



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# Flustad 75

- 1. **Tên thuốc**  
Flustad 75
- 2. **Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**  
Để xa tầm tay trẻ em  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- 3. **Thành phần công thức thuốc**  
**Thành phần hoạt chất:**  
Oseltamivir ..... 75 mg  
(dưới dạng oseltamivir phosphate 98,53 mg)  
**Thành phần tá dược:**  
Pregelatinized starch, croscarmellose sodium, povidone K30, sodium stearyl fumarate, talc.
- 4. **Dạng bào chế**  
Viên nang cứng.  
Viên nang cứng số 2, đầu nang màu tím in logo "HT" màu trắng, thân nang màu trắng, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.
- 5. **Chỉ định**  
**Điều trị bệnh cúm**  
Flustad 75 được chỉ định ở người lớn và trẻ em, bao gồm cả trẻ sơ sinh đủ tháng có các triệu chứng điển hình của bệnh cúm, khi virus cúm đang lây lan trong cộng đồng. Thuốc có hiệu quả khi bắt đầu điều trị trong vòng 2 ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.  
**Phòng ngừa bệnh cúm**  
Phòng ngừa bệnh cúm ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên (> 40 kg) sau khi tiếp xúc với các trường hợp nhiễm cúm đã được chẩn đoán trên lâm sàng khi virus cúm đang lây lan trong cộng đồng.  
Sự phù hợp của việc sử dụng Flustad 75 để phòng ngừa cúm nên được xác định theo từng trường hợp cụ thể dựa vào tình huống và đối tượng cần bảo vệ. Trong các trường hợp ngoại lệ (như trong trường hợp chúng virus đang lây lan không phải là chủng virus trong vaccin, và khi có đại dịch), có thể cân nhắc phòng ngừa theo mùa ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi (> 40 kg) trở lên.  
**Flustad 75 không được dùng để thay thế cho vaccin 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. Quyết định dùng oseltamivir để điều trị và phòng ngừa nên dựa trên các đặc tính đã biết của virus cúm đang lây lan, những thông tin có sẵn về tính nhạy cảm của virus cúm đối với thuốc vào mỗi mùa và ảnh hưởng của bệnh ở những vùng địa lý và nhóm bệnh nhân khác nhau.
- 6. **Cách dùng, liều dùng**  
**Cách dùng**  
Flustad 75 được dùng bằng đường uống.  
**Liều dùng**  
**Người lớn và thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên**  
Điều trị: Liều khuyến cáo là 75 mg oseltamivir x 2 lần/ngày trong 5 ngày. Nên bắt đầu điều trị sớm nhất có thể trong vòng 2 ngày đầu kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.  
Phòng ngừa: Liều khuyến cáo để phòng ngừa cúm sau khi tiếp xúc gần với người bị nhiễm cúm là 75 mg oseltamivir x 1 lần/ngày trong 10 ngày. Nên bắt đầu điều trị sớm nhất có thể trong vòng 2 ngày sau khi tiếp xúc với người nhiễm bệnh.  
**Phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng:** Liều khuyến cáo để phòng ngừa bệnh cúm khi có bùng phát dịch trong cộng đồng là 75 mg oseltamivir x 1 lần/ngày trong 6 tuần.  
**Trẻ em**  
**Trẻ em từ 1 – 12 tuổi (> 40 kg)**  
Điều trị: Liều khuyến cáo điều trị là 75 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày. Nên bắt đầu điều trị sớm nhất có thể trong vòng 2 ngày đầu kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.  
**Phòng ngừa:** Liều khuyến cáo phòng ngừa là 75 mg x 1 lần/ngày trong 10 ngày.  
**Phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng:** Chưa có nghiên cứu về việc phòng ngừa khi có dịch cúm ở trẻ em < 12 tuổi.

- **Các thông tin bổ sung:** 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 (magnesium và aluminium hydroxide, calcium carbonate), rimantadine hoặc warfarin (ở những đối tượng ổn định với warfarin và không bị cúm).  
**Tương kỵ của thuốc**  
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.
- 12. **Tác dụng không mong muốn của thuốc**  
**Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10)**  
- Thần kinh: Nhức đầu.  
- Tiêu hóa: Buồn nôn.  
**Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)**  
- Nhiễm trùng: Viêm phế quản, nhiễm Herpes simplex, viêm mũi - họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm xoang.  
- Thần kinh: Mất ngủ.  
- Hô hấp, ngực và trung thất: Ho, đau họng, sổ mũi.  
- Tiêu hóa: Nôn, đau bụng (bao gồm đau bụng trên), khó tiêu.  
- Toàn thân và tại chỗ: Đau, hoa mắt (bao gồm chóng mặt), mệt mỏi, sốt, đau chân tay.  
**Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)**  
- Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn.  
- Thần kinh: Thay đổi ý thức, co giật.  
- Tim: Rối loạn nhịp tim.  
- Gan mật: Tăng enzym gan.  
- Da và mô dưới da: Chàm, viêm da, phát ban, nổi mề đay.  
**Hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000)**  
- Máu và bạch huyết: Giảm tiểu cầu.  
- Miễn dịch: Phản ứng phản vệ, phản ứng giả phản vệ.  
- Tâm thần: Kích động, hành vi bất thường, lo lắng, lẩn lộn, hoang tưởng, mê sảng, ảo giác, ác mộng, tự gây thương tích.  
- Mắt: Rối loạn thị giác.  
- Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng xuất huyết.  
- Gan mật: Viêm gan kịch phát, suy gan, viêm gan.  
- Da và mô dưới da: Phù mạch thần kinh, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.
- 13. **Quá liều và cách xử trí**  
- Các báo cáo về quá liều khi dùng oseltamivir được thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành. 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 do dùng quá liều tương tự như trong sử dụng thuốc oseltamivir để điều trị (Xem mục 12. Tác dụng không mong muốn của thuốc).  
- Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.  
- Trẻ em: Quá liều đã được báo cáo ở trẻ em nhiều hơn người lớn và thanh thiếu niên. Cần thận trọng khi sử dụng oseltamivir cho trẻ em.
- 14. **Đặc tính dược lực học**  
**Nhóm dược lý:** Thuốc kháng virus dùng toàn thân, chất ức chế neuraminidase.  
**Mã ATC:** J05AH02.  
- Oseltamivir phosphate là một tiền dược của chất chuyển hóa có hoạt tính (oseltamivir carboxylate), một chất ức chế chọn lọc enzym neuraminidase của virus cúm - glycoprotein được tìm thấy trên bề mặt virus hoàn chỉnh. Hoạt động enzym neuraminidase của virus 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 cúm A và B *in vitro*. Oseltamivir phosphate ức chế sự gây nhiễm và sao chép của virus *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 vivo* ở nồng độ kháng virus tương tự với nồng độ đạt được ở người sử dụng 75 mg x 2 lần/ngày.  
- Hoạt tính kháng virus của oseltamivir đối với cúm A và B đã được hỗ trợ bằng các nghiên cứu thử nghiệm trên các tinh nguyên viên khỏe mạnh. Nồng độ oseltamivir cần thiết để ức chế 50% hoạt tính enzym neuraminidase (IC50) đối với cúm A dao động từ 0,1 – 1,3 nM, và đối với cúm B là 2,6 nM. Giá trị IC50 cao hơn đối với cúm B, lên đến trung





Việc phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng: Chưa có nghiên cứu về việc phòng ngừa khi có dịch cúm ở trẻ em < 12 tuổi.

**Suy gan**

Không cần điều chỉnh liều điều trị hoặc liều phòng ngừa bệnh cúm cho những bệnh nhân rối loạn chức năng gan. Chưa có nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân nhi có rối loạn chức năng gan.

**Suy thận**

**Điều trị bệnh cúm:** Nên điều chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) bị suy thận vừa hoặc nặng. Liều khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút là 75 mg x 2 lần/ngày.

**Phòng ngừa cúm:** Nên điều chỉnh liều cho người lớn và thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) bị suy thận vừa hoặc nặng. Liều khuyến cáo phòng ngừa cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút là 75 mg x 1 lần/ngày. Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em (< 12 tuổi) bị suy thận.

**Người cao tuổi**

Không cần điều chỉnh liều, trừ khi có bằng chứng suy thận vừa hoặc nặng.

**Bệnh nhân suy giảm miễn dịch**

**Điều trị:** Liều khuyến cáo là 75 mg oseltamivir x 2 lần/ngày trong 10 ngày cho người lớn. Nên bắt đầu điều trị sớm nhất có thể trong vòng 2 ngày đầu kể từ khi xuất hiện triệu chứng cúm.

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

**7.**

**Chỉ định**

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

**8.**

**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 nào gây ra bởi các tác nhân không phải virus cúm.

**Flustad 75 không thay thế cho vaccin cúm.** Sử dụng oseltamivir không ảnh hưởng đến việc chủng ngừa cúm hàng năm. Việc bảo vệ chống lại virus cúm chỉ kéo dài khi sử dụng oseltamivir. Chỉ nên sử dụng oseltamivir để điều trị và phòng ngừa cúm khi dữ liệu dịch tễ học đáng tin cậy cho thấy virus cúm đang lây lan trong cộng đồng.

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

**Mắc bệnh nghiêm trọng đồng thời:** Chưa có thông tin về an toàn và hiệu quả của oseltamivir ở những bệnh nhân mắc bệnh nghiêm trọng hoặc không ổn định mà 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 chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, thời gian điều trị cúm ở bệnh nhân trưởng thành bị suy giảm miễn dịch nên là 10 ngày, vì không có nghiên cứu về thời gian điều trị ngắn hơn của oseltamivir ở nhóm bệnh nhân này.

**Bệnh tim/hô hấp:** Hiệu quả điều trị của oseltamivir với người mắc bệnh tim mạn tính và/hoặc bệnh hô hấp chưa được thiết lập. Không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng giữa nhóm được điều trị và nhóm sử dụng giả dược trong các đối tượng này.

**Trẻ em:** Chưa có dữ liệu khuyến cáo về liều cho trẻ sinh non (< 36 tuần tuổi).

**Suy thận nặng:** Khuyến cáo điều chỉnh liều trong điều trị và phòng ngừa ở thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) và người lớn bị suy thận nặng. Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em (> 12 tuổi) bị suy thận.

**Biến cố trên thần kinh:** Các biến cố trên thần kinh đã được báo cáo ở bệnh nhân bị cúm dùng oseltamivir, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên. Những biến cố này cũng được ghi nhận bởi bệnh nhân bị cúm mà không dùng oseltamivir. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hành vi bất thường, cũng như đánh giá về lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị trên từng bệnh nhân. Sử dụng thuốc chỉ phù hợp nếu lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ.

**Phụ nữ có thai**

**Cúm có ảnh hưởng bất lợi** trên phụ nữ có thai và thai nhi, với nguy cơ dị tật bẩm sinh cao khi viết tắt tim bẩm sinh. Một lượng lớn dữ

bằng các nghiên cứu thử nghiệm trên người. **Nồng độ oseltamivir cần thiết để ức chế 50% hoạt tính của neuraminidase (IC50) đối với cúm A dao động từ 0,1 – 1,3 nM, và đối với cúm B là 2,6 nM. Giá trị IC50 cao hơn đối với cúm B, lên đến trung vị 8,5 nM, được ghi nhận trong các nghiên cứu đã công bố.**

**Đặc tính dược động học**

**Hấp thu**

Oseltamivir được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa sau khi uống oseltamivir phosphate (tiền dược) và một phần lớn thuốc được chuyển hóa thành chất có hoạt tính (oseltamivir carboxylate), chủ yếu nhờ các enzym esterase ở gan. Ít nhất 75% lượng thuốc vào tuần hoàn dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự phơi nhiễm với tiền dược ít hơn 5% so với chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ trong huyết tương của cả tiền dược và chất chuyển hóa có hoạt tính tỷ lệ với liều dùng 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 carboxylate là khoảng 23 lít ở người, tương đương với thể tích dịch ngoại bào. Do neuraminidase có hoạt tính ở ngoại bào, oseltamivir carboxylate phân bố đến tất cả các vị trí mà virus lấy thụ thể trong cơ thể.

Sự gắn kết của oseltamivir carboxylate với protein huyết tương ở người là không đáng kể (khoảng 3%).

**Biến đổi sinh học**

Oseltamivir được chuyển hóa rộng rãi thành oseltamivir carboxylate bởi enzym esterase khu trú chủ yếu ở gan. Các nghiên cứu in vitro cho thấy cả oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không phải là cơ chất hoặc chất ức chế của các đồng dạng cytochrom P450. Không phát hiện được liên hợp pha 2 của bất kỳ chất nào in vivo.

**Thải trừ**

Oseltamivir sau khi hấp thu được thải trừ phần lớn (> 90%) bằng cách chuyển hóa thành oseltamivir carboxylate. Chất này không được chuyển hóa tiếp mà bị thải trừ qua nước tiểu. Nồng độ đỉnh của oseltamivir carboxylate trong huyết tương giảm dần với thời gian bán thải từ 6 – 10 giờ ở hầu hết bệnh nhân. Các chất chuyển hóa có hoạt tính được thải trừ hoàn toàn 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.

**Đối tượng đặc biệt**

**Trẻ em**

**Trẻ em dưới 1 tuổi:** Dược động học, dược lực học và an toàn của oseltamivir phosphate đã được đánh giá trong hai nghiên cứu nhân mô không kiểm soát bao gồm trẻ em nhiễm cúm dưới 1 tuổi (n = 135). Tốc độ thanh thải của chất chuyển hóa có hoạt tính, được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, giảm dần theo độ tuổi dưới 1 năm. Nồng độ chất chuyển hóa cũng biến đổi nhiều hơn ở những trẻ nhỏ tuổi nhất. Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng sau khi uống liều 3 mg/kg ở trẻ 0 – 12 tháng tuổi, nồng độ tiền dược và chất chuyển hóa đạt đến hiệu quả điều trị tương đương với các dữ liệu an toàn đạt được ở trẻ lớn hơn và người lớn sử dụng liều được phê chuẩn. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phù hợp với những thông tin về an toàn đã thiết lập ở trẻ lớn hơn.

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

**Phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi khi có đại dịch:** Mô phỏng liều dùng 3 mg/kg x 1 lần/ngày ở trẻ < 1 tuổi cho nồng độ tương tự hoặc cao hơn so với liều dùng 75 mg x 1 lần/ngày ở người lớn. Nồng độ không vượt quá nồng độ điều trị cho trẻ < 1 tuổi (3 mg/kg x 2 lần/ngày) và được dự đoán có kết quả an toàn tương đương. Chưa có nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả dự phòng ở trẻ < 1 tuổi.

**Trẻ sơ sinh và trẻ em ≥ 1 tuổi:** Dược động học của oseltamivir đã được đánh giá trong các nghiên cứu được động học đơn liều ở trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên từ 1 – 16 tuổi. Dược động học đa liều 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 tiền dược và chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với người lớn, dẫn đến nồng độ thuốc trở nên thấp hơn nếu tính theo liều được cho tính bằng mg/kg. Liều 2 mg/kg cho





- **Mức bệnh nghiêm trọng đồng thời:** Chưa có thông tin về an toàn và hiệu quả của oseltamivir ở những bệnh nhân mắc bệnh nghiêm trọng hoặc không ổn định mà 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 chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, thời gian điều trị cúm ở bệnh nhân trưởng thành bị suy giảm miễn dịch nên là 10 ngày, vì không có nghiên cứu về thời gian điều trị ngắn hơn của oseltamivir ở nhóm bệnh nhân này.
  - **Bệnh tim/hô hấp:** Hiệu quả điều trị của oseltamivir với người mắc bệnh tim mạn tính và/hoặc bệnh hô hấp chưa được thiết lập. Không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng giữa nhóm được điều trị và nhóm sử dụng giả dược trong các đối tượng này.
  - **Trẻ em:** Chưa có dữ liệu khuyến cáo về liều cho trẻ sinh non (< 36 tuần tuổi).
  - **Suy thận nặng:** Khuyến cáo điều chỉnh liều trong điều trị và phòng ngừa ở thanh thiếu niên (13 – 17 tuổi) và người lớn bị suy thận nặng. Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ em ( $\geq 1$  tuổi) bị suy thận.
  - **Biến cố trên thần kinh:** Các biến cố trên thần kinh đã được báo cáo ở bệnh nhân bị cúm dùng oseltamivir, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên. Những biến cố này cũng được ghi nhận bởi bệnh nhân bị cúm mà không dùng oseltamivir. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hành vi bất thường, cũng như đánh giá về lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị trên từng bệnh nhân.
- 9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**
- Phụ nữ có thai**
- **Cum có ảnh hưởng bất lợi trên phụ nữ có thai và thai nhi,** với nguy cơ dị tật bẩm sinh lớn, bao gồm cả khuyết tật tim bẩm sinh. Một lượng lớn dữ liệu về việc sử dụng oseltamivir của phụ nữ mang thai từ các báo cáo sau lưu hành và nghiên cứu quan sát (hơn 1000 trường hợp sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ) cho thấy oseltamivir không gây dị tật cũng như độc tính trên thai nhi/trẻ sơ sinh.
  - Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát, nguy cơ dị tật tổng thể không tăng lên, kết quả các khuyết tật tim bẩm sinh được chẩn đoán trong vòng 12 tháng sau sinh không được ghi nhận. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ khuyết tật tim bẩm sinh sau khi sử dụng oseltamivir trong 3 tháng đầu thai kỳ là 1,76% (7 trẻ sơ sinh trong số 397 trường hợp mang thai) so với các trường hợp mang thai không sử dụng thuốc từ dân số chung là 1,01% (Tỷ lệ chênh lệch 1,75, độ tin cậy 95% từ 0,51 đến 5,98). Ý nghĩa lâm sàng của nghiên cứu này không rõ ràng, vì nghiên cứu vẫn còn hạn chế. Ngoài ra, nghiên cứu này quá nhỏ để đánh giá một cách đáng tin cậy các loại dị tật chính; hơn nữa, phụ nữ sử dụng và không sử dụng oseltamivir không thể phân biệt hoàn toàn, đặc biệt là việc họ có bị cúm hay không.
  - Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính về sinh sản.
  - Có thể cân nhắc việc sử dụng oseltamivir trong thai kỳ nếu cần thiết và sau khi đánh giá thông tin về lợi ích và an toàn sẵn có cùng với khả năng gây bệnh của chủng virus cúm hiện hành.
- Phụ nữ cho con bú**
- Ở chuột cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết qua sữa. Dữ liệu còn rất hạn chế trên trẻ bú sữa từ mẹ đang sử dụng oseltamivir và trên sự bài tiết oseltamivir qua sữa mẹ. Các dữ liệu hạn chế cho thấy oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính đã được phát hiện trong sữa mẹ, tuy nhiên với nồng độ thấp hơn liều điều trị đối với trẻ sơ sinh. Sau khi xem xét các thông tin này, cùng với khả năng gây bệnh của chủng virus cúm đang lây lan và tình trạng sức khỏe của người mẹ đang cho con bú, có thể cân nhắc việc sử dụng oseltamivir khi có lợi ích rõ ràng đối với người mẹ cho con bú.
- 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.
- 10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**
- Oseltamivir không ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.
- 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc**
- Tương tác 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 glucuronidase, cho thấy ít có khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.
  - **Probenecid:** Không cần điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời với probenecid ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Việc phối hợp với probenecid, một chất ức chế mạnh con đường anion hóa trong sự bài tiết ở ống thận, dẫn đến tăng phơi nhiễm khoảng 2 lần với chất chuyển hóa có hoạt tính của oseltamivir.
  - **Amoxicillin:** Oseltamivir không có tương tác dược động học với amoxicillin, chất có chung con đường thải trừ, cho thấy tương tác với oseltamivir qua con đường này rất yếu.
  - **Sự thải trừ 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 (độ lọc cầu thận và sự bài tiết ở ống thận dưới dạng anion) và khả năng bài tiết của các cơ chất dự ứng này. Tuy nhiên, cần thận trọng khi kê đơn oseltamivir ở các đối tượng đang sử dụng các thuốc đồng thải trừ với giới hạn trị liệu hẹp (như chlorpropamide, methotrexate, phenylbutazone).

- **Trẻ em dưới 1 tuổi:** Dược động học, được lực học và an toàn của oseltamivir phosphate đã được đánh giá trong hai nghiên cứu nhân mô không kiểm soát bao gồm trẻ em nhiễm cúm dưới 1 tuổi (n = 135). Tốc độ thanh thải của chất chuyển hóa có hoạt tính, được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, giảm dần theo độ tuổi dưới 1 năm. Nồng độ chất chuyển hóa cũng biến đổi nhiều hơn ở những trẻ nhỏ tuổi nhất. Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng sau khi uống liều 3 mg/kg ở trẻ 0 – 12 tháng tuổi, nồng độ tiền dược và chất chuyển hóa đạt đến hiệu quả điều trị tương đương với các dữ liệu an toàn đạt được ở trẻ lớn hơn và người lớn sử dụng liều được phê chuẩn. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phù hợp với những thông tin về an toàn đã thiết lập ở trẻ lớn hơn.
  - Không có dữ liệu sẵn có về việc phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm cho trẻ dưới 1 tuổi. Việc phòng ngừa khi có dịch cúm trong cộng đồng chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 12 tuổi.
  - **Phòng ngừa cúm sau phơi nhiễm ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi khi có đại dịch:** Mô phỏng liều dùng 3 mg/kg x 1 lần/ngày ở trẻ < 1 tuổi cho nồng độ tương tự hoặc cao hơn so với liều dùng 75 mg x 1 lần/ngày ở người lớn. Nồng độ không vượt quá nồng độ điều trị cho trẻ < 1 tuổi (3 mg/kg x 2 lần/ngày) và được dự đoán có kết quả an toàn tương đương. Chưa có nghiên cứu lâm sàng về điều trị dự phòng ở trẻ < 1 tuổi.
  - **Trẻ sơ sinh và trẻ em  $\geq 1$  tuổi:** 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 – 16 tuổi. Dược động học đã điều chỉnh 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 tiền dược và chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với người lớn, dẫn đến nồng độ thuốc trở nên thấp hơn nếu tính theo liều được cho tính bằng mg/kg. Liều 2 mg/kg cho nồng độ oseltamivir carboxylate tương tự với nồng độ đạt được ở người lớn dùng liều đơn 75 mg duy nhất (khoảng 1 mg/kg). Dược động học của oseltamivir ở trẻ em và thanh thiếu niên  $\geq 12$  tuổi tương tự như ở người lớn.
- Người cao tuổi**
- Ở người cao tuổi (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 lớn dưới 65 tuổi khi dùng cùng một liều oseltamivir. Thời gian bán thải của thuốc ở người cao tuổi tương tự như ở người trẻ tuổi. Căn cứ vào nồng độ của thuốc và khả năng dung nạp, không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi trừ khi có bằng chứng suy thận vừa hoặc nặng (CrCl < 60 ml/phút).
- Suy thận**
- Sau khi dùng 100 mg oseltamivir phosphate x 2 lần/ngày trong 5 ngày cho bệnh nhân suy thận ở nhiều mức độ khác nhau, người ta thấy nồng độ oseltamivir carboxylate tỷ lệ nghịch với sự suy giảm chức năng thận.
- Suy gan**
- Các nghiên cứu *in vitro* đã kết luận rằng phơi nhiễm với oseltamivir không tăng đáng kể, cũng như phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính không giảm đáng kể ở bệnh nhân suy gan.
- Phụ nữ có thai**
- Một phân tích gộp được động học trên dân số chỉ ra rằng với phác đồ liều lượng sử dụng oseltamivir mô tả trong mục 6. Cách dùng, liều dùng thì sự tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính ở phụ nữ có thai thấp hơn khi so với phụ nữ không có thai (trung bình 30% ở cả 3 tháng đầu thai kỳ). Tuy sự hấp thu thấp hơn dự đoán nhưng vẫn duy trì nồng độ cao hơn nồng độ ức chế (giá trị IC95) và ở ngưỡng điều trị một loạt các chủng virus cúm. Ngoài ra, có bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát cho thấy lợi ích của phác đồ dùng thuốc hiện nay ở đối tượng bệnh nhân này. Do đó, việc điều chỉnh liều không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai trong điều trị hoặc phòng ngừa cúm.
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch**
- Phân tích dược động học trên dân số cho thấy việc điều trị cho người trưởng thành bị suy giảm miễn dịch bằng oseltamivir dẫn đến tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính (lên đến 50%) so với người trưởng thành có cùng độ thanh thải creatinin mà không bị suy giảm miễn dịch. Do chất chuyển hóa có hoạt tính có khoảng an toàn rộng nên không cần điều chỉnh liều ở người trưởng thành bị suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, đối với người trưởng thành bị suy giảm miễn dịch kèm theo suy thận, nên điều chỉnh liều như mô tả trong mục 6. Cách dùng, liều dùng.

- 16. **Quy cách đóng gói**  
Vi 10 viên. Hộp 1 vi.  
Vi 10 viên. Hộp 3 vi.
- 17. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
- 17.1. **Điều kiện bảo quản**  
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.
- 17.2. **Hạn dùng**  
36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- 17.3. **Tiêu chuẩn chất lượng**  
USP.
- 18. **Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**

Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1  
Số 40 Đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,  
P. An Phú, Tp. Thủ Đức, An. T. Bình Dương, Việt Nam  
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469