mẫu nhỏ. Tỷ lệ người lớn bị nhiễm thứ phát ở nhóm dùng liều chuẩn và nhóm liều gấp đôi là tương đương nhau (8,2% so với 5,1%). Đối với thanh thiếu niên và trẻ em, chỉ có một bệnh nhân (thanh thiếu niên) trong nhóm dùng liều chuẩn bị nhiễm trùng thứ phát (viêm xoang do vi khuẩn).

Một nghiên cứu về dược động học và dược lực học đã được tiến hành ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch nặng (≤ 12 tuổi, n=30) dùng oseltamivir tiêu chuẩn (75 mg hoặc điều chỉnh cân nặng hai lần mỗi ngày) so với liều gấp ba (225 mg hoặc liều điều chỉnh cân nặng hai lần mỗi ngày) trong khoảng thời gian thích ứng từ 5 đến 20 ngày tùy thuộc vào thời gian phát tán virus (thời gian điều trị trung bình: 9 ngày). Không có bệnh nhân nào ở nhóm dùng liều chuẩn và 2 bệnh nhân ở nhóm dùng liều gấp ba báo cáo nhiễm trùng thứ phát do vi khuẩn (viêm phế quản và viêm xoang).

Phòng ngừa cúm:

Hiệu quả của oseltamivir trong việc phòng ngừa cúm tự nhiên đã được chứng minh trong một nghiên cứu phòng ngừa sau phơi nhiễm ở các hộ gia đình và hai nghiên cứu phòng ngừa theo mùa. Thông số hiệu quả chính cho tất cả các nghiên cứu này là tỷ lệ mắc bệnh cúm đã được xác nhận trên cận lâm sàng. Độc lực của các đợt dịch cúm là không thể dự đoán được và biến đổi trong một khu vực và theo từng mùa, do đó số lượng cần điều trị (NNT) để ngăn ngừa một ca bệnh cúm là khác nhau.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm:

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

Trong một nghiên cứu ở những người tiếp xúc (12,6% được tiêm vắc xin phòng bệnh cúm) với một ca đầu tiên bị cúm, oseltamivir 75 mg x 1 lần/ngày được bắt đầu trong vòng 2 ngày kể từ khi khởi phát các triệu chứng ở ca nhiễm đầu tiên và tiếp tục trong bảy ngày. Bệnh cúm đã được xác nhận ở 163 trong số 377 ca nhiễm đầu tiên. Oseltamivir làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm trên lâm sàng ở những người tiếp xúc với các ca nhiễm cúm đã được xác nhận từ 24/200 (12%) ở nhóm giả dược xuống còn 2/205 (1%) ở nhóm oseltamivir (giảm 92% [6 - 16; KTC 95%, p ≤ 0,0001]). Số lượng cần điều trị (NNT) khi tiếp xúc với các trường hợp cúm thực sự là 10 (9 – 12, KTC 95%) và là 16 (15 - 19, KTC 95%) trên toàn nhóm (ITT) bất kể tình trạng nhiễm bệnh ở ca nhiễm đầu tiên.

Hiệu quả của oseltamivir trong việc phòng ngừa cúm đã được chứng minh trong một nghiên cứu phòng ngừa sau phơi nhiễm ở các hộ gia đình bao gồm người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 1 đến 12 tuổi, cả trường hợp nhiễm đầu tiên và những người tiếp xúc trong gia đình. Thông số hiệu quả chính cho nghiên cứu này là tỷ lệ mắc bệnh cúm trên lâm sàng được xác nhận bằng xét nghiệm trong các hộ gia đình. Dự phòng bằng oseltamivir được kéo dài trong 10 ngày. Trong tổng dân số, đã giảm tỷ lệ mắc bệnh cúm trên lâm sàng ở các hộ gia đình từ 20% (27/136) ở nhóm không được phòng ngừa xuống còn 7% (10/135) ở nhóm được phòng ngừa (giảm 62,7% [26,0 - 81,2; KTC 95%; p = 0,0042]). Tại các hộ gia đình có ca nhiễm đầu tiên, tỷ lệ mắc cúm đã giảm từ 26% (23/89) ở nhóm không được phòng ngừa xuống 11% (9/84) ở nhóm được phòng ngừa (giảm 58,5% [15,6 - 79,6; KTC 95%; p = 0,0114]).

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

Phòng ngừa sau phơi nhiễm với bệnh cúm ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi trong thời kỳ dịch bệnh:

Phòng ngừa trong dịch cúm chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở trẻ em 0-12 tháng tuổi.

Phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng:

Trong một phân tích tổng hợp của hai nghiên cứu khác được thực hiện ở những người trưởng thành khỏe mạnh chưa được tiêm chủng, oseltamivir 75 mg x 1 lần/ngày trong 6 tuần đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm trên lâm sàng từ 25/519 (4,8%) ở nhóm dùng giả dược xuống còn 6/520 (1,2%) ở nhóm dùng oseltamivir (giảm 76% [1,6 - 5,7; KTC 95%; p = 0,0006]) trong đợt bùng phát cúm cộng đồng. NNT trong nghiên cứu này là 28 (24 – 50; KTC 95%).

Một nghiên cứu ở những người lớn tuổi trong viện dưỡng lão, nơi 80% người tham gia được tiêm vắc-xin trong đợt nghiên cứu, oseltamivir 75 mg tiêm một lần mỗi ngày trong 6 tuần đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm lâm sàng từ 12/272 (4,4%) ở nhóm giả dược xuống 1/276 (0,4%) ở nhóm dùng oseltamivir (giảm 92% [1,5 - 6,6; KTC 95%; p = 0,0015]). NNT trong nghiên cứu này là 25 (23 - 62; KTC 95%).

Dự phòng cúm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

Một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược được thực hiện để dự phòng cúm theo mùa ở 475 bệnh nhân suy giảm miễn dịch (388 bệnh nhân được cấy ghép nội tạng đặc [195 giả dược; 193 oseltamivir], 87 bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu [43 giả dược; 44 oseltamivir], không có bệnh nhân mắc các tình trạng ức chế miễn dịch khác), bao gồm 18 trẻ em từ 1 đến 12 tuổi. Mục tiêu chính trong nghiên cứu này là tỷ lệ mắc bệnh cúm lâm trên sàng được xác nhận bằng xét nghiệm khi được xác định bằng cách nuôi cấy virus và/hoặc sự gia tăng gấp

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT LTD. INDIA HYDERABAD

bốn lần kháng thể HAI. Tỷ lệ mắc cúm lâm sàng là 2,9% (7/238) ở nhóm dùng giả dược và 2,1% (5/237) ở nhóm dùng oseltamivir (-2,3% - 4,1%; KTC 95%; 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 của virus cúm giảm tính nhạy cảm hoặc đề kháng với oseltamivir đã được kiểm tra trong các nghiên cứu lâm sàng do Roche tài trợ. Virus kháng oseltamivir xuất hiện thường xuyên hơn trong quá trình điều trị ở trẻ em so với người lớn, dao động từ dưới 1% ở người lớn đến 18% ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi. Những trẻ em mang virus kháng oseltamivir nói chung sẽ lây nhiễm virus trong một thời gian dài so với những trẻ em mang virus nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên, sự đề kháng oseltamivir mới không ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và không kéo dài các triệu chứng cúm.

Tỷ lệ kháng oseltamivir tổng thể cao hơn được quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn bị suy giảm miễn dịch được điều trị bằng oseltamivir liều tiêu chuẩn hoặc liều gấp đôi trong thời gian 10 ngày [14,5% (10/69) ở nhóm liều tiêu chuẩn và 2,7% (2/74) ở nhóm liều gấp đôi], so với dữ liệu từ các nghiên cứu với bệnh nhân người lớn khỏe mạnh được điều trị bằng oseltamivir. Phần lớn bệnh nhân bị kháng thuốc là người được ghép tạng (8/10 bệnh nhân ở nhóm dùng liều chuẩn và 2/2 bệnh nhân ở nhóm liều gấp đôi). Hầu hết các bệnh nhân có virus kháng oseltamivir đều bị nhiễm cúm loại A và có thời gian lây nhiễm virus kéo dài.

Tỷ lệ kháng oseltamivir trong các nghiên cứu lâm sàng

Nhóm bệnh nhân	Bệnh nhân có các chủng đột biến đề kháng (%)	
	Kiểu hình*	Kiểu gen và kiểu hình*
Người lớn và thanh thiếu niên	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Trẻ em (1-12 tuổi)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Trẻ sơ sinh (<1 tuổi)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Việc xác định kiểu gen đầy đủ không được thực hiện trong tất cả các nghiên cứu.

Phòng ngừa cúm:

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

Dữ liệu lâm sàng và khảo sát:

Các đột biến tự nhiên liên quan đến giảm tính nhạy cảm với oseltamivir *in vitro* đã được phát hiện ở virus cúm A và B được phân lập từ những bệnh nhân không phơi nhiễm oseltamivir. Các chủng đề kháng được lựa chọn trong quá trình điều trị bằng oseltamivir đã được phân lập từ cả bệnh nhân có miễn dịch và suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch và trẻ nhỏ có nguy cơ cao xuất hiện virus kháng oseltamivir trong quá trình điều trị.

Các virus kháng oseltamivir được phân lập từ những bệnh nhân được điều trị bằng oseltamivir và các chủng virus cúm trong phòng thí nghiệm kháng oseltamivir đã được phát hiện có chứa các đột biến trong các neuraminidase N1 và N2. Các đột biến kháng thuốc có xu hướng đặc hiệu cho các phân nhóm virus. Kể từ năm 2007, tình trạng kháng thuốc tự nhiên liên quan đến đột biến H275Y trong các chủng H1N1 theo mùa đã được phát hiện không thường xuyên. Tính nhạy cảm với oseltamivir và sự phổ biến của các loại virus này dường như thay đổi theo mùa và theo địa

https://trungtamthuoc.com/

MSH LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

lý. Năm 2008, H275Y được tìm thấy trong> 99% các chủng cúm H1N1 lưu hành ở Châu Âu. Cúm H1N1 2009 ("cúm lợn") hầu như đều nhạy cảm với oseltamivir, chỉ có những báo cáo rời rạc về tình trạng kháng thuốc liên quan đến cả phác đồ điều trị và dự phòng.

13. Đặc tính dược động học:

Thông tin chung

Hấp thu

Oseltamivir được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa sau khi uống oseltamivir phosphat (tiền chất) và được chuyển hóa rộng rãi bởi các esterase chủ yếu ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính (oseltamivir carboxylat). Ít nhất 75% liều uống trong hệ tuần hoàn dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Phơi nhiễm với tiền chất ít hơn 5% so với chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ trong huyết tương của cả tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính tỷ lệ với liều lượng và không bị ảnh hưởng khi dùng chung với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của oseltamivir carboxylat ở người là khoảng 23 lít, thể tích này tương đương với dịch cơ thể ngoại bào. Vì hoạt động của neuraminidase là ở ngoại bào, nên oseltamivir carboxylat sẽ phân bố đến tất cả các vị trí lây lan của virus cúm.

Gắn kết của oseltamivir carboxylat với protein huyết tương người là không đáng kể (khoảng 3%).

Chuyển hóa

Oseltamivir được chuyển hóa rộng rãi thành oseltamivir carboxylat bởi các esterase chủ yếu ở gan. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không phải là chất nền hay chất ức chế của các đồng phân cytochrom P450 chính. Không có liên hợp pha 2 của hai hợp chất được xác định *in vivo*.

Thải trừ

Oseltamivir chủ yếu được thải trừ (> 90%) bằng cách chuyển đổi thành oseltamivir carboxylat, sau đó không được chuyển hóa thêm 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 hoàn toàn qua thận. Độ thanh thải của thận (18,8 L/giờ) vượt quá mức lọc cầu thận (7,5 L/giờ) cho thấy ngoài quá trình lọc ở cầu thận còn có xảy ra bài tiết ở ống thận. Ít hơn 20% liều uống phóng xạ được thải trừ qua phân.

Đối tượng đặc biệt khác

Trẻ em

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi: Dược động học, dược lực học và tính an toàn của oseltamivir phosphat đã được đánh giá trong hai nghiên cứu nhãn mở không đối chứng bao gồm cả trẻ em bị nhiễm cúm dưới một tuổi (n = 135). Tỷ lệ thanh thải của chất chuyển hóa có hoạt tính, được hiệu chỉnh theo trọng lượng cơ thể, giảm theo độ tuổi dưới một tuổi. Sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa cũng thay đổi nhiều hơn ở trẻ sơ sinh nhỏ tuổi nhất. Dữ liệu hiện có chỉ ra rằng sau liều 3 mg/kg ở trẻ sơ sinh 0-12 tháng tuổi, phơi nhiễm với thuốc và chất chuyển hóa được dự đoán là có hiệu quả với dữ liệu an toàn tương đương với ở trẻ lớn hơn và người lớn sử dụng liều khuyến cáo. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phù hợp với dữ liệu an toàn đã được thiết lập ở trẻ lớn hơn.

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

Phòng ngừa sau phơi nhiễm với bệnh cúm ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi trong giai đoạn dịch bệnh trong cộng đồng:

Liều 3mg/kg x 1 lần/ngày ở trẻ sơ sinh <1 tuổi cho thấy mức độ phơi nhiễm trong phạm vi tương

https://trungtamthuoc.com/

MSH LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

tự hoặc cao hơn so với liều 75 mg x 1 lần/ngày ở người lớn. Sự phơi nhiễm không vượt quá mức cho phép điều trị ở trẻ sơ sinh <1 tuổi (3 mg/kg x 2 lần/ngày) và được dự đoán là sẽ có dữ liệu an toàn tương đương. Không có nghiên cứu lâm sàng nào về điều trị dự phòng ở trẻ <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 liều duy nhất ở trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên từ 1 đến 16 tuổi. Dược động học đa liều đã được nghiên cứu ở một số ít trẻ em tham gia vào một nghiên cứu hiệu quả lâm sàng. Trẻ nhỏ hơn thải trừ cả tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với người lớn, dẫn đến việc phơi nhiễm thấp hơn với liều dùng mg/kg. Liều 2 mg/kg cho mức phơi nhiễm oseltamivir carboxylat tương đương với mức đạt được ở người lớn dùng 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.

Người cao tuổi

Phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính ở trạng thái ổn định cao hơn từ 25 đến 35% ở người cao tuổi (65 đến 78 tuổi) so với người lớn dưới 65 tuổi khi dùng liều oseltamivir tương đương. Thời gian bán thải quan sát được ở người cao tuổi tương tự như thời gian bán thải ở người trưởng thành trẻ tuổi. Trên cơ sở phơi nhiễm và dung nạp thuốc, không cần điều chỉnh liều lượng đối với người cao tuổi trừ khi có bằng chứng về suy thận mức độ trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút).

Suy thận

Dùng 100 mg oseltamivir phosphat x 2 lần/ngày trong 5 ngày cho bệnh nhân suy thận ở các mức độ khác nhau cho thấy phơi nhiễm với oseltamivir carboxylat tỷ lệ nghịch với suy giảm chức năng thận.

Suy gan

Các nghiên cứu *in vitro* đã kết luận rằng phơi nhiễm với oseltamivir sẽ không tăng đáng kể cũng như phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính dự kiến sẽ giảm đáng kể ở bệnh nhân suy gan.

Phụ nữ mang thai

Một phân tích tổng hợp về dược động học dân số chỉ ra rằng phác đồ liều lượng oseltamivir phosphat được mô tả trong phần *Liều lượng và cách dùng* sẽ dẫn đến mức độ phơi nhiễm thấp hơn (trung bình 30% trong tất cả các giai đoạn mang thai) 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 nhưng vẫn ở trên nồng độ ức chế (giá trị IC95) và ở mức nồng độ điều trị đối với một loạt các chủng virus 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 có thai trong điều trị hoặc dự phòng cúm.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Phân tích dược động học dân số chỉ ra rằng việc điều trị ở người lớn và trẻ em (< 18 tuổi) bị suy giảm miễn dịch bằng oseltamivir (như được mô tả trong phần *Liều lượng và cách dùng*) dẫn đến tăng phơi nhiễm (từ khoảng 5% lên đến 50%) với chất chuyển hóa có hoạt tính khi so sánh với 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 bệnh nhân vì tình trạng suy giảm miễn dịch của họ. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch kèm suy thận, nên điều chỉnh liều như đã nêu trong phần *Liều lượng và cách dùng*.

Các phân tích dược động học và dược lực học từ hai nghiên cứu ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch chỉ ra rằng không có lợi ích bổ sung có ý nghĩa nào ở mức phơi nhiễm cao hơn mức đạt được sau khi dùng liều chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

MSN LABORATORIES PVT. LTD. INDIA HYDERABAD

14. Quy cách đóng gói:

- Hộp 1 vỉ x 10 viên
- Hộp 3 vỉ x 10 viên
- Hộp 10 vỉ x 10 viên

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

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất
- **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** USP

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

MSN Laboratories Private Limited

Formulation Division, Unit-II, Sy. No.1277 & 1319 to 1324, Nandigama Village, Nandigama Mandal, Ranga Reddy District, Pincode 509228, Telangana State, Ấn Độ.