

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 19/09/2014

PREPRESS - INFORMATION

**Format 52 x 18 x 130 mm
Register Nr. 86.4.2258
NP 7812
08.04.2009 12:20:28
Grundschrift 7 Punkt**

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof Date: Visa:	New Proof Date: Visa:
OK for Printing Date: Visa:	Control File Date: Visa:

CUSTOMER

Corrections Date: Visa:
OK for Printing Date: Visa:

10107176 FE-E
FILM 1 VON 4
Schwarz
08.04.09

10107176 FE-E
FILM 2 VON 4
PMS 300
08.04.09

10107176 FE-E
FILM 3 VON 4
PMS 327
08.04.09

10107176 FE-E
FILM 4 VON 4
PMS 130
08.04.09

Medicine: keep out of reach of children
Dosage and administration: see package insert

1 viên nang = 75 mg oseltamivir
dưới dạng muối oseltamivir phosphat

Dùng đường uống

Hộp chứa 10 viên nang trong 1 vỉ

Chỉ định, chống chỉ định, liều và cách dùng: xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

**THUỐC CHỈ BÁN THEO ĐƠN.
ĐỀ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

1 caps = 75 mg oseltamivir in the form of oseltamivir phosphate

NSX, HD, số lô SX: xem phần MFD, EXP, Batch No in trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng

Số đăng ký:

Sản xuất cho F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thụy Sĩ bởi **CENEXI SAS**,
52, rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-Sous-Bois, Pháp
Đóng gói bởi: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ
Dưới sự cho phép của: Gilead Sciences.
Thành phố Foster, California, Mỹ

Nhà nhập khẩu:

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, by CENEXI SAS, Fontenay-sous-bois, France

**Tamiflu®
Oseltamivir
75 mg**

10 capsules

Roche

10107176
FE-E 1111
7812

Handwritten text in a red rectangular box, likely a date or reference number, including the characters "1971" and "11/11".

Large, heavily blurred and illegible text block in the center of the page, possibly representing a title or main content.

PREPRESS - INFORMATION

136 mm breit, 1 Nutzen
Blistergrösse 124 x 48 mm
Streudruck

23.07.2008 10:57:00
PATEXT halbmanuell
Grundschrift 9.6 Punkt

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof
Date:
Visa:

New Proof
Date:
Visa:

Corrections
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

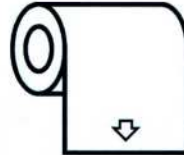
Control File
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

10095148 UN
FILM 1 VON 1
Schwarz
23.07.08

Art-Nr, Code und
Code-Steuermarke
1 x pro Zylinder-Umfang

Zeichnung
99.4.3674



Tamiflu®
Oseltamivir
75 mg

Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche
Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche	Tamiflu® Oseltamivir 75 mg Roche



EXP (Batch No.) MFD
EXP (Batch No.) MFD
EXP (Batch No.) MFD
EXP (Batch No.) MFD

10095148 UN 1111

Rx

Tamiflu[®]

Osetamivir



1. MÔ TẢ

1.1 Nhóm dược lý / điều trị

Tamiflu là một thuốc kháng vi rút

1.2 Dạng dược phẩm

Viên nang cứng

Viên nang 75 mg gồm thân nang mờ đục màu ghi có in chữ "ROCHE" và nắp mờ đục màu vàng nhạt có in "75mg". Chữ in màu xanh.

1.3 Đường dùng

Đường uống.

1.4 Tính vô trùng / Bức xạ

Không áp dụng.

1.5 Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất: osetamivir phosphat.

Mỗi viên nang 75mg chứa 98,5mg osetamivir phosphat, tương đương với 75mg osetamivir.

Danh sách tá dược

Sorbitol và natri benzoat

Tá dược trong viên nang: Tinh bột hồ hóa sơ bộ, Povidine K 30, Natri carboxymetyl cellulose mạch cầu, khoáng vật magiê hydrat silicat, Natri stearyl fumarat.

2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

Tamiflu được chỉ định để điều trị bệnh cúm ở người lớn và trẻ em bao gồm cả trẻ sơ sinh đủ tháng (Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 2.4 Những Cảnh báo và Thận trọng và mục 3.3 Tính an toàn tiền lâm sàng)

Tamiflu được chỉ định để phòng ngừa bệnh cúm ở người lớn và trẻ em từ một tuổi trở lên.

2.2. Liều lượng và Cách dùng

Tamiflu có thể được dùng kèm hoặc không kèm theo thức ăn. (Xem mục 3.2 Các đặc tính dược động học). Tuy nhiên, dùng Tamiflu kèm với thức ăn có thể làm tăng khả năng dung nạp thuốc ở một số bệnh nhân.

Trong trường hợp huyền dịch uống Tamiflu không sẵn có, người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em không thể nuốt viên thuốc vẫn có thể uống đúng liều lượng (xem phần Hướng dẫn pha trộn ở cuối tờ hướng dẫn sử dụng này). Pha chế tại hiệu thuốc là lựa chọn tốt nhất.

Liều chuẩn:

Điều trị bệnh cúm

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

Người lớn và thanh thiếu niên:

Ở người lớn và thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên, liều khuyến dùng là uống viên nang Tamiflu 75mg hai lần mỗi ngày, trong 5 ngày. Trong trường hợp không thể nuốt được viên nang, có thể dùng dạng huyền dịch với liều 75mg Tamiflu hai lần mỗi ngày, trong 5 ngày.

Trẻ em:

Trẻ có cân nặng trên 40 kg nếu có thể nuốt được viên nang, cũng có thể được điều trị với liều uống viên nang 75mg hai lần mỗi ngày hoặc một viên nang 30mg cộng với một viên nang 45mg hai lần mỗi ngày, thay vì dùng Tamiflu dạng huyền dịch với liều khuyên dùng như bảng dưới đây.

Liều uống được khuyên dùng của Tamiflu cho trẻ từ một tuổi trở lên:

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyên dùng trong 5 ngày	Lượng huyền dịch uống (6mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg hai lần mỗi ngày	5,0 ml hai lần mỗi ngày
> 15 kg đến 23 kg	45 mg hai lần mỗi ngày	7,5 ml hai lần mỗi ngày
> 23 kg đến 40 kg	60 mg hai lần mỗi ngày	10,0 ml hai lần mỗi ngày
> 40kg	75 mg hai lần mỗi ngày	12,5 ml hai lần mỗi ngày

Trẻ em dưới 1 tuổi:

Liều uống Tamiflu khuyên cáo cho trẻ từ 0 đến 12 tháng là 3 mg/kg hai lần một ngày, dùng trong 5 ngày. Liều dùng khuyến cáo này không áp dụng cho trẻ sơ sinh có số tuần tuổi dưới 36 tuần kể từ khi thụ thai.

Liều dùng đường uống của Tamiflu được khuyến cáo cho trẻ dưới một tuổi là:

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyên dùng trong 5 ngày	Lượng huyền dịch uống (6mg/mL)
3 kg	9 mg hai lần mỗi ngày	1,5 ml hai lần mỗi ngày
4 kg	12 mg hai lần mỗi ngày	2,0 ml hai lần mỗi ngày
5 kg	15 mg hai lần mỗi ngày	2,5 ml hai lần mỗi ngày
6 kg	18 mg hai lần mỗi ngày	3,0 ml hai lần mỗi ngày
7 kg	21 mg hai lần mỗi ngày	3,5 ml hai lần mỗi ngày
8 kg	24 mg hai lần mỗi ngày	4,0 ml hai lần mỗi ngày
9 kg	27 mg hai lần mỗi ngày	4,5 ml hai lần mỗi ngày
10 kg	30 mg hai lần mỗi ngày	5,0 ml hai lần mỗi ngày

*Bảng này không bao gồm tất cả các số liệu về cân nặng có thể có trong độ tuổi này. Đối với tất cả các bệnh nhân dưới một tuổi, liều 3mg /kg được dùng để tính liều cho mọi bệnh nhi.

Bột Tamiflu dạng pha huyền dịch uống nên được pha bởi dược sĩ trước khi phát cho bệnh nhân (xem mục 4.2

Hướng dẫn đặc biệt trong Sử dụng)

Phòng ngừa bệnh cúm

Người lớn và thanh thiếu niên:

Liều uống Tamiflu khuyên dùng để phòng ngừa bệnh cúm sau khi tiếp xúc với người bị nhiễm cúm là 75mg ngày một lần, trong 10 ngày. Nên bắt đầu việc sử dụng trong vòng hai ngày sau khi tiếp xúc với nguồn bệnh. Liều khuyên dùng để phòng bệnh cúm trong suốt thời gian có dịch ở cộng đồng là dùng 75mg ngày một lần. Tính an toàn và hiệu quả của việc dùng thuốc đã được chứng minh cho tới 6 tuần. Chủng nào vẫn còn dùng thuốc thì thời gian bảo vệ của thuốc vẫn còn.

Trẻ em từ 1 tuổi:

Trẻ có cân nặng trên 40 kg nếu có thể nuốt được viên nang, cũng có thể được điều trị phòng bệnh cúm với viên nang 75mg một lần mỗi ngày hoặc một viên 30 mg cộng với một viên 45 mg một lần mỗi ngày, trong 10 ngày, thay vì dùng Tamiflu dạng huyền dịch với liều khuyên dùng như bảng dưới đây.

Liều uống được khuyên dùng của Tamiflu để phòng ngừa bệnh cúm cho trẻ từ một tuổi trở lên:

Trọng lượng cơ thể	Liều khuyên dùng trong 10 ngày	Lượng huyền dịch uống (6 mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg ngày một lần	5,0 ml ngày một lần
> 15 kg đến 23 kg	45 mg ngày một lần	7,5 ml ngày một lần
> 23 kg đến 40 kg	60mg ngày một lần	10,0 ml ngày một lần
> 40kg	75mg ngày một lần	12,5 ml ngày một lần

Tamiflu dạng bột pha huyền dịch uống nên được pha chế bởi dược sĩ trước khi dùng cho bệnh nhân (Xem mục 4.2 *Hướng dẫn đặc biệt cho việc Sử dụng, Bảo quản và Hủy bỏ thuốc*).

2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Điều trị bệnh cúm

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30-60 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống 30mg uống hai lần một ngày, trong 5 ngày. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 10-30 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống 30mg uống ngày một lần, trong 5 ngày. Ở những bệnh nhân đang thăm phân máu định kỳ, nếu triệu chứng cúm xuất hiện trong khoảng thời gian 48 giờ giữa hai lần thăm phân máu có thể dùng liều khởi đầu 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu. Để nồng độ thuốc trong huyết tương được duy trì trong khoảng trị liệu, nên dùng một liều 30 mg Tamiflu sau mỗi lần thăm phân máu. Đối với thăm phân phúc mạc, nên dùng một liều 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu và sau đó bổ sung các liều 30 mg mỗi 5 ngày (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt và mục 2.4 Những Cảnh báo và Thận trọng). Dược động học của oseltamivir chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân “bệnh thận giai đoạn cuối” (tức là độ thanh thải creatinin < 10ml/ phút) không đang thăm phân máu. Do đó, không có liều khuyên dùng cho nhóm bệnh nhân này.

Phòng ngừa bệnh cúm

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30-60 ml/phút, liều dùng Tamiflu nên được giảm xuống còn 30mg, một ngày uống một lần. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 10-30 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống 30mg uống cách ngày một lần. Ở những bệnh nhân đang thăm phân máu định kỳ, có thể dùng liều khởi đầu 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu. Để nồng độ thuốc trong huyết tương được duy trì trong khoảng trị liệu, nên dùng một liều 30 mg Tamiflu sau mỗi những lần thăm phân máu xen kẽ. Đối với thăm phân phúc mạc, nên dùng 1 liều 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu và sau đó bổ sung các liều 30 mg mỗi 7 ngày. (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt và mục 2.4 Những Cảnh báo và Thận trọng). Dược động học của oseltamivir còn chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân “bệnh thận giai đoạn cuối” (tức là độ thanh thải creatinin < 10ml/ phút) không đang thăm phân máu. Do đó, không có liều khuyên dùng cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ hoặc vừa khi được điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cúm (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt). Độ an toàn và đặc tính dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Việc dự phòng cúm mùa cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch từ 1 tuổi trở lên được khuyên là 12 tuần. Không cần điều chỉnh liều (xem mục 2.2).

Người già

Không cần điều chỉnh liều cho người già khi được điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cúm (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt)

Trẻ em

Tính hiệu quả của Tamiflu ở trẻ dưới một năm tuổi chưa được xác lập (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt). Các dữ liệu dược động học chỉ ra rằng liều 3 mg/kg hai lần một ngày ở trẻ từ 0 đến 12 tháng tuổi cho nồng độ tiền chất và chất chuyển hoá có hoạt tính trong huyết tương ở đa số bệnh nhi tương tự như nồng độ có hiệu quả lâm sàng ở trẻ lớn hơn và người lớn (Xem mục 2.1 Chỉ định điều trị)

2.3 Chống chỉ định

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

2.4 Những Cảnh báo và Thận trọng

Cơ giât và các biến cố tâm thần kinh giống như mê sảng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân cúm dùng Tamiflu, chủ yếu xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên. Trong một vài trường hợp rất hiếm gặp, các biến cố này gây nên chấn thương do tai nạn. Vai trò của Tamiflu đối với các biến cố này hiện vẫn chưa biết rõ và các biến cố này cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị cúm mà không dùng Tamiflu. Ba nghiên cứu dịch tễ học quy mô lớn độc lập đã khẳng định rằng các bệnh nhân nhiễm cúm đang dùng Tamiflu không có nguy cơ xảy ra các biến cố về tâm thần kinh cao hơn so với những bệnh nhân nhiễm cúm không dùng thuốc kháng vi rút

(xem phần 2.6.2 Sau khi lưu hành thuốc).

Bệnh nhân (đặc biệt trẻ em và thanh thiếu niên), cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hành vi bất thường.

Không thấy bằng chứng về hiệu quả của Tamiflu trong bất kỳ bệnh nào gây bởi các tác nhân không phải vi rút cúm type A và B.

Để điều chỉnh liều cho những bệnh nhân bị suy thận, xin xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt và mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Một lọ Tamiflu 30g để pha huyền dịch uống có chứa 25,713g sorbitol. Một liều 45mg oseltamivir uống hai lần mỗi ngày sẽ đưa vào cơ thể 2,6g sorbitol. Với những bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền, liều nói trên vượt quá mức sorbitol tối đa được khuyến dùng hàng ngày.

2.4.1 Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Tamiflu không có tác dụng phụ nào lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

2.4.2 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác

Thông tin từ những nghiên cứu về dược lý và dược động học của oseltamivir phosphate cho thấy không có khả năng xảy ra các tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Một lượng lớn oseltamivir phosphate được chuyển hoá thành hợp chất có hoạt tính nhờ esterase, xảy ra chủ yếu ở gan. Các tương tác thuốc do sự cạnh tranh với esterase vẫn chưa được báo cáo nhiều trong y văn. Do oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính đều gắn kết kém với protein huyết tương, khả năng tương tác do chiếm chỗ của thuốc khó có thể xảy ra.

Các nghiên cứu in vitro cho thấy cả oseltamivir phosphate lẫn chất chuyển hoá có hoạt tính đều không phải là chất nền tốt cho men oxidase có chức năng hỗn hợp P450 hoặc cho men glucuronyl transferases. (Xem mục 3.2. Các đặc tính dược động học). Không có cơ sở nào về mặt cơ chế cho thấy có sự tương tác với thuốc ngừa thai dùng đường uống.

Cimetidine, một chất ức chế không đặc hiệu của các đồng dạng cytochrome P450 và là chất cạnh tranh với những thuốc gốc ba-zơ hoặc thuốc cation hoá để bài tiết qua ống thận, không có ảnh hưởng gì lên nồng độ trong huyết tương của oseltamivir hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính của nó.

Xét về mặt lâm sàng, các tương tác thuốc quan trọng có liên quan đến sự cạnh tranh để bài tiết qua ống thận khó có thể xảy ra do giới hạn an toàn đã được biết của hầu hết các thuốc, đặc điểm thải trừ của chất chuyển hoá có hoạt tính (sự lọc ở vi cầu thận và bài tiết ở ống thận dưới dạng anion) và khả năng thải trừ của những đường này. Dùng thuốc đồng thời với probenecid sẽ làm tăng nồng độ các chất chuyển hoá có hoạt tính lên gần gấp đôi do làm giảm sự bài tiết chủ động của chúng ở ống thận. Tuy vậy, nhờ giới hạn an toàn của chất chuyển hoá có hoạt tính rất rộng nên không cần thiết phải điều chỉnh liều khi dùng thuốc chung với probenecid.

Dùng thuốc đồng thời với amoxicillin không làm thay đổi nồng độ của cả hai loại thuốc trong huyết tương, điều này cho thấy rằng sự cạnh tranh để được bài tiết dưới dạng anion là rất yếu.

Dùng thuốc đồng thời với paracetamol không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của oseltamivir, chất chuyển hoá có hoạt tính của nó, hoặc paracetamol.

Không có tương tác thuốc về dược động học giữa oseltamivir hoặc chất chuyển hoá chính của nó được ghi nhận khi dùng chung oseltamivir với paracetamol, acid acetyl-salicylic, cimetidine hoặc các thuốc kháng acid (magnesium và hydroxid nhôm và carbonate canxi), warfarin, rimantadine hoặc amantadine.

Trong các nghiên cứu lâm sàng điều trị và dự phòng pha III, người ta đã dùng Tamiflu chung với các thuốc thông dụng khác như thuốc ức chế men chuyển (enalapril, captopril), các thiazide lợi tiểu (bendrofluazide), kháng sinh (penicillin, cephalosporin, azithromycin, erythromycin và doxycycline), thuốc chẹn thụ thể H2 (ranitidine, cimetidine), chẹn beta (propranolol), các xanthine (theophylline), thuốc giống giao cảm (pseudoephedrine), chế phẩm thuốc phiện (codeine), corticosteroids, thuốc giãn phế quản dạng hít, và thuốc giảm đau (aspirin, ibuprofen và paracetamol). Không thấy có sự thay đổi nào về phản ứng phụ hoặc tần suất xuất hiện các phản ứng phụ khi dùng Tamiflu chung với các thuốc này.

2.5. Sử dụng ở các đối tượng đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Những nghiên cứu về tác động của thuốc lên sự sinh sản ở động vật, được tiến hành trên chuột và thỏ, không ghi nhận hiện tượng quái thai nào. Những nghiên cứu về khả năng sinh sản và độc tính sinh sản đã được tiến

hành trên chuột. Không thấy có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản ở tất cả các liều oseltamivir được nghiên cứu. Ở chuột và thỏ, người ta thấy nồng độ của thuốc ở phôi thai khoảng 15-20% nồng độ thuốc của thú mẹ.

Không có các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được tiến hành về việc sử dụng oseltamivir ở phụ nữ mang thai; tuy nhiên có bằng chứng từ các báo cáo sau khi lưu hành thuốc và các nghiên cứu quan sát cho thấy lợi ích của phác đồ dùng thuốc hiện nay ở đối tượng bệnh nhân này. Kết quả từ các phân tích dược động học cho thấy sự tiếp xúc thấp hơn với chất chuyển hóa có hoạt tính, tuy nhiên việc điều chỉnh liều không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cúm (xem phần 3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt) Những dữ liệu này kết hợp với các nghiên cứu trên động vật không cho thấy những tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển phôi/thai hoặc sau khi sinh (xem mục 3.3 An toàn tiền lâm sàng). Phụ nữ có thai có thể uống Tamiflu, sau khi cân nhắc thông tin an toàn sẵn có, khả năng gây bệnh của chủng vi rút cúm hiện hành và thể trạng của người phụ nữ có thai.

2.5.2 Bà mẹ 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 em. Sau khi cân nhắc thông tin này, tình 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.

2.5.3 Sử dụng ở trẻ em

Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt và 3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt.

2.5.4 Sử dụng ở người lớn tuổi

Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt và 3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt.

2.5.5 Suy thận

Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt và 3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt.

2.5.6 Suy gan

Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt và 3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt.

2.6. Các tác dụng không mong muốn

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

2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng

Thông tin an toàn chung của Tamiflu được dựa trên dữ liệu từ hơn 2647 bệnh nhân người lớn/thanh thiếu niên và 858 bệnh nhân trẻ em bị cúm, và dựa trên dữ liệu từ hơn 1945 bệnh nhân người lớn/thanh thiếu niên và 148 bệnh nhân trẻ em được dùng Tamiflu để dự phòng cúm trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong các nghiên cứu điều trị ở người lớn/thanh thiếu niên, các phản ứng ngoại ý hay gặp nhất là buồn nôn, nôn và đau đầu. Phần lớn các phản ứng ngoại ý này được báo cáo chỉ xuất hiện một lần, xảy ra trong ngày điều trị đầu tiên hoặc thứ hai và tự hết trong vòng 1-2 ngày sau đó. Trong các nghiên cứu dự phòng ở người lớn/thanh thiếu niên, đa số các phản ứng ngoại ý được báo cáo là buồn nôn, nôn ói, đau đầu và đau. Ở trẻ em, phản ứng ngoại ý thường gặp nhất là nôn ói. Ở phần lớn bệnh nhân, những phản ứng này không dẫn đến ngừng sử dụng Tamiflu.

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 phản ứng ngoại ý xuất hiện thường xuyên nhất ($\geq 1\%$) 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), và tỷ lệ xuất hiện các phản ứng ngoại ý cao hơn ít nhất là 1% ở nhóm Tamiflu so với giả dược, được nêu trong bảng 1.

Nhóm dân số trong các nghiên cứu điều trị cúm có cả những người lớn/thanh thiếu niên khoẻ mạnh và những bệnh nhân “có nguy cơ” (những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp các biến chứng có liên quan với cúm, chẳng hạn như các bệnh nhân lớn tuổi và các bệnh nhân bị bệnh tim/bệnh hô hấp mạn tính). Nói chung, thông tin về độ an toàn ở các bệnh nhân “có nguy cơ” là tương đương về các loại phản ứng ngoại ý so với nhóm những người lớn/thanh thiếu niên khoẻ mạnh.

Các thông tin về độ an toàn được báo cáo ở các đối tượng uống Tamiflu với liều khuyến cáo để dự phòng (75 mg ngày một lần có thể kéo dài đến 6 tuần) cũng tương tự về các loại phản ứng ngoại ý như những gì thấy được ở các nghiên cứu điều trị (Bảng 1), cho dù thời gian sử dụng thuốc trong các nghiên cứu dự phòng kéo dài hơn.

Bảng 1 Tỷ lệ bệnh nhân có các phản ứng ngoại ý xảy ra ở ≥1% người lớn và thanh thiếu niên thuộc nhóm sử dụng oseltamivir trong các nghiên cứu sử dụng Tamiflu để điều trị hoặc dự phòng cúm (khác biệt so với giả dược ≥1%)

Nhóm cơ quan trong cơ thể Phản ứng ngoại ý	Nghiên cứu điều trị		Dự phòng		Tần suất ^a
	Oseltamivir (75 mg ngày 2 lần) N=2647	Giả dược N=1977	Oseltamivir (75 mg ngày 1 lần) N=1945	Giả dược N=1588	
<i>Các rối loạn ở dạ dày-ruột</i>					
Buồn nôn	10%	6%	8%	4%	Rất hay gặp
Nôn	8%	3%	2%	1%	Hay gặp
<i>Các rối loạn ở hệ thần kinh</i>					
Đau đầu	2%	1%	17%	16%	Rất hay gặp
<i>Các rối loạn chung</i>					
Đau	<1%	<1%	4%	3%	Hay gặp

^a Tần suất chỉ được báo cáo cho nhóm oseltamivir. Các tần suất được mô tả theo quy ước sau: rất hay gặp (≥1/10); hay gặp (≥1/100 đến < 1/10).

Các biến cố bất lợi được báo cáo ở ≥1% người lớn và thanh thiếu niên uống oseltamivir trong các nghiên cứu điều trị (n=2647) và trong các nghiên cứu dự phòng (n= 1945), tuy nhiên những biến cố bất lợi xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng giả dược hoặc những biến cố mà sự khác biệt giữa nhóm oseltamivir và nhóm giả dược <1%, được nêu dưới đây:

- *Các rối loạn ở dạ dày ruột (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: Tiêu chảy (6% so với 7%), đau bụng (bao gồm cả đau bụng trên, 2% so với 3%)
 - Nhóm dự phòng: Tiêu chảy (3% so với 4%), đau bụng trên (2% so với 2%), khó tiêu (1% so với 1%)
- *Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: viêm phế quản (3% so với 4%), viêm xoang (1% so với 1%), nhiễm herpes simplex (1% so với 1%)
 - Nhóm dự phòng: viêm mũi họng (4% so với 4%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (3% so với 3%), cúm (2% so với 3%)
- *Các rối loạn chung (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: hoa mắt (bao gồm cả chóng mặt, 2% so với 3%),
 - Nhóm dự phòng: mệt mỏi (7% so với 7%), sốt (2% so với 2%), giả cúm (1% so với 2%), hoa mắt (1% so với 1%), đau chi (1% so với <1%)
- *Các rối loạn ở hệ thần kinh (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: mất ngủ (1% so với <1%)
 - Nhóm dự phòng: mất ngủ (1% so với <1%)
- *Các rối loạn ở hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: ho (2% so với 2%), sung huyết mũi (1% so với 1%)
 - Nhóm dự phòng: sung huyết mũi (7% so với 7%), đau họng (5% so với 5%), ho (5% so với 6%), chảy nước mũi (1% so với 1%)

- *Các rối loạn ở cơ xương, mô liên kết và xương (Tamiflu so với giả dược):*
 - Dự phòng: đau lưng (2% so với 3%), đau khớp (1% so với 2%), đau cơ (1% so với 1%)
- *Các rối loạn ở hệ thống sinh sản và tuyến vú (Tamiflu so với giả dược):*
 - Dự phòng: đau bụng kinh (3% so với 3%)

Điều trị và Dự phòng cúm ở người già

Thông tin về tính an toàn ở 942 người già, được dùng Tamiflu hoặc giả dược, không khác biệt về mặt lâm sàng khi so với nhóm những người trẻ hơn (≤ 65 tuổi).

Dự phòng cúm ở những đối tượng suy giảm miễn dịch

Trong 1 nghiên cứu dự phòng 12 tuần ở 475 đối tượng suy giảm miễn dịch, bao gồm cả 18 trẻ em từ 1 – 12 tuổi, thông tin về tính an toàn ở 238 đối tượng uống Tamiflu hoàn toàn phù hợp với những gì đã quan sát thấy ở các nghiên cứu lâm sàng dự phòng bằng Tamiflu trước đó.

Điều trị và dự phòng cúm ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên

Tổng số 1480 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. Tổng số 858 em được điều trị bằng huyền dịch oseltamivir.

Tác dụng không mong muốn đã xảy ra ở $\geq 1\%$ nhóm trẻ từ 1 – 12 tuổi được dùng oseltamivir trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị cúm mắc phải tự nhiên ($n= 858$) và có tỷ lệ xuất hiện ở nhóm Tamiflu cao hơn ít nhất 1% so với nhóm giả dược ($n= 622$), là nôn ói (16% ở nhóm oseltamivir so với 8% ở nhóm giả dược). Trong số 148 trẻ được uống Tamiflu với liều khuyến cáo ngày một lần trong một nghiên cứu dự phòng tại nhà sau phơi nhiễm cúm ($n=99$), và trong một nghiên cứu khác dự phòng cho trẻ em trong 6 tuần ($n=49$), nôn ói cũng là phản ứng ngoại ý hay gặp nhất (8% ở nhóm oseltamivir so với 2% ở nhóm không dự phòng). Tamiflu được dung nạp tốt trong các nghiên cứu này và các biến cố bất lợi được ghi nhận hoàn toàn phù hợp với những gì đã quan sát thấy ở các nghiên cứu điều trị cho trẻ em bằng Tamiflu trước đó.

Các biến cố bất lợi được báo cáo ở $\geq 1\%$ trẻ em được uống oseltamivir trong các nghiên cứu điều trị ($n=858$) hoặc $\geq 5\%$ số trẻ em trong các nghiên cứu dự phòng ($n= 148$), tuy nhiên những biến cố bất lợi xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhi dùng giả dược/không dự phòng hoặc những biến cố mà sự khác biệt giữa nhóm oseltamivir và nhóm giả dược/không dự phòng $<1\%$, được nêu dưới đây:

- *Các rối loạn dạ dày ruột (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: tiêu chảy (9% so với 9%), buồn nôn (4% so với 4%), đau bụng (bao gồm cả đau bụng trên, 3% so với 3%)
- *Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: viêm tai giữa (5% so với 8%), viêm phế quản (2% so với 3%), viêm phổi (1% so với 3%), viêm xoang (1% so với 2%)
- *Các rối loạn ở hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: hen (bao gồm cả hen trầm trọng, 3% so với 4%), chảy máu cam (2% so với 2%)
 - Nhóm dự phòng: ho (12% so với 26%), sung huyết mũi (11% so với 20%)
- *Các rối loạn ở da và mô dưới da (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: viêm da (bao gồm cả dị ứng và viêm da dị ứng, 1% so với 2%)
- *Các rối loạn ở tai và mê đạo tiền đình (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: đau tai (1% so với $<1\%$)
- *Các rối loạn ở mắt (Tamiflu so với giả dược):*
 - Nhóm điều trị: viêm kết mạc (bao gồm cả đỏ mắt, chảy nước mắt và đau mắt, 1% so với $<1\%$)

Các biến cố bất lợi khác được liệt kê dưới đây là các biến cố được báo cáo từ những nghiên cứu điều trị bệnh nhi, trước đây được đưa vào phần ở trên, nhưng nay không còn thỏa tiêu chí để ghi nhận nữa khi xét ở số đông bệnh nhân hơn:

- *Các rối loạn ở hệ máu và bạch huyết (Tamiflu so với giả dược):*
- Nhóm điều trị: bệnh hạch bạch huyết (<1% so với 1%),
- *Các rối loạn ở tai và mê đạo tiền đình (Tamiflu so với giả dược):*
- Nhóm điều trị: rối loạn màng nhĩ (<1% so với 1%).

Các dữ liệu ở trẻ dưới 1 tuổi

Trong hai nghiên cứu về các đặc tính dược động học, dược lực học và dữ liệu an toàn trong điều trị oseltamivir ở 124 trẻ em dưới một tuổi bị nhiễm cúm, các thông tin về tính an toàn tương tự giữa các nhóm tuổi với các tác dụng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là tiêu chảy, nôn mửa và hăm tã (xem 3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt). Chưa có đầy đủ dữ liệu cho trẻ sơ sinh sinh dưới 36 tuần tuổi tính từ thời điểm thụ thai

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

2.6.2 Sau khi lưu hành thuốc

Những biến cố bất lợi sau đây được xác định trong quá trình sử dụng Tamiflu sau khi lưu hành thuốc. Do những biến cố này được báo cáo tự nguyện từ một dân số với cỡ mẫu không xác định rõ, nên không thể đánh giá tần suất một cách tin cậy được và/hoặc mối quan hệ nhân quả đối với việc sử dụng Tamiflu.

Rối loạn da và mô dưới da: Các phản ứng quá mẫn như là các phản ứng da dị ứng bao gồm viêm da, phát ban, chàm, mề đay, ban đỏ đa dạng, dị ứng, phản ứng phản vệ/giống phản vệ, phù mắt, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì do độc tố đã được ghi nhận.

Rối loạn gan và hệ thống đường mật: đã có báo cáo về các trường hợp viêm gan và các men gan tăng ở những bệnh nhân bị ốm giả cúm được điều trị bằng oseltamivir.

Rối loạn tâm thần/Rối loạn hệ thần kinh: Co giật và mê sảng (bao gồm các triệu chứng như thay đổi ý thức, lẫn lộn, hành vi bất thường, hoang tưởng, ảo giác, bồn chồn, lo lắng, ác mộng) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân cúm dùng Tamiflu, chủ yếu xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên. Trong một vài trường hợp rất hiếm gặp, tình trạng mê sảng này có thể gây nên chấn thương do tai nạn. Hiện vẫn chưa được biết rõ vai trò của Tamiflu đối với các biến cố này. Những tác dụng trên tâm thần kinh này cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị bệnh cúm mà không dùng Tamiflu.

Rối loạn tiêu hóa: Đã ghi nhận các trường hợp xuất huyết tiêu hóa sau khi sử dụng Tamiflu. Đặc biệt, viêm đại tràng xuất huyết đã được báo cáo và thuyên giảm khi các triệu chứng của cúm bớt đi hoặc khi tạm ngưng với Tamiflu.

2.6.2.1. Các bất thường trong xét nghiệm sinh hoá

Đã có báo cáo về tình trạng men gan tăng ở những bệnh nhân bị ốm giả cúm đang dùng oseltamivir (xem mục 2.6.2 Sau khi lưu hành thuốc).

2.7 Quá liều

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

Các biến cố bất lợi đã được báo cáo do dùng quá liều tương tự như việc sử dụng thuốc Tamiflu trong điều trị bình thường, được mô tả trong phần 2.6 Các tác dụng bất lợi.

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ DƯỢC HỌC

3.1. Các đặc tính dược lực học

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Oseltamivir phosphate là tiền chất của oseltamivir carboxylate (OC), một chất ức chế chọn lọc và có hiệu quả men neuraminidase của vi rút cúm A và B. Men này có vai trò quan trọng tiên quyết cho việc giải phóng các phần vi rút mới được tạo thành từ các tế bào bị nhiễm, và do đó làm lan nhanh quá trình nhiễm vi rút. Cũng có thể thấy rằng neuraminidase đóng vai trò trong việc giúp vi rút xâm nhập vào những tế bào lành.

Oseltamivir carboxylate ức chế men neuraminidase của vi rút cúm cả 2 type A và B. Nồng độ OC cần thiết để ức chế 50% hoạt tính men (IC_{50}) ở giới hạn nanomol thấp. OC vừa ức chế sự lây nhiễm và sao chép của vi rút cúm in-vitro, vừa ức chế sự sao chép và tính gây bệnh của vi rút cúm in-vivo.

3.1.2 Các nghiên cứu lâm sàng/hiệu quả

Hiệu quả lâm sàng của Tamiflu đã được chứng minh qua các nghiên cứu nhiễm vi rút thực nghiệm ở người và qua các nghiên cứu pha III của quá trình nhiễm tự nhiên vi rút cúm.

Trong các nghiên cứu trên thì việc điều trị bằng Tamiflu không làm suy yếu đáp ứng sinh kháng thể dịch thể bình thường chống lại quá trình nhiễm. Đáp ứng sinh kháng thể với vaccine bất hoạt khó có thể bị ảnh hưởng khi dùng Tamiflu.

Các thử nghiệm ở các trường hợp mắc cúm tự nhiên

Trong các thử nghiệm lâm sàng pha III, được tiến hành vào mùa cúm Bắc Bán cầu năm 1997-1998, những bệnh nhân được điều trị Tamiflu trong vòng 40 giờ sau khi có các triệu chứng đầu tiên. Trong những nghiên cứu này, 97% bệnh nhân bị nhiễm vi rút cúm A và 3% nhiễm vi rút cúm B. Điều trị với Tamiflu làm giảm đáng kể thời gian biểu hiện các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của cúm tới 32 giờ. Mức độ nặng của bệnh cũng giảm khoảng 38% ở nhóm những bệnh nhân bị cúm được điều trị với Tamiflu, khi so sánh với nhóm dùng giả dược. Hơn nữa, Tamiflu làm giảm khoảng 50% tỉ lệ các biến chứng có liên quan đến cúm mà được điều trị kháng sinh ở những người trẻ khỏe mạnh. Những biến chứng này gồm viêm phế quản, viêm phổi, viêm xoang và viêm tai giữa. Các thử nghiệm lâm sàng pha III này cho thấy những bằng chứng rõ rệt về hiệu quả trên các tiêu chí phụ có liên quan đến hoạt tính kháng vi rút dưới dạng giảm cả thời gian phát tán của vi rút và cả việc giảm nồng độ hiệu giá của vi rút.

Các dữ liệu thu được từ một nghiên cứu điều trị ở đối tượng người lớn tuổi cho thấy dùng Tamiflu 75mg, 2 lần mỗi ngày, trong 5 ngày có thể làm giảm thời gian trung bình của bệnh về mặt lâm sàng, tương tự như kết quả thu được từ những nghiên cứu điều trị ở những người trẻ tuổi. Trong một nghiên cứu riêng biệt, những bệnh nhân trên 13 tuổi bị cúm có kèm theo bệnh tim và/hoặc bệnh phổi mãn tính đã được điều trị cùng một chế độ hoặc là Tamiflu, hoặc là giả dược. Không có sự khác biệt về thời gian trung bình đến khi giảm toàn bộ các triệu chứng được ghi nhận giữa nhóm dùng Tamiflu và nhóm dùng giả dược, tuy nhiên, thời gian bị sốt giảm xuống khoảng một ngày ở nhóm dùng Tamiflu. Tỷ lệ bệnh nhân có vi rút phát tán ở ngày thứ 2 và thứ 4 cũng giảm đáng kể nếu được điều trị tích cực. Về mặt an toàn thì không có sự khác nhau giữa nhóm đối tượng có nguy cơ cao và nhóm đối tượng bình thường.

Điều trị bệnh cúm ở trẻ em

Một thử nghiệm điều trị mù đôi có kiểm chứng với giả dược đã được tiến hành ở trẻ em, từ 1 đến 12 tuổi (tuổi trung bình là 5,3), những bé này có sốt ($>100^{\circ}F / 37,8^{\circ}C$) cộng với một triệu chứng về hô hấp (ho hoặc sổ mũi), khi đang có sự hiện diện của vi rút cúm trong cộng đồng. Trong nghiên cứu này, 67% bệnh nhi nhiễm vi rút cúm type A và 33% nhiễm vi rút cúm type B.

Điều trị bằng Tamiflu, bắt đầu trong vòng 48 giờ khi có triệu chứng đầu tiên, đã làm giảm đáng kể thời gian bệnh khoảng 35,8 giờ so với giả dược. Thời gian bệnh được xác định là thời gian cho đến lúc giảm các triệu chứng ho, sung huyết mũi, hết sốt và trở về tình trạng sức khỏe và hoạt động bình thường. Tỷ lệ bệnh nhân bị viêm tai giữa cấp giảm khoảng 40% ở những bé được điều trị bằng Tamiflu so với dùng giả dược. Những bé được điều trị bằng Tamiflu cũng trở về tình trạng sức khỏe và hoạt động bình thường sớm hơn khoảng hai ngày so với những bé được dùng giả dược.

Một nghiên cứu thứ hai đã hoàn tất ở 334 bé bị hen phế quản từ 6 đến 12 tuổi, trong đó 53,6% có vi rút cúm dương tính. Ở nhóm được điều trị bằng oseltamivir, thời gian bệnh trung bình không được giảm đáng kể. Vào ngày thứ 6 (ngày điều trị cuối cùng), FEV_1 tăng khoảng 10,8% ở nhóm được điều trị bằng oseltamivir, trong khi ở nhóm dùng giả dược chỉ tăng 4,7% ($p=0,0148$).

Các thử nghiệm phòng bệnh cúm

Phòng bệnh cúm ở người lớn và thanh thiếu niên.

Tính hiệu quả của Tamiflu trong việc phòng bệnh cúm A và B mắc phải tự nhiên, đã được chứng minh trong ba nghiên cứu pha III riêng biệt.

Trong một thử nghiệm pha III ở người lớn và thanh thiếu niên tiếp xúc với người bị cúm sống trong cùng một nhà, Tamiflu được bắt đầu dùng trong vòng 2 ngày từ khi những đối tượng này có triệu chứng cúm đầu tiên và dùng liên tục trong 7 ngày, đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc cúm do tiếp xúc khoảng 92%.

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược được tiến hành ở những người trưởng thành khỏe mạnh chưa được tiêm chủng, tuổi từ 18-65, Tamiflu làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm có biểu hiện lâm sàng khoảng 76%, trong suốt thời gian có dịch cúm tại cộng đồng. Những đối tượng trong nghiên cứu này đã dùng Tamiflu trong 42 ngày.

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược ở những người già sống trong nhà dưỡng lão, 80% trong số họ được tiêm chủng vào mùa cúm khi nghiên cứu này được tiến hành, Tamiflu làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh cúm có biểu hiện lâm sàng khoảng 92%. Cũng trong nghiên cứu này, Tamiflu làm giảm đáng kể tỷ lệ viêm phế quản, viêm phổi và viêm xoang có liên quan đến bệnh cúm khoảng 86%. Những đối tượng trong nghiên cứu này đã dùng Tamiflu trong 42 ngày.

Trong cả ba thử nghiệm lâm sàng trên, khoảng 1% số đối tượng dùng Tamiflu để phòng cúm đã bị cúm trong quá trình dùng thuốc.

Trong các thử nghiệm lâm sàng pha III này, Tamiflu cũng làm giảm đáng kể tỷ lệ phát tán vi rút và ngăn chặn sự lan truyền vi rút trong gia đình một cách thành công.

Phòng bệnh cúm ở trẻ em

Tính hiệu quả của Tamiflu trong việc ngăn ngừa bệnh cúm mắc phải tự nhiên đã được chứng minh trong một nghiên cứu phòng bệnh cúm sau khi tiếp xúc với nguồn nhiễm. Nghiên cứu này được tiến hành tại nhà và gồm những bé từ 1 đến 12 tuổi, cả những trường hợp chỉ điếm lẫn những trường hợp tiếp xúc trong gia đình. Thông số chính để đánh giá tính hiệu quả của thuốc trong nghiên cứu này là tỷ lệ mắc bệnh cúm trên lâm sàng có kết quả xét nghiệm dương tính với vi rút. Trong nghiên cứu này, Tamiflu dạng huyền dịch uống với liều từ 30mg đến 75mg, mỗi ngày một lần, trong 10 ngày đã được dùng cho những bé chưa bị phát tán vi rút lúc ban đầu, cho thấy đã làm giảm tỷ lệ mắc bệnh cúm có biểu hiện lâm sàng xác nhận bằng xét nghiệm dương tính với vi rút từ 21% (15/70) ở nhóm trẻ không được điều trị dự phòng so với 4% (2/47) ở nhóm trẻ được điều trị dự phòng.

Phòng bệnh cúm ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược được tiến hành để dự phòng bệnh cúm theo mùa ở 475 đối tượng suy giảm miễn dịch, trong đó có 18 trẻ em từ 1 – 12 tuổi. Người ta đánh giá bệnh cúm có biểu hiện lâm sàng được xác nhận bằng xét nghiệm, theo định nghĩa là dương tính với phản ứng RT-PCR kèm theo thân nhiệt đo ở miệng >99,0°F/ 37,2°C kèm theo ho và/hoặc sổ mũi, tất cả được ghi lại trong vòng 24 giờ. Trong số các đối tượng chưa phát tán vi rút lúc ban đầu, Tamiflu làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh cúm có biểu hiện lâm sàng được xác nhận bằng xét nghiệm từ 3% (7/231) trong nhóm không được điều trị dự phòng xuống còn 0,4% (1/232) trong nhóm được điều trị dự phòng.

Sự đề kháng của vi rút

Sự giảm nhạy cảm của men neuraminidase của vi rút

Các nghiên cứu lâm sàng: Nguy cơ xuất hiện các chủng vi rút cúm với tính nhạy cảm giảm hay đề kháng oseltamivir đã được nghiên cứu kỹ trong các nghiên cứu lâm sàng do Roche tài trợ. Tất cả các bệnh nhân mang vi rút kháng oseltamivir chỉ cho thấy đề kháng thoáng qua, họ vẫn thải trừ được vi rút như bình thường và không có diễn tiến xấu về triệu chứng.

Nhóm bệnh nhân	Bệnh nhân mang vi rút có đột biến đề kháng (%)	
	Kiểu hình*	Kiểu hình và kiểu gen*
Người lớn và thanh thiếu niên	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Trẻ em (1-12 tuổi)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Toàn bộ các kiểu gen không được thực hiện trong tất cả các nghiên cứu.

Các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành cho đến nay trong việc phòng bệnh cúm sau tiếp xúc (7 ngày), sau tiếp xúc trong gia đình (10 ngày) và phòng bệnh cúm theo mùa (42 ngày) không cho thấy có bằng chứng nào

về sự kháng thuốc liên quan đến việc sử dụng Tamiflu ở những bệnh nhân có khả năng miễn dịch tốt. Không thấy có sự kháng thuốc nào trong một nghiên cứu dự phòng 12 tuần ở những đối tượng suy giảm miễn dịch.

Các dữ liệu lâm sàng và theo dõi: Các chủng đột biến tự nhiên giảm nhạy cảm với oseltamivir *in vitro* đã được phát hiện ở vi rút cúm A và cúm B phân lập từ bệnh nhân chưa từng uống oseltamivir. Ví dụ, năm 2008 đề kháng oseltamivir do sự thay thế H275Y đã được tìm thấy ở > 99% các mẫu phân lập cúm H1N1 lưu hành ở châu Âu năm 2008, trong khi cúm H1N1 năm 2009 (“cúm lợn”) gần như đều nhạy cảm hoàn toàn với oseltamivir. Các chủng đề kháng cũng được phân lập từ cả những bệnh nhân có miễn dịch tốt lẫn những bệnh nhân suy giảm miễn dịch được điều trị bằng oseltamivir. Sự nhạy cảm với oseltamivir và tỉ lệ mắc các vi rút đề kháng dường như thay đổi theo mùa cũng như theo địa lý. Cũng đã có báo cáo về sự đề kháng oseltamivir khi điều trị lần khi dự phòng ở những bệnh nhân bị cúm trong dịch cúm H1N1.

Tỷ lệ xuất hiện đề kháng có thể cao hơn ở những nhóm tuổi nhỏ nhất, và trong nhóm các bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Các vi rút đề kháng oseltamivir phân lập được từ các bệnh nhân điều trị bằng oseltamivir và các chủng vi rút cúm kháng oseltamivir chọn lọc trong phòng thí nghiệm đều cho thấy có mang đột biến ở các neuraminidase N1 và N2. Các đột biến kháng thuốc có xu hướng đặc trưng theo phân nhóm vi rút.

Các bác sỹ nên cân nhắc thông tin hiện có về các dạng nhạy cảm với thuốc của vi rút cúm cho từng mùa trước khi quyết định dùng Tamiflu hay không (để có thông tin mới nhất, xin xem trên website của WHO và/hoặc chính quyền sở tại).

3.2 Các đặc tính dược động học

3.2.1 Hấp thu

Oseltamivir được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa sau khi uống oseltamivir phosphate và một phần lớn thuốc được chuyển hóa thành chất có hoạt tính, chủ yếu nhờ men esterase ở gan. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính có thể đo được trong vòng 30 phút, đạt gần nồng độ đỉnh 2-3 giờ sau khi dùng thuốc và cao hơn đáng kể (> 20 lần) nồng độ của tiền dược. Có ít nhất 75% lượng thuốc uống vào được tuần hoàn dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn dùng cùng (Xem mục 2.2 Liều lượng và Cách dùng)

3.2.2 Phân bố

Thể tích phân bố trung bình (Vss) của chất chuyển hóa có hoạt tính là khoảng 23 lít ở người.

Gốc có hoạt tính tới được tất cả các vị trí quan trọng bị nhiễm vi rút cúm qua nghiên cứu trên chồn, chuột và thỏ. Trong những nghiên cứu này, người ta đã thấy nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính kháng vi rút tập trung ở phổi, dịch rửa phế quản-phế nang, chất nhầy ở mũi, tai giữa và khí quản sau khi uống oseltamivir phosphate.

Mức độ gắn kết của chất chuyển hóa có hoạt tính với protein huyết tương ở người là không đáng kể (xấp xỉ 3%). Mức gắn kết của tiền dược với protein huyết tương người là 42%. Với mức này thì chưa đủ để gây ra các tương tác thuốc có ý nghĩa.

3.2.3 Chuyển hóa

Một lượng lớn oseltamivir phosphate được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính nhờ men esterase, men này khu trú chủ yếu ở gan. Cả oseltamivir lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính đều không phải là cơ chất hoặc chất ức chế của các đồng dạng cytochrome P450 (Xem mục 2.4.2 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc)

3.2.4 Thái trừ

Oseltamivir sau khi hấp thu được thái trừ phần lớn (> 90%) bằng cách chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Chất này không bị chuyển hóa tiếp mà bị thái 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 thái 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 thái trừ tiếp qua ống thận. Dưới 20% liều uống có đánh dấu phóng xạ được thái trừ qua phân.

3.2.5 Đặc tính dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

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

Điều trị bệnh cúm

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30-60 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống 30 mg uống ngày hai lần, trong 5 ngày. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 10-30 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống 30 mg uống ngày một lần, trong 5 ngày. Ở những bệnh nhân đang thăm phân máu định kỳ, có thể dùng liều khởi đầu 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu nếu triệu chứng cúm xuất hiện trong khoảng thời gian 48 giờ giữa hai lần thăm phân máu. Để nồng độ thuốc trong huyết tương được duy trì trong khoảng trị liệu, nên dùng một liều 30 mg Tamiflu sau mỗi chu trình thăm phân máu. Đối với thăm phân phúc mạc, một liều 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu và bổ sung các liều 30 mg mỗi 5 ngày (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt và mục 2.4 Những Cảnh báo và Thận trọng). Dược động học của oseltamivir còn chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân “bệnh thận giai đoạn cuối” (tức là, độ thanh thải creatinin < 10ml/ phút) không đang thăm phân máu. Do đó, không có liều khuyên dùng cho nhóm bệnh nhân này.

Phòng ngừa bệnh cúm

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30-60 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống còn 30 mg uống ngày một lần, trong 5 ngày. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 10-30 ml/phút, cần giảm liều Tamiflu xuống còn 30 mg, cách một ngày uống một lần. Ở những bệnh nhân đang thăm phân máu định kỳ, có thể dùng liều khởi đầu 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu. Để nồng độ thuốc trong huyết tương được duy trì trong khoảng trị liệu, nên dùng một liều 30 mg Tamiflu sau mỗi lần thăm phân máu xen kẽ. Đối với thăm phân phúc mạc, nên dùng một liều 30 mg Tamiflu trước khi bắt đầu thăm phân máu và bổ sung các liều 30 mg mỗi 7 ngày (Xem mục 3.2.5 Đặc tính Dược động học ở những đối tượng đặc biệt và mục 2.4 Những Cảnh báo và Thận trọng). Dược động học của oseltamivir còn chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân “bệnh thận giai đoạn cuối” (tức là, độ thanh thải creatinin < 10ml/ phút) không đang thăm phân máu. Do đó, không có liều khuyên dùng cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Dựa trên những nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và trên động vật, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình, gia tăng đáng kể nồng độ oseltamivir và chất chuyển hóa có hoạt tính không được ghi nhận và điều này đã được xác định lại trong các nghiên cứu lâm sàng (Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt). Độ an toàn và đặc tính dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

Người già

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 Tamiflu. 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 (Xem mục 2.2.1 Những hướng dẫn liều dùng đặc biệt)

Phụ nữ có thai

Một phân tích gộp dược động học trên dân số chỉ ra rằng với phác đồ liều lượng sử dụng Tamiflu mô tả ở mục 2.2 Liều lượng và cách 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 tam cá nguyệt). 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 vi rút 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. Vì vậy việc chỉnh liều không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai khi điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cúm (xem phần 3.2.5 Đặc tính dược lực học ở những đối tượng đặc biệt).

Trẻ em từ 1 tuổi

Dược động học của Tamiflu 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 trong một thử nghiệm lâm sàng. Trẻ nhỏ tuổi có mức độ thải trừ các chất chuyển hóa có hoạt tính nhanh hơn so với người lớn, làm cho nồng độ thuốc trở nên thấp hơn nếu xét theo liều được cho tính bằng mg/kg. Liều 2mg/kg và các liều 30mg và 45mg khi dùng cho trẻ em theo khuyến cáo ở mục 2.2 cho nồng độ tác dụng của oseltamivir

carboxylate tương tự với nồng độ đạt được ở người lớn dùng liều đơn viên nang 75mg (xấp xỉ 1mg/kg). Dược động học của oseltamivir ở trẻ em trên 12 tuổi tương tự như ở người lớn.

Trẻ em dưới 1 tuổi

Dược lực học, dược động học và tính an toàn của Tamiflu đã được đánh giá ở hai nghiên cứu nhãn mở ở một tuổi (n=124). Tỷ lệ thanh thải trong chuyển hóa, tương thích cân nặng, được điều chỉnh giảm với độ tuổi dưới 1 năm. Các dữ liệu hiện có chỉ ra sau khi uống liều 3 mg/kg ở trẻ 0-12 tháng tuổi rằng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính đạt đến hiệu quả điều trị tương đương với các dữ liệu an toàn đạt được ở trẻ lớn hơn và người lớn đang uống 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.

3.3 Tính 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 độc tính trên gen.

3.3.1 Tính sinh ung thư

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

3.3.2 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.

3.3.3 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 động có hại nào lên cả hai giới.

3.3.4 Tính gây quái thai

Các 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.

3.3.5 Đặc tính khác

Ở chuột cho con bú, oseltamivir và chất chuyển hoá có hoạt tính được bài tiết vào trong sữa. Ở người, vẫn chưa biết liệu oseltamivir và chất chuyển hoá có hoạt tính có được bài tiết vào trong sữa mẹ hay không. Thế nhưng từ phép ngoại suy của các dữ liệu ở động vật, có thể dự đoán có khoảng 0,01mg oseltamivir và 0,3mg chất chuyển hoá có hoạt tính được bài tiết vào 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% con 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 đã được phát hiện.

Trong khi liều rất cao oseltamivir phosphat dùng đường uống đã 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 657 mg/kg và cao hơn. Ở liều 500 mg/kg, 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 500 mg/kg/ngày).

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1 Bảo quản

Viên nang: Hạn dùng 60 tháng. Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

Bột pha huyền dịch uống: không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

Huyền dịch đã được pha: bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (không quá 25°C) trong 10 ngày hay trong ngăn mát tủ lạnh (2°C – 8°C) trong 17 ngày.

4.2 Hướng dẫn đặc biệt cho việc sử dụng, hủy bỏ thuốc

Hủy bỏ thuốc không sử dụng/hết hạn

Cần hạn chế việc thải bỏ dược phẩm ra môi trường. Không thải bỏ dược phẩm qua hệ thống nước thải và tránh vứt bỏ vào rác thải sinh hoạt. Hãy sử dụng “hệ thống thu gom” ở địa phương, nếu có.

Độ ổn định

Không nên sử dụng thuốc sau ngày hết hạn được ghi ở vỏ hộp.

Cách sử dụng và hủy bỏ

Chuẩn bị bột Tamiflu cho dạng huyền dịch uống (6 mg/mL)

Bột Tamiflu cho dạng huyền dịch uống nên được pha bởi dược sĩ trước khi đưa cho bệnh nhân (Xem mục 2.2 Liều lượng và Cách dùng):

1. Vỗ vào lọ thuốc đóng kín vài lần để thuốc rơi ra.
2. Đong 55 ml nước. Sử dụng cốc lường nước (được cung cấp sẵn) và đong nước đến mức đã chỉ định.
3. Đổ 55 ml nước vào lọ thuốc để pha thuốc và lắc kỹ lọ thuốc đã được đóng kín trong 15 giây.
4. Mở nắp lọ thuốc (loại bảo vệ không cho trẻ mở) và ấn bộ phận tiếp hợp vào cổ lọ thuốc.
5. Đóng nắp bảo vệ lọ thuốc lại thật chặt. Điều này giúp cố định đúng chỗ bộ phận tiếp hợp ở lọ thuốc và khả năng bảo vệ của nắp lọ thuốc.

Tờ hướng dẫn sử dụng và ống lấy thuốc sẽ được đưa cho bệnh nhân. Nên viết ngày hết hạn của huyền dịch đã pha trên nhãn thuốc.

Pha khẩn cấp hỗn dịch uống từ viên nang Tamiflu (Nồng độ cuối cùng 6 mg / mL).

Dạng hỗn dịch của Tamiflu (6 mg/mL) được ưa chuộng cho các bệnh nhân trẻ em và người lớn gặp khó khăn trong việc nuốt các viên nang hoặc cần dùng liều thấp hơn. Trong trường hợp Tamiflu dạng hỗn dịch không có sẵn, dược sĩ có thể pha hỗn dịch (6 mg/mL) từ viên nang Tamiflu.

Pha chế hỗn dịch tại nhà thuốc (6 mg/mL)

Quy trình sau đây mô tả việc pha chế một dung dịch 6 mg/ml tại nhà thuốc sẽ cung cấp đủ liều thuốc cho 1 bệnh nhân dùng trong đợt điều trị 5 ngày.

Dược sĩ có thể pha chế một huyền dịch (6 mg/ml) từ viên nang Tamiflu 30 mg, 45 mg hoặc 75 mg và nước có chứa 0,05% sodium benzoate được thêm vào để bảo quản.

Trước tiên, tính tổng thể tích cần pha chế và đưa cho từng bệnh nhân. Tổng thể tích cần thiết được xác định bằng cân nặng của bệnh nhân dựa theo khuyến cáo trong bảng dưới đây:

Thể tích huyền dịch (6 mg/ml) cần pha chế tại hiệu thuốc cho một đợt điều trị 5 ngày dựa trên cân nặng của bệnh nhân:

Cân nặng (kg)	Tổng thể tích huyền dịch (ml)
< 6 kg	25 mL
6 đến < 7 kg	30 mL
7 đến 10 kg	50 mL
10 đến 15 kg	50 mL
> 15 đến 23 kg	75 mL
> 23 đến 40 kg	100 mL
> 40 kg	125 mL

Thứ hai, xác định số lượng viên nang và lượng dung môi (nước chứa 0,05% sodium benzoate để bảo quản) cần thiết để pha chế tổng thể tích (được tính theo bản trên: 25mL, 30 ml, 50 ml, 75 mL, 100 mL, hoặc 125 mL) của huyền dịch (6 mg/ml) như được nêu trong bảng sau:

Số lượng viên nang và lượng dung môi cần thiết để pha chế tổng thể tích huyền dịch (6 mg/ml)

Tổng thể tích huyền dịch cần pha chế	Số lượng viên nang Tamiflu cần thiết (mg oseltamivir)			Thể tích dung môi cần thiết
	75 mg	45 mg	30 mg	
25 mL	2 viên nang (150 mg)	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	5 viên nang (150 mg)	24.5 mL
30 mL	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	4 viên nang (180 mg)	6 viên nang (180 mg)	29.5 mL
50 mL	4 viên nang (300 mg)	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	10 viên nang (300 mg)	49.5 mL
60 mL	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	8 viên nang (360 mg)	12 viên nang (360 mg)	59 mL
75 mL	6 viên nang (450 mg)	10 viên nang (450 mg)	15 viên nang (450 mg)	74 mL
90 mL	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	12 viên nang (540 mg)	18 viên nang (540 mg)	89 mL
100 mL	8 viên nang (600 mg)	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	20 viên nang (600 mg)	98.5 mL
120 mL	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	16 viên nang (720 mg)	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	118.5 mL
125 mL	10 viên nang (750 mg)	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	Hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế *	123.5 mL

* Không có số lượng thích hợp viên nang này để có được nồng độ yêu cầu; do đó, hãy sử dụng viên nang có hàm lượng khác để thay thế.

- Thứ ba, tuân theo quy trình dưới đây để pha trộn huyền dịch (6 mg/ml) từ viên nang Tamiflu:
 1. Chuyển toàn bộ lượng thuốc có trong số lượng viên nang yêu cầu vào chai và thêm lượng dung dịch sodium benzoate theo yêu cầu (Bảng trên)
 2. Đậy nắp chai và lắc trong hai phút.
 3. Dán nhãn phụ lên chai ghi rõ “Lắc nhẹ trước khi dùng”
 4. Hướng dẫn cha mẹ hoặc người chăm sóc bỏ đi bất kỳ dung dịch nào còn thừa sau khi bệnh nhân đã hoàn thành đợt điều trị.
 5. Dán nhãn ghi hạn dùng thích hợp tùy theo điều kiện bảo quản (xem dưới đây).

Bảo quản huyền dịch thuốc (6 mg/ml) pha chế ở nhà thuốc:

Điều kiện bảo quản ở nhiệt độ phòng: Ổn định trong 3 tuần (21 ngày) khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng “không quá 25°C”.

Điều kiện bảo quản lạnh: Ổn định trong 6 tuần khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C.

Dán nhãn của nhà thuốc trên chai ghi rõ tên bệnh nhân, hướng dẫn sử dụng, ngày hết hạn, tên thuốc và bất kỳ thông tin bắt buộc nào khác theo quy định về dược phẩm của địa phương.

Liều hỗn dịch pha chế tại nhà thuốc (6 mg/mL)

Tham khảo Phần 2.2 *Liều lượng và cách dùng* để có chỉ dẫn liều dùng đầy đủ

Liều thuốc phù hợp sẽ được người chăm sóc trộn với lượng tương tự đồ uống ngọt, như nước đường, si rô socholate, si rô anh đào, kem phủ bánh (như caramel hoặc sốt kem bơ) để che dấu vị đắng.

Chia liều huyền dịch này bằng xy lanh có vạch lường thuốc uống để đong những lượng huyền dịch nhỏ.

4.3 Đóng gói

Viên nang 75 mg. Hộp 1 vi chứa 10 viên.

**Thuốc: Để xa tầm với của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ của bạn.
Chỉ sử dụng theo sự kê đơn của bác sĩ.**

Lưu hành tháng 03 năm 2014

Sản xuất bởi **Cenexi SAS**
52, rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-sous-Bois, Pháp
Tel: 33 1 43 94 88 00
Fax: 33 1 43 94 88 76

Đóng gói bởi F. Hoffmann-La Roche Ltd.
CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
Tel: 41 61 688 11 11
Fax: 41 61 688 93 91



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hưng

