

克流感(R)膠囊75毫克(義大利廠)

Tamiflu (R) Capsules 75mg

衛署藥輸字 第 025771 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-10-11

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分：Oseltamivir phosphate

75 毫克膠囊內含 98.5 毫克 oseltamivir phosphate 的成分，含有相當於 75 毫克 oseltamivir 的量。

1.2 賦形劑

賦形劑：pregelatinized starch、talc、povidone (K 30)、croscarmellose sodium、sodium stearyl fumarate。

75 毫克膠囊殼：titanium dioxide (E171)、black iron oxide (E172)、iron oxide yellow (E172)、iron oxide red (E172)、gelatin。

Printing ink：dehydrated alcohol、shellac glaze、n-butyl alcohol、titanium dioxide、FD & C Blue 2 (E132)、SDA-3A alcohol。

1.3 劑型

硬膠囊

1.4 藥品外觀

75 毫克膠囊的膠囊體呈灰色不透明狀，印有“ROCHE”，而膠囊頂帽則呈淡黃色不透明狀，印有“75 mg”，其印記皆為藍色。

2 適應症

成人和兒童（包含足月新生兒）的流行性感冒之治療（參閱3.3特殊族群用法用量、5警語及注意事項、10.3臨床前安全性資料）。

成人1歲或以上兒童的流行性感冒之預防。

3 用法及用量

Tamiflu®可以和或不和食物一起服用（參閱11藥物動力學特性）。然而，如果和食物一起服用可能會增加某些病人對藥物的耐受性。

3.1 用法用量

標準劑量

流行性感冒的治療

必須在出現流行性感冒症狀的第一或第二天內開始進行治療。

成年人和青少年

Tamiflu®在成人及13歲或以上青少年的口服建議劑量為75毫克膠囊，每天2次，為期5天。成人及13歲或以上青少年若無法吞服膠囊，可服用劑量75毫克Tamiflu®懸浮液，每天2次，為期5天（調製口服懸浮液請參閱14病人使用須知）。

孩童

若兒童的體重超過40公斤，且能夠吞服膠囊，則可以服用75毫克膠囊，每天2次，或一顆30毫克膠囊加上一顆45毫克膠囊，每天2次，以取代Tamiflu®懸浮液的建議劑量（調製口服懸浮液請參閱14病人使用須知）。

1歲或以上兒童服用Tamiflu®的建議劑量為：

體重	建議劑量，為期5天	藥局調製口服懸浮液的容量 (6 mg/mL)
≤ 15公斤	30毫克，每天2次	5.0 毫升，每天2次
> 15 - 23公斤	45毫克，每天2次	7.5 毫升，每天2次
> 23 - 40公斤	60毫克，每天2次	10.0 毫升，每天2次
> 40公斤	75毫克，每天2次	12.5 毫升，每天2次

未滿 1歲的兒童：

Tamiflu®使用於0至12個月兒童的口服建議劑量為3mg/kg，每日二次，共5日。此劑量建議為依據藥物動力學和安全資料，以上資料顯示，0-12個月兒童每日給予兩次3mg/kg劑量可使前驅藥與活性代謝物達到預期具有臨床療效的血漿濃度，且安全概況表現與年齡較大兒童和成人相當。

此建議劑量不適用於胎齡未滿36週的嬰兒，對此類病人的資料不足，此類病人的生理功能尚未成熟，可能需要不同的劑量。

未滿1歲兒童服用Tamiflu®的建議劑量為*：

體重	建議劑量，為期5天	藥局調製口服懸浮液的容量 (6 mg/mL)
3公斤	9 毫克，每天2次	1.5毫升，每天2次
4公斤	12毫克，每天2次	2.0毫升，每天2次
5公斤	15毫克，每天2次	2.5毫升，每天2次
6公斤	18毫克，每天2次	3.0毫升，每天2次
7公斤	21毫克，每天2次	3.5毫升，每天2次
8公斤	24毫克，每天2次	4.0毫升，每天2次
9公斤	27毫克，每天2次	4.5毫升，每天2次
10公斤	30毫克，每天2次	5.0毫升，每天2次

* 本表並未包含此族群的所有可能體重。有關年齡未滿1歲的所有病人，不論病人體重多少，均應使用3mg/kg來決定劑量。

若兒童與成年病人難以吞服膠囊或需要服用較低劑量，則需要由藥師配製Tamiflu®口服懸浮液，再給予病人服用。若無藥局配製之Tamiflu®口服懸浮液，可於居家以膠囊配製Tamiflu®口服懸浮液(參閱14病人使用須知，居家配製液體Tamiflu®)。藥局配製之Tamiflu®口服懸浮液應優先於居家配製。

流行性感冒的預防

成年人和青少年

Tamiflu®對於與受感染個體有密切接觸的流行性感冒預防上，其口服建議劑量為75毫克，每天一次，服用10天，必須在接觸病源的兩天內開始進行治療。在爆發社區性流行性感冒流行期間，預防疾病的建議劑量為每天一次75毫克的Tamiflu®。6個星期的安全性和療效已獲得證實。隨著藥物的持續使用，其保護作用也會隨著持續下去。

1歲或以上兒童

若兒童的體重超過40公斤，且能夠吞服膠囊，則可以服用75毫克膠囊，每天一次，或一顆30毫克加上一顆45毫克膠囊每天一次，服用10天，以取代Tamiflu®懸浮液的建議劑量（調製口服懸浮液請參閱14病人使用須知）。

1歲或以上兒童服用Tamiflu®用來預防的建議劑量為：

體重	建議劑量，為期10天	藥局調製口服懸浮液的容量 (6 mg/mL)
≤ 15公斤	30毫克，每天1次	5.0 毫升，每天1次
> 15 - 23公斤	45毫克，每天1次	7.5 毫升，每天1次
> 23 - 40公斤	60毫克，每天1次	10.0 毫升，每天1次
> 40公斤	75毫克，每天1次	12.5 毫升，每天1次

若兒童與成年病人難以吞服膠囊或需要服用較低劑量，則需要由藥師配製 Tamiflu®口服懸浮液，再給予病人服用。若無藥局配製之Tamiflu®口服懸浮液，可於居家以膠囊配製Tamiflu®口服懸浮液(參閱14病人使用須知，居家配製液體Tamiflu®)。藥局配製之Tamiflu®口服懸浮液應優先於居家配製。

3.3 特殊族群用法用量

兒童之使用

Tamiflu®在1歲以下兒童的療效尚未建立（參閱11.5特殊族群的藥動學）。藥物動力學資料顯示0-12個月兒童每日給予二次3mg/kg劑量可使前驅藥與活性代謝物達到預期具有臨床療效的血漿濃度，且安全性概況表現與年齡較大兒童和成人相當（參閱2適應症）。

老年者之使用

對於老年者在流行性感冒的治療及預防上，亦沒有調整劑量的需要（參閱11.5特殊族群的藥動學）。

腎功能不全病人

流行性感冒的治療

中度或重度腎功能不全的成人與青少年(13至17歲)建議調整劑量。建議劑量如下表。

肌酸酐清除率	建議治療劑量
> 60 (ml/min)	75毫克，每天2次
> 30至60 (ml/min)	30毫克，每天2次
> 10至30 (ml/min)	30毫克，每天1次
≤ 10 (ml/min)	不建議(無現有資料)
血液透析病人	每次血液透析療程後30毫克
腹膜透析病人*	30毫克，單一劑量

* 從持續性非臥床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)病人的試驗中得到資料；預期oseltamivir carboxylate的清除率在使用自動腹膜透析(automated peritoneal dialysis, APD)模式時較高。若腎臟科醫師認為有必要，治療模式可從APD切換為CAPD。

流行性感冒的預防

中度或重度腎功能不全的成人與青少年(13至17歲)建議調整劑量，如下表所述。

肌酸酐清除率	預防時的建議劑量
> 60 (ml/min)	75毫克，每天1次
> 30至60 (ml/min)	30毫克，每天1次
> 10至30 (ml/min)	30毫克，每2天1次
≤ 10 (ml/min)	不建議(無現有資料)
血液透析病人	每兩次血液透析療程後30毫克
腹膜透析病人*	30毫克，每週1次

* 從CAPD病人的試驗中得到資料；預期oseltamivir carboxylate的清除率在使用APD模式時較高。若腎臟科醫師認為有必要，治療模式可從APD切換為CAPD。

腎功能不全的嬰兒與兒童(12歲或以下)的臨床數據不足以提供建議劑量。

肝功能不全病人

對於輕度至中度的肝功能不全病人在流行性感冒的治療及預防上，亦沒有調整劑量的必要（參閱11.5特殊族群的藥動學）。對於重度肝功能不全病人之安全性及其藥動學方面，尚未進行過相關研究。

免疫功能不全病人

流行性感冒的治療

免疫功能不全病人的建議治療時間為10天。毋需調整劑量(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應和12臨床試驗資料)。

流行性感冒的預防

在免疫功能不全病人中曾評估過長達12週的長期季節性預防(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應和12臨床試驗資料)。

4 禁忌

凡是對oseltamivir phosphate或其任何成分已知會產生過敏反應者，禁止使用Tamiflu®。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

已有流感病人在服用Tamiflu®期間產生癲癇和類似精神錯亂的神經精神事件的報告，大多數為小孩和青少年。極少數案例中，此類事件會導致意外傷害。Tamiflu®對於這類事件的因果關係還未知，另外也有未服用Tamiflu®之流感病人產生此類事件之報告。三個不同的大型流行病學研究證實，和未接受抗病毒藥物治療的流感病人相比較，接受Tamiflu®治療之流感病人發生神經精神事件的風險並未較高(參閱8.3上市後經驗)。

須嚴密地監測流感病人(特別是小孩和青少年)之不尋常行為之徵兆。

沒有證據顯示Tamiflu®對A型及B型流行性感冒病毒以外的病原所引起的疾病有效。

對於腎功能不全的病人，其劑量調整請參閱3.3 特殊族群用法用量(亦可參閱11.5特殊族群的藥動學)

神經精神方面事件 (Neuropsychiatric Events)：上市後的藥品案例通報顯示 (來自日本為多)，流感病人在使用Tamiflu®時，會產生自殘、妄想的情形。這些報告主要發生於兒科病人，造成這些事件的原因不明。流感病人服用Tamiflu®的整個期間，均應小心監測其不尋常行為之徵兆。在我國曾有10歲以上之未成年人病人，於服用本藥後發生行為及感覺異常、幻覺、嗜睡或意識障礙等情況。在日本亦有類似之案例，甚至有墜樓等事故之報告。雖然這些臨床事件與本藥間之確切因果關係仍未建立，但對於這個年齡層之病人，須確認使用本品之可能效益超過其可能之風險時，方可使用本品。於使用期中，應特別注意上述異常行為等之發生，對於具有相關過去病史等之高風險或已發生上述情況之病人，應避免使用或停用本藥。此外，由於類似流行性感冒腦病等本身即可能出現類似症狀，故對於此類病人，若發生上述相關症狀，皆務須予以及時適切之處置。

5.2 藥物濫用及依賴性

不適用。

5.3 操作機械能力

對駕駛及機器操作能力不會造成影響，或影響可忽略。

5.4 實驗室檢測

使用oseltamivir治療類流感症狀的病人中曾有肝臟酵素升高的報告(參閱8.3上市後經驗的說明)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

對發育中之胚胎/胎兒及母親的風險

在對大鼠和兔子所進行的動物生殖研究中，並未發現造成畸胎的情形。大鼠和兔子體內胎兒接觸藥物的量大約為母體的15-20%。

雖然尚未進行過任何針對孕婦使用oseltamivir的對照性臨床試驗，但在上市後及觀察性研究的資料顯示，此病人族群因目前劑量療程而受益。藥物動力學分析結果顯示，懷孕女性對於活性代謝物的曝藥量較低，然而，使用於以治療或預防流行性感冒時不建議調整劑量(參閱11.5特殊族群的藥動學)。從上市後報告及觀察性研究中取得暴露在oseltamivir之懷孕婦女的大量資料(孕期最初十二週共有超過1000筆的暴露結果)和動物研究的結果(參閱10.3 臨床前安全性資料)顯示對懷孕、胚胎/胎兒或出生後的發育並無直接或間接的有害影響。在考量已知的安全性及效益資料、流行中之流行性感冒病毒株的致病性、及懷孕婦女本身狀況後，懷孕婦女可能可使用Tamiflu®。

分娩及生產

尚未建立在分娩及生產時使用oseltamivir的安全性。

6.2 哺乳

在授乳大鼠中發現，oseltamivir及其活性代謝物會被分泌至乳汁中。授乳母親服用oseltamivir對吸吮母乳之幼兒的影響及oseltamivir排泄於乳汁中的資訊非常有限。有限的資料顯示，oseltamivir及其活性代謝物可在乳汁中被偵測出來，但其濃度低所以對於嬰兒而言低於治療劑量。基於上述資訊、正在流行中之流行性感冒病毒株之致病性及授乳婦女的潛在狀況，並確認oseltamivir對授乳母親的益處大於可能對哺育中嬰兒的危險之後，可能可以給予授乳婦女oseltamivir。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

在大鼠所進行的有關生育的研究中，未有證據顯示任何劑量的oseltamivir會對生育造成影響 (參閱10.3.3生育力損害)。

6.4 小兒

參見3.3 特殊族群用法用量和11.5特殊族群的藥動學。

6.5 老年人

參見3.3 特殊族群用法用量和11.5特殊族群的藥動學。

6.6 肝功能不全

參見3.3 特殊族群用法用量和11.5特殊族群的藥動學。

6.7 腎功能不全

參見3.3 特殊族群用法用量和11.5特殊族群的藥動學。

7 交互作用

目前Tamiflu®與減低活性之流行性感冒疫苗噴鼻製劑 (live attenuated influenza vaccine, LAIV) 併用的安全性尚未評估。然而，因為兩項產品存在潛在的藥品交互作用，因此在服用Tamiflu®的兩星期前或48小時後不可使用LAIV。這潛在的交互作用主要是考量抗病毒藥品可能抑制活性疫苗中病毒的複製。三價去活性的流行性感冒疫苗則可在服用Tamiflu®的任何時間使用。

根據藥理學和藥物動力學對oseltamivir phosphate的研究顯示，此藥物較不可能出現明顯的臨床藥物交互作用。

Oseltamivir phosphate可以廣泛的被主要存在於肝臟中的酯酶 (esterases) 轉化成其活性代謝物。與酯酶競爭作用有關的藥物交互作用，在文獻上尚未有廣泛的討論。Oseltamivir及其活性代謝物對蛋白質的結合性低，顯示較無可能發生藥物取代性的交互作用。

體外研究發現無論是oseltamivir phosphate或其活性代謝物，均不是P450多功能氧化酶或glucuronyl transferase的好受質(參閱11藥物動力學特性)。未有作用機轉基礎顯示此藥物和口服避孕藥之間有交互作用。

Cimetidine是非專一的cytochrome P450同功酶抑制劑及鹼性或陽離子藥物的腎小管分泌的競爭劑，並不會影響oseltamivir或其活性代謝物的血漿濃度。

臨床上會因競爭腎小管分泌作用而造成的重大藥物交互作用現象很少，這主要是因為大部分這些藥物的安全範圍都已知、其活性代謝物所具有的排除特性(包括腎絲球過濾及腎小管陰離子分泌作用)，及這些排泄途徑所具有的排除能力。同時服用probenecid導致活性代謝物的暴露量增加約2倍，是由於降低在腎臟的主動腎小管分泌，然而，由於該活性代謝物具有廣泛安全範圍的特性，當與probenecid併用時，不需要調整劑量。

當與amoxicillin併用時並不會影響到任一藥品的血漿濃度，顯示這兩種藥物對陰離子分泌途徑的相互競爭性是很低的。同時服用paracetamol不會改變oseltamivir、其活性代謝物或paracetamol的血漿濃度。將oseltamivir和paracetamol、乙醯水楊酸、cimetidine、制酸劑(氫氧化鎂、氫氧化鋁及碳酸鈣)、warfarin、rimantadine或amantadine合併使用時，並未發現oseltamivir或其活性代謝物與這些藥物間有任何的藥物動力學交互作用。

在第三期治療及預防臨床研究中，Tamiflu[®]合併較常使用的藥物如ACE抑制劑(enalapril、captopril)、thiazide類利尿劑(bendrofluazide)、抗生素(penicillin、cephalosporin、azithromycin、erythromycin及doxycycline)、H2接受器阻斷劑(ranitidine、cimetidine)、beta-接受器阻斷劑(propranolol)、xanthines (theophylline)、擬交感神經作用劑(pseudoephedrine) opioids (codeine)、皮質類固醇(corticosteroids)、吸入性氣管擴張劑(inhaled bronchodilators)及止痛劑(aspirin、ibuprofen及paracetamol)。Tamiflu[®]和上述這些藥物合併使用的結果，並沒有改變Tamiflu[®]不良事件發生的概況及頻率。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

Tamiflu[®]之整體安全性概況是依據超過2646位成年/青少年及859位兒童流行性感冒病人的資料，以及在臨床試驗中使用Tamiflu[®]進行預防性治療之超過1943位成年/青少年病人與148位兒童病人的資料。在成人/青少年的治療研究中，最常通報的藥物不良反應(ADRs)為噁心、嘔吐及頭痛。這些藥物不良反應大部份都是單一事件，發生於治療的第一天或第二天，並且會在1-2天內自然消退。在成人/青少年的預防性治療研究中，最常通報的藥物不良反應為噁心、嘔吐、頭痛及疼痛。在兒童病人中，最常通報的藥物不良反應為嘔吐。大部份病人皆未因發生這些事件而停用Tamiflu[®]。

8.2 臨床試驗經驗

臨床試驗中發生之藥物不良反應的表列摘要

臨床試驗中發生的藥物不良反應是依據MedDRA系統器官類別來條列。每個藥物不良反應(見表1)所對應的發生頻率類別係遵循以下慣例：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100 \sim$

<1/10)、不常見($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)、極罕見($< 1/10,000$)。

成人及青少年之流行性感冒的治療與預防性治療

在成年/青少年病人的治療性和預防性研究中，於建議劑量下(治療用的劑量為75毫克，每天兩次，連續5天；預防用的劑量為75毫克，每天一次，連續最長達6週)最常發生($\geq 1\%$)且Tamiflu[®]組中之發生率較安慰劑組高出至少1%的藥物不良反應如表1所示。

流行性感冒治療研究所收錄的對象包括其它方面都很健康的成人/青少年，以及「有風險」的病人(發生流行性感冒相關併發症之風險較高的病人，如老年病人及帶有慢性心臟病或呼吸道疾病的病人)。一般而言，有風險的病人其安全性概況在性質上與其他方面健康的成人/青少年的相似。

雖然預防研究中的用藥時間較長，但使用Tamiflu[®]之預防性治療建議劑量(75毫克，每天一次，連續最長達6週)的受試者所通報的安全性概況在性質上和治療研究中所見者大致相同(表1)。

表1、流行性感冒之治療或預防的臨床研究中，接受oseltamivir之成人與青少年病人發生不良反應 (發生率 $\geq 1\%$)(與安慰劑組的差異 $\geq 1\%$)的摘要

系統器官類別 藥物不良反應	治療研究	預防性治療	發生頻率類別 ^a
	Oseltamivir (75毫克每天兩次) N= 2646	Oseltamivir (75毫克每天一次) N=1943	
胃腸道疾患			
噁心	10%	8%	極常見
嘔吐	8%	2%	常見
神經系統疾患			
頭痛	2%	17%	極常見
全身性疾患			
疼痛	<1%	4%	常見

^a 此表所列的發生頻率類別係僅就oseltamivir治療組中的情形而言。

1歲或以上兒童病人之治療研究及流行性感冒的預防

總計1481名兒童 (包括年齡1至12歲的健康兒童和年齡6至12歲的氣喘兒童)，參與給予oseltamivir治療流行性感冒的臨床研究。共有859名兒童服用oseltamivir懸浮液。

在治療自然感染之流行性感冒的臨床試驗中，於接受oseltamivir治療之1至12歲兒童(n=859)中的發生率 $\geq 1\%$ ，且Tamiflu[®]組中之發生率較安慰劑組(n=622)高出至少1%的藥物不良反應為嘔吐(oseltamivir組中的發生率為16%，安慰劑組則為8%)。在一項針對家庭成員所進行的接觸後預防研究(n=99)以及一項不同的6週兒童預防研究(n=49)中，共有148位兒童每天服用一次建議劑量的Tamiflu[®]，在這些兒童中，嘔吐是最為常見的藥物不良反應(oseltamivir組中的發生率為8%，無預防用藥組中的發生

率為2%)。Tamiflu[®]在這些研究中的耐受性相當良好，所發生的不良事件和先前在兒童治療研究中的觀察結果一致。

未滿1歲兒童的資料

在針對124名未滿1歲且感染流行性感冒的兒童，研究oseltamivir治療的藥動學、藥效學與安全性資料的二項試驗中，各年齡群組間表現出近似的安全性概況，最常通報的不良事件為嘔吐、腹瀉與尿布疹(參閱11.5特殊族群的藥動學)。目前未有關於胎齡未滿36週嬰兒的充分資料。

根據前瞻性與回溯性觀察試驗(總共包含超過2400名該年齡群組的兒童)、流行病學資料庫研究與上市後報告所得，未滿1歲兒童給予Tamiflu[®]治療流行性感冒的安全性資料，顯示未滿1歲兒童的安全性概況近似於1歲以上兒童已建立的安全性概況。

老年人之流行性感冒的治療與預防

不管是服用Tamiflu[®]或安慰劑的942位65歲及以上之受試者，他們的安全性數據和年輕族群(年齡最高不超過65歲)一樣，並未出現與臨床相關的差異性。

免疫功能不全病人之流行性感冒的治療與預防

在兩項接受Tamiflu[®]標準劑量或高劑量療程(雙倍劑量或三倍劑量)試驗，針對免疫功能不全病人的流行性感冒治療進行評估(參閱12臨床試驗資料)。在這些試驗中，觀察到Tamiflu[®]的安全性概況與先前臨床試驗Tamiflu[®]用於治療非免疫功能不全且涵蓋所有年齡層病人的流行性感冒(無論是健康病人，或是「具風險性」的病人[即患有呼吸和/或心臟共病症的病人])一致。免疫功能不全兒童最常通報的藥物不良反應是嘔吐(28%)。

一項針對475位免疫功能不全之受試者(包括18位1-12歲的兒童)所進行的12週長期季節性預防研究中，238位使用Tamiflu[®]之受試者中的安全性概況和先前在Tamiflu[®]預防臨床試驗中所見者大致相同。

8.3 上市後經驗

在Tamiflu[®]的上市後使用期間曾發現下列不良事件。由於這些是由一群不特定大小的族群所主動通報的事件，因此不太可能確切估算其發生頻率及(或)確立其與使用Tamiflu[®]間的因果關係。

皮膚和皮下組織疾病：曾有發生過敏反應的病例報告，例如過敏性皮膚反應，包括皮膚炎、皮膚疹、濕疹、蕁麻疹、多形性紅斑、過敏、過敏性/類過敏性反應、面部水腫、Stevens-Johnson症候群及毒性上皮組織壞死。

肝膽異常：因流行性感冒服用oseltamivir的病人中，有肝炎及肝酵素上升的現象發生。

精神疾病/神經系統疾病：已有流感病人在服用Tamiflu[®]期間產生癲癇和精神錯亂事件的報告(包括：意識狀態的改變、困惑、不尋常行為、妄想、幻覺、不安、焦慮、夢魘等症狀)，大多數為小孩和青少年。極少數案例中，有此類相關事件所導致的意外傷害。Tamiflu[®]對這類事件的因果關係還未知。另外也有未服用Tamiflu[®]之流感病人產生神經精神方面事件之報告。

胃腸方面異常：使用Tamiflu[®]後，曾觀察到發生胃腸出血的案例。特別的是，出血性結腸炎的現象在流行性感冒期減弱或中斷Tamiflu[®]的治療後會消退。

從臨床試驗及上市後經驗已收到服用Tamiflu[®]過量的報告。主要通報過量的案例為兒童。最常被通報的不良事件為胃腸道症狀，其次為精神及神經疾患。在大多數通報過量的案例中，沒有不良事件被報告。

伴隨藥物過量所通報的不良事件性質與案例分佈與Tamiflu[®]常規治療劑量的經驗類似(參閱8副作用/不良反應)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Oseltamivir phosphate是oseltamivir carboxylate (OC) 的前驅藥，而OC是強力及選擇性的流行性感冒病毒A和B型之神經胺酸水解酶酵素(neuraminidase enzymes) 抑制劑。病毒的神經胺酸水解酶(neuraminidase) 的重要性主要是讓新形成的病毒顆粒從感染細胞釋出及更進一步散播傳染病毒。神經胺酸水解酶也顯示參與了病毒進入未感染細胞的過程。

Oseltamivir carboxylate能夠抑制流行性感冒病毒 A和B型之神經胺酸水解酶；所需要抑制50%酵素活性(IC₅₀)的OC濃度，僅在十億分之一莫耳濃度(nanomolar)的範圍；OC也可抑制在體外實驗中流行性感冒病毒的感染及複製能力和抑制在體內流行性感冒病毒的複製及致病能力。

10.2 藥效藥理特性

微生物學

作用機轉

Oseltamivir phosphate是一種乙酯的前驅藥，需要經過酯水解轉化為活性形式oseltamivir carboxylate。Oseltamivir carboxylate是一種流感病毒神經胺酸水解酶(neuraminidase)的抑制劑，影響病毒顆粒釋放。在使用螢光標記MUNANA受質進行的神經胺酸酶分析中，oseltamivir對抗A型流感/H1N1、A型流感/H3N2以及B型流感臨床分離株的IC₅₀數值中位數分別為2.5 nM (範圍0.93至4.16 nM，N = 74)、0.96 nM (範圍0.13至7.95 nM，N = 774)和60 nM (20至285 nM，N = 256)。

抗病毒活性

以細胞培養測定oseltamivir carboxylate對流感病毒實驗室病毒株和臨床分離株的抗病毒活性。在細胞培養中，抑制流感病毒所需的oseltamivir carboxylate濃度會因為分析方法和測試的病毒不同而有高度變異性。50%和90%的有效濃度(EC₅₀和EC₉₀)分別落在0.0008 μM至高於35 μM以及0.004 μM至高於100 μM的範圍內(1 μM = 0.284 μg/mL)。細胞培養中的抗病毒活性、神經胺酸水解酶分析中的抑制活性，以及在人體中抑制流感病毒複製之間的關聯性尚未建立。

抗藥性

細胞培養試驗：在增加oseltamivir carboxylate濃度的情形下以細胞培養的方式做病毒的連續繼代，獲得對 oseltamivir carboxylate敏感性降低的流行性感冒A型流感病毒分離株。流感病毒對oseltamivir carboxylate抑制的敏感性降低，可能是由於病毒神經胺酸水解酶和/或紅血球凝集素(hemagglutinin)中的氨基酸替換所致。

臨床研究：敏感性降低分離株是在oseltamivir治療期間以及從社區監測研究時的採樣取得。和oseltamivir carboxylate敏感性降低相關的病毒神經胺酸水解酶變化彙整於表2。此敏感性降低對臨床的影響不明。

在細胞培養中所篩選到與oseltamivir敏感性降低相關的紅血球凝集素替換包括H3N2中的(流感病毒亞型特定編號)A11T、K173E和R453M；以及B型流感病毒(山形株)中的H99Q。在某些情況中篩選出之紅血球凝集素替換會伴隨已知的神經胺酸水解酶抗藥性替換，而可能造成對oseltamivir的敏感性降低；然而，在人體中紅血球凝集素替換對抗病毒活性的影響不明，且很可能與病毒株種類相關。

表2、神經胺酸水解酶與Oseltamivir敏感性降低相關的氨基酸替換

氨基酸替換*
A型流感N1 (N1編號在括號中)
I117V (I117V), E119V (E119V), R152K (R152K), Y155H (Y155H), F173V (F174V), D198G/N (D199G/N), I222K/R/T/V (I223K/R/T/V), S246G/N (S247G/N), G248R+I266V (G249R+I267V), H274Y (H275Y), N294S (N295S), Q312R+I427T (Q313R+I427T), N325K (N325K), R371K (R368K)
A型流感N2
E41G, E119I/V, D151V, I222L/V, Q226H, SASG245-248 deletion, S247P, R292K, N294S
B型流感(B型編號在括號中)
E119A (E117A), P141S (P139S), G142R (G140R), R152K (R150K), D198E/N/Y (D197E/N/Y), I222L/T/V (I221L/T/V), A246D/S/T (A245D/S/T), H274Y (H273Y), N294S (N294S), R371K (R374K), G402S (G407S)

* 除非另有說明，否則所有編號均為N2。

對oseltamivir產生抗藥性的A型流感在兒童中的發生頻率可能較高。在小兒科治療試驗中，偵測到A型流感/H1N1病毒與A型流感/H3N2病毒的oseltamivir治療相關抗藥性頻率分別為27至37%以及3至18% (治療後分離株分別為3/11至7/19以及1/34至9/50)。

在免疫功能不全的成人與兒童(1歲或以上)中，產生具oseltamivir抗藥性流感病毒的發生頻率可能高於健康族群。在一項針對免疫功能不全受試者的治療試驗中，針對A型流感/H1N1、A型/H3N2與B型病毒感染，偵測到的治療相關基因型抗藥性分別為27% (8/30)、12% (6/52)和0% (0/42)。造血幹細胞移植接受者中，觀察到治療中產生抗藥性的頻率較高(32%；6/19)。

Oseltamivir抗藥性的發生頻率以及此類抗藥病毒的盛行率隨季節和地域而有不同。

在不曾接受oseltamivir治療的個體中，曾經觀察到循環季節性流感病毒株表現神經胺酸水解酶抗藥性相關的替換。2008年在美國流行的H1N1流感病毒分離株中，超過99%出現oseltamivir抗藥性相關替換H275Y。2009年的H1N1流感病毒(「豬流感」)幾乎一致對oseltamivir敏感；然而，循環性抗藥變異株的頻率可能隨季節而異。在決定是否使用Tamiflu®時，處方開立者應考量CDC對於流感病毒藥物敏感性特徵和治療效果的現有資訊。

交叉抗藥性

在神經胺酸水解酶生化分析中曾觀察到oseltamivir與zanamivir間的交叉抗藥性。在N1神經胺酸水解酶亞型中觀察到與oseltamivir抗藥性相關的H275Y(編號N1)或

N294S(編號N2)替換，以及在N2亞型(編號N2)中觀察到與oseltamivir抗藥性相關的E119V或N294S替換，均和oseltamivir敏感性降低相關但與zanamivir無關。在N1神經胺酸水解酶中觀察到與zanamivir抗藥性相關的Q136K和K150T替換，或在B型流感病毒神經胺酸水解酶中觀察到與zanamivir抗藥性相關的S250G替換，降低對zanamivir的敏感性而非對oseltamivir。在N2中觀察到與oseltamivir抗藥性相關的R292K替換，以及在B型流感病毒神經胺酸酶中觀察到與oseltamivir抗藥性相關的I222T、D198E/N、R371K或G402S替換，則降低對oseltamivir與zanamivir兩者的敏感性。這些範例並非交叉抗藥性相關替換的詳盡列表，在決定是否使用Tamiflu[®]時，處方開立者應考量CDC對於流感藥物敏感性特徵和治療效果的現有資訊。

並未發現有單一的氨基酸替換可賦予神經胺酸水解酶抑制劑藥類(oseltamivir、zanamivir)與M2離子通道抑制劑藥類(amantadine、rimantadine)間的交叉抗藥性。然而，病毒可能帶有神經胺酸水解酶中的神經胺酸水解酶抑制劑相關替換和M2中的M2離子通道抑制劑相關替換，而因此同時對兩類抑制劑產生抗藥性。表現型交叉抗藥性評估的臨床相關性尚未確立。

免疫反應

不曾進行過流感疫苗/oseltamivir的交互作用試驗。在自然感染和實驗性流感的試驗中，Tamiflu[®]治療並未破壞對感染的正常體液抗體反應。

10.3 臨床前安全性資料

在安全性藥理學、重複劑量毒性及基因毒性之傳統研究所獲得的臨床前研究資料中，並未發現本品會對人體造成任何特殊傷害。

10.3.1 致癌性

三項探討致癌性的研究(使用oseltamivir為期二年的大鼠研究及小鼠研究，一項為使用活性代謝物且為期六個月的Tg:AC基因轉殖小鼠分析研究)都獲得否定的結果。

為期兩年的小鼠及大鼠的致癌性研究，分別地每天給予前驅藥oseltamivir phosphate口服劑量至400毫克/公斤和500毫克/公斤，前驅藥oseltamivir phosphate和活性代謝物oseltamivir carboxylate皆不會引起統計上有意義的腫瘤增生。以AUC來比較，小鼠及大鼠的前驅藥平均每天最大暴露量大約分別為人類臨床劑量下的130和320倍。活性oseltamivir carboxylate的安全暴露量範圍分別為15和50倍。

10.3.2 基因毒性

Oseltamivir 及其活性代謝物在標準基因毒性分析操作中獲得否定結果。Oseltamivir在艾姆氏測試法(Ames test)和有及無酵素活化的人類淋巴細胞染色體分析(human lymphocyte chromosome assay)沒有致突變性，而在小鼠微核試驗(mouse micronucleus test)也呈現陰性反應。在敘利亞倉鼠胚胎細胞轉型試驗(Syrian Hamster Embryo (SHE) cell transformation test)有發現陽性反應。Oseltamivir carboxylate在艾姆氏測試法和有及無酵素活化的L5178Y小鼠淋巴瘤分析(L5178Y mouse lymphoma assay) 沒有致突變性，而在敘利亞倉鼠胚胎細胞轉型試驗也呈現陰性反應。

10.3.3 生育力損害

一項劑量高達1500毫克/公斤/天的大鼠生殖研究顯示，本品對任一性別均無任何不良影響。

在大鼠的繁殖力和早期胚胎發育試驗中，在母鼠交配前兩個星期、交配期間和直到懷孕6天時，持續給予oseltamivir 50、250和1500毫克/公斤/天。公鼠則於交配前四星期、交配期間和交配後兩星期，持續給予oseltamivir。在這些劑量下，對於繁殖力、交配行為或早期胚胎發育皆沒有影響。實驗中oseltamivir carboxylate的最高劑量約為人類全身暴露量(濃度曲線下面積0至24小時)的100倍。

10.3.4 生殖毒性

曾針對大鼠和兔子分別使用高達1500毫克/公斤/天及500毫克/公斤/天的劑量進行致畸胎性研究，結果並未發現本品會對胚胎發育產生任何影響。針對出生前/後之大鼠所進行的研究顯示，在1500毫克/公斤/天的劑量下，分娩時間會出現延長的現象。在人類曝藥量與大鼠之最高無作用劑量(500毫克/公斤/天)間的安全差距方面，就oseltamivir而言為480倍，就其活性代謝物而言則為44倍。在針對大鼠與兔子所進行的研究中，胎兒的曝藥量約為母體的15至20%。

10.3.5 其他

針對正在泌乳之大鼠所進行的研究顯示，oseltamivir與其活性代謝物會被分泌至乳汁。有限的資訊指出oseltamivir和其活性代謝物會分泌至人類的乳汁。從動物研究的數據來推算，這兩種成分分泌至人類的乳汁的含量分別約為每天0.01毫克及每天0.3毫克。

一項針對天竺鼠所進行的「最大化」試驗(maximization test)發現，皮膚對oseltamivir可能會產生過敏反應。在使用未調製之活性成分進行處理的動物中，經過誘導過程並施加刺激之後，約有50%出現紅斑反應。研究發現，本品對兔子的眼睛會產生可逆性的刺激性。

對成年大鼠投予口服高單劑量的oseltamivir phosphate並無影響，但此等劑量對於初生7天大的幼鼠會產生毒性，包括死亡。而給予每公斤657毫克和更高的劑量時則會觀察到上述的影響。在給予每公斤500毫克的劑量，沒有觀察到不良反應，包括長期的治療(在出生後第7至21天期間，投予500毫克/公斤/天)。

11 藥物動力學特性

11.1 吸收

在口服oseltamivir phosphate後，oseltamivir可迅速被消化道吸收，且大部分利用肝臟的酯酶(esterase)廣泛地轉變成活性代謝物，在30分鐘內可測到活性代謝物的血漿濃度，且在口服後2-3小時到達最高濃度，實質上此濃度遠超過前驅藥(prodrug)的濃度(大於20倍)。至少口服劑量的75%會以活性代謝物的形式到達全身循環。在口服給藥後，其oseltamivir的暴露量少於全部暴露量的5% (見表3)。活性代謝物的血漿濃度與服用劑量成比例並且不受食物的影響(參閱3.1用法用量)。

表 3、口服多劑量75毫克膠囊每天兩次，其oseltamivir和oseltamivir carboxylate的平均藥物動力參數值(CV%)(n=20)

參數	Oseltamivir	Oseltamivir carboxylate
最高血中濃度(ng/ml)	65.2 (26)	348 (18)
濃度曲線下面積0-12小時 (ng·h/ml)	112 (25)	2719 (20)

11.2 分佈

在人體oseltamivir phosphate活性代謝物的平均分佈體積(mean volume of distribution, Vss)大約是23公升。

在白鼬、大白鼠和兔子的研究中，顯示此活性代謝物會到達流行性感冒病毒感染的所有關鍵部位，由這些研究顯示，口服oseltamivir phosphate之後，具抗病毒濃度的活性代謝物可在肺、支氣管與肺泡灌洗、鼻黏膜、中耳和氣管被觀察到。

活性代謝物與人體血漿蛋白的結合是極少數的(大約3%)，而前驅藥與人體血漿蛋白的結合率是42%，這程度不足以引起重大的藥物交互作用。

11.3 代謝

Oseltamivir phosphate大部分被轉變成活性代謝物，主要利用位於肝臟的酯酶(esterase)，不論oseltamivir或其活性代謝物均不是cytochrome P450同功酶的受質或抑制劑(參閱7交互作用)。

11.4 排除

被吸收的oseltamivir主要(大於90%)是利用轉換成活性代謝物而被排除。活性代謝物並不會被更進一步地代謝，且是經由尿液排除。在大部分的受試者中，活性代謝物濃度由最高血漿濃度下降的半衰期為6-10小時。

活性藥物在腎臟幾乎可完全(大於99%)被排除，腎清除率(18.8公升/小時)超過腎絲球濾過率(7.5公升/小時)，顯示除了腎絲球過濾作用，還有腎小管分泌作用發生。服用一個以放射性標示藥物劑量，小於20%被排泄於糞便中。

11.5 特殊族群的藥動學

小兒族群

1歲或以上的兒童

Tamiflu®的藥物動力學情形已在針對1-16歲兒童所進行的單劑量藥物動力學研究中評估，而多劑量藥物動力學是在少數3至12歲兒童下所進行的臨床試驗。依體重修正後的結果顯示，活性代謝物在較年幼之兒童體內的廓清速率要比成人快，因此這些兒童接受指定的毫克/公斤劑量時，其暴露量較低。依據3.1用法用量中的建議對適當類型之兒童投予接受劑量為2毫克/公斤的劑量(單位劑量為30與45毫克)之後，所達到的oseltamivir carboxylate暴露量相當於成年人接受單一75毫克膠囊(大約1毫克/公斤)。Oseltamivir在12歲以上兒童的藥動學情形和成人是一樣的。

未滿1歲的兒童

已針對受流行性感冒感染的未滿1歲兒童(124位)進行二項開放性研究評估Tamiflu®的藥動學、藥效學與安全性。依據體重修正後，未滿1歲兒童的活性代謝物廓清率隨年齡降低。最年幼嬰兒的代謝物曝藥量也表現出較大的變動。現有資料顯示，0-12個月兒童給予3mg/kg劑量後，預期可使前驅藥與代謝物的曝藥量達到療效，且安全性概況近

似於使用核准劑量的年齡較大兒童與成人。通報的不良事件與年齡較大的兒童所建立的安全性概況一致。

老年者

在服用相同的Tamiflu®劑量下，穩定狀態時的活性代謝物暴露量在年老者(年齡65-78歲)比在年輕成人中高出25-35%；觀察半衰期，年老者與年輕成人的相似。根據藥物暴露量及耐受性，年長病人服用此藥治療及預防流行性感冒時，不需要調整劑量（參閱3.3特殊族群用法用量）。

腎功能不全病人

不同程度腎功能不全的病人投與Tamiflu® 100毫克每天2次，連續5天後，顯示活性代謝物的暴露量與腎功能的下降程度成反比。劑量資訊請參閱3.3特殊族群用法用量。正常病人與腎功能不全病人口服不同oseltamivir劑量後的oseltamivir carboxylate暴露量敘述於表4。

表4、在正常與較低的血清肌酸酐清除率的病人，其oseltamivir carboxylate的暴露量

參數	正常腎功能			腎功能不全				
	75毫克 每天一次	75毫克 每天二次	150毫克 每天二次	肌酸酐清除率< 10 毫升/分鐘		肌酸酐清除率>10 且 <30 毫升/分鐘		
				連續可 活動性 腹膜透 析 (CAPD)	血液透 析	每日75 毫克	兩天一 次75毫 克	每天30 毫克
				每週30 毫克	每隔一 個血液 透析週 期30毫 克			
最高血 中濃度	259*	348*	705*	766	850	1638	1175	655
最低血 中濃度	39*	138*	288*	62	48	864	209	346
濃度曲 線下面 積 ₄₈	7476*	10876*	21864*	17381	12429	62636	21999	25054

* 觀察到的數值。其他的數值皆為預測的。

濃度曲線下面積標準化為48小時。

肝功能不全病人

由體外及動物研究顯示，oseltamivir或其活性代謝物的暴露量預期不會大幅增加且在輕度至中度的肝功能不全病人的臨床試驗中已證實（參閱3.3特殊族群用法用量）。對

於重度肝功能不全病人之安全性及其藥動學方面，尚未進行過相關研究。

懷孕女性

根據一項匯集族群藥動學資料分析，顯示3.1用法用量中所述的Tamiflu[®]劑量療程在懷孕女性相較於非懷孕女性，其活性代謝物曝藥量較低(平均為30%橫跨整個妊娠期)。對於有感受性的病毒株，推測此較低的預期暴露量仍有效果。此外，觀察性研究的資料也顯示此病人族群因目前劑量療程而受益。因此，懷孕女性使用於治療或預防流行性感冒時不建議調整劑量。

免疫功能不全病人

族群藥動學分析指出，與非免疫功能不全的病人相比，以oseltamivir治療的免疫功能不全成人和兒童(18歲以下)病人(如3.1用法用量所述)，導致活性代謝物的暴露增加(最高達50%)。由於活性代謝物的安全性範圍很廣，因此免疫功能不全病人不需調整劑量。然而，對於腎功能不全的免疫功能不全成人病人，應依3.1用法用量中所述調整劑量。

對免疫功能不全病人進行的兩項試驗之藥物動力學和藥效學分析顯示，與接受標準劑量相較，高於標準劑量的暴露量並無顯著的額外臨床效益(參閱12臨床試驗資料)。

12 臨床試驗資料

Tamiflu[®]的臨床效用，已經由人類試驗的感染研究和自然罹患流行性感冒的第三期臨床研究中獲得了證實。

在有關自然罹患的和實驗性的流行性感冒研究中，以Tamiflu[®]進行治療並不會影響正常體液性抗體對感染所產生的反應。以Tamiflu[®]治療預期不會影響去活性疫苗(inactivated vaccine)的抗體反應。

自然罹患流行性感冒的試驗

在1997-1998年，時值北半球流行性感冒季節所進行的第三期臨床試驗中，病人在通報出現感冒症狀的40小時內服用Tamiflu[®]。在這些研究中，其中有97%的病人是感染了A型流行性感冒，有3%是感染了B型流行性感冒。在服用Tamiflu[®]後，明顯使流行性感冒所引起的臨床相關徵兆和症狀發生的持續時間縮短32個小時。在確定感染流行性感冒的病人中，在經過服用Tamiflu[®]後，他們疾病的嚴重程度較安慰劑組降低了38%。另外，Tamiflu[®]可使健康的年輕成人病人因流行性感冒而使用抗生素治療的併發症降低大約50%的機率。這些併發症包括了氣管炎、肺炎、鼻竇炎和中耳炎。從這些第三期臨床試驗中，清楚的證實了Tamiflu[®]在次要試驗指標(secondary endpoint)中的抗病毒效用，換言之，Tamiflu[®]不僅降低了病毒自感染細胞中釋出的散播期，也降低了病毒的數目(AUC of viral titres)。

根據一個治療年老族群的研究資料顯示，服用Tamiflu[®] 75毫克每天2次，共5天，可降低臨床相關疾病的病程，與在治療年輕成人的研究中，看到的情形相似。在另一研究中，年齡大於13歲患有慢性心臟疾病和/或呼吸道疾病，同時又患有流行性感冒的病人，以Tamiflu[®]或安慰劑治療，發現所有症狀被緩解期間的中位值並沒有差異，然而，接受Tamiflu[®]的病人，其發燒期間大約減少1天；同時，以Tamiflu[®]治療者，發現在第2天和第4天病人仍具有散播病毒能力的人數顯著下降。另外，比較具風險族群和一般成人族群，Tamiflu[®]的安全性並沒有不同。

兒童流行性感冒的治療

在已知社區會有流行性感冒病毒散播期間，針對有發燒(>100°F/37.8°C)伴隨有一項呼吸系統症狀(咳嗽或鼻炎)，年齡介於1至12歲的兒童(平均年齡5.3歲)，進行一項雙盲、安慰劑對照組的治療試驗。在這個研究中，有67%的病人是感染了A型流行性感冒，有33%是感染了B型流行性感冒。

在感染案例出現症狀的48小時內給予Tamiflu®的治療，與安慰劑相比，明顯使生病時間縮短35.8個小時。生病時間的定義是為緩解咳嗽、鼻充血、退燒，和恢復至正常的健康狀態和活動力的時間。相較於安慰劑，服用Tamiflu®的兒童病人發生急性中耳炎的比例降低40%。服用Tamiflu®的兒童恢復至正常的健康狀態和活動力的時間比服用安慰劑的兒童幾乎早2天。

第二項研究乃是針對334位6至12歲的氣喘兒所進行的研究，其中有53.6%的受試者確定罹患流行性感冒。在oseltamivir治療組中，生病時間的中位數並未明顯縮短。到第6天時(治療的最後一天)，oseltamivir治療組的一秒用力呼氣量(FEV₁)提高了10.8%，而安慰劑組則僅提高4.7% (p=0.0148)。

免疫功能不全病人(兒童、青少年和成人)的流行性感冒治療

一項隨機、雙盲試驗，目的為評估安全性和探討oseltamivir對感染流行性感冒的免疫功能不全病人發展為抗藥性流行性病毒(主要分析)的影響，納入可評估oseltamivir療效的151名成人、7名青少年、以及9名兒童病人(次要分析，無檢定力)。試驗對象包括實體器官移植病人、造血幹細胞移植病人、CD4+細胞計數<500 cells/mm³的HIV陽性病人、接受全身免疫抑制劑治療的病人，以及患有血液腫瘤的病人。這些病人在症狀出現後96小時內隨機分配接受治療，持續10天。治療療程為：標準劑量為oseltamivir 75 毫克，每日兩次(73名成人、4名青少年和4名兒童病人)，或雙倍劑量為150 毫克，每日兩次(78名成人、3名青少年和5名兒童病人)，兒童則根據其體重調整劑量。

標準劑量組(103.4小時[95% CI為75.4-122.7])和雙倍劑量組(107.2小時[95% CI為63.90-140.0])之間成人和青少年的症狀緩解中位時間相似。兒童的症狀緩解時間具有很高的變異性，且其判斷受到樣本數過小的限制。

標準劑量組和雙倍劑量組之次發性感染成年病人的比例相當(8.2%及5.1%)。對於青少年和兒童，標準劑量組中只有一名病人(青少年)出現次發性感染(細菌性鼻竇炎)。

對免疫功能嚴重不全的兒童(12歲以下，n = 30)進行藥物動力學和藥效學試驗，其接受oseltamivir體重調整標準劑量(75毫克，每日兩次)相對於三倍劑量(225 毫克，每日兩次)，依據病毒散播的控制時間給藥期介於5-20天(平均治療期間：9天)。標準劑量組中無病人通報，三倍劑量組中則有2名病人通報次發性細菌感染(支氣管炎和鼻竇炎)。

在流行性感冒預防的試驗

預防成年人及青少年之流行性感冒

Tamiflu®對自然發生的A型及B型流行性感冒的預防效用上，已經由三項第三期個別的臨床研究中獲得了證實。

在一項以成年人和青少年接觸感染流行性感冒的家屬案例的第三期臨床試驗中，在該感染案例出現症狀的2天內即給予接觸者Tamiflu®，並持續給藥7天，結果發現，Tamiflu®明顯的降低了這些接觸者感染流行性感冒疾病發生率達92%。

在一項針對未接種感冒疫苗，18-65歲的健康成年受試者所進行的雙盲、安慰劑對照組研究中發現，在社區爆發流行性感冒期間，Tamiflu®可以使臨床流行性感冒疾病的發生率明顯的降低76%。這項研究的受試者接受Tamiflu®為期42天的治療。

在一項以居住在護理之家的老年者所進行的雙盲、安慰劑對照組研究中，其中80%的受試者在試驗進行期間即接種了疫苗，試驗發現Tamiflu[®]明顯的降低了92%的臨床流行性感冒疾病發生率。在相同的研究中，Tamiflu[®]明顯的降低了流行性感冒併發氣管炎、肺炎和鼻竇炎的發生率達86%。這項研究的受試者也接受Tamiflu[®]為期42天的治療。

在這三項臨床試驗中，使用Tamiflu[®]做為預防用藥的受試者，約有1% 在投藥期間罹患流行性感冒。

在所有這些第三期臨床試驗中，Tamiflu[®]也明顯的降低了病毒散播的發生率並成功的預防病毒在家庭間的傳染。

預防兒童之流行性感冒

Tamiflu[®]針對1-12歲兒童在預防自然罹患流行性感冒的效用，在一項接觸流行性感冒家屬後的預防性臨床研究中獲得了證實，而1-12歲兒童同時是指標案例與接觸案例。該研究之主要效能參數為由實驗室確定之臨床流行性感冒的發生率。在本研究中，在基準期尚未有病毒散播的兒童，給予Tamiflu[®] 口服懸浮液 30-75毫克，每天一次，服用10天，在預防用藥組較之未接受預防用藥組，其由實驗室確定臨床流行性感冒的發生率，由21% (15/70)降低至4% (2/47)。

預防免疫功能不全病人之流行性感冒

在475位曾接受實體器官(n = 388；肝臟、腎臟、肝臟和腎臟)或造血幹細胞(n = 87)移植的免疫功能不全受試者(包括18位1歲至12歲的小兒受試者)中進行一項季節性流感預防的雙盲、安慰劑對照試驗。實體器官移植接受者中，自移植以來時間中位數在安慰劑組為1,105天，而在Tamiflu[®]組則為1,379天。造血幹細胞移植接受者中，自移植以來時間中位數在安慰劑組為424天，而在Tamiflu[®]組則為367天。約40%的受試者在加入試驗前接種流感疫苗。主要療效指標為確認臨床流感的發生率，定義為口溫高於99.0°F (37.2°C)加上咳嗽和/或鼻炎(均在24小時內記錄到)，再加上病毒培養陽性或病毒抗體效價較基礎值增加四倍。受試者以口服方式接受Tamiflu[®] 75 mg或安慰劑每日一次的治療，為期12週。確認臨床流感的發生率在安慰劑組中為3% (7/238)，在Tamiflu[®]組中則為2% (5/237)；此差異不具統計顯著性。使用相同的臨床症狀與RT-PCR作為流感感染的實驗室確認，進行一項次要分析。在基礎值時尚未散布病毒的受試者中，RT-PCR確認臨床流感感染的發生率在安慰劑組中為3% (7/231)，在Tamiflu[®]組中則< 1% (1/232)。

病毒抗藥性

病毒神經胺酶(neuraminidase)的敏感性降低

流行性感冒的治療

臨床研究：在羅氏公司所贊助的臨床研究中曾評估出現對oseltamivir敏感性降低或抗藥性之流感病毒的風險。相較於成人和青少年，兒童中觀察到的抗藥性比例較高。與帶有oseltamivir抗藥性病毒的病人相較，在一些小兒病人中檢測到oseltamivir抗藥性病毒的時間較長；然而，這些病人的流感症狀並未顯現延長。

與使用oseltamivir治療的其他健康成人及青少年病人之試驗數據相比，使用oseltamivir標準劑量或雙倍劑量治療為期10天的成人及青少年免疫功能不全病人，整體抗藥性發生率較高 [標準劑量組14.5% (10/69)，雙倍劑量組2.7% (2/74)]。產生抗藥性的大多數成年病人是接受移植者(標準劑量組中8/10的病人及雙倍劑量組中2/2的病人)。大多數具有oseltamivir抗藥性病毒的病人感染A型流感，且病毒散佈期延長。

在兩項評估抗藥性的試驗中，使用Tamiflu[®]治療的免疫功能不全兒童中觀察到oseltamivir抗藥性的發生率為20.7% (6/29)。發現於治療中產生對oseltamivir具有抗藥性的6名免疫功能不全

兒童中，3名接受標準劑量，另外3名則是接受高劑量(雙倍或三倍)。多數患有急性淋巴性白血病，且年齡≤5歲。

表5、臨床試驗中oseltamivir抗藥性的發生率

病人族群	帶有抗藥性突變的病人(%)	
	表現型*	基因型和表現型*
成人與青少年	21/2382 (0.88%)	27/2396 (1.13%)
兒童(1至12歲)	71/1726 (4.11%)	78/1727 (4.52%)
< 1歲的嬰兒	13/71 (18.31%)	13/71 (18.31%)

*並非所有研究都進行完整的基因型分析。

流行性感冒的預防

截至目前為止，在針對免疫功能正常的受試者探討流行性感冒在接觸後(7天)、家族接觸感染族群(10天)和季節性預防(42天)的臨床研究中，皆無任何證據顯示使用Tamiflu[®]會伴隨出現抗藥性。在一項針對免疫功能不全病人所進行的12週預防研究中，並未發現任何抗藥性。

臨床與監視資料：曾在未使用oseltamivir之病人身上分離出來的A型與B型流行性感冒病毒中檢出體外oseltamivir敏感性降低的自然突變病毒。例如在2008年，在歐洲流行的2008 H1N1流行性感冒分離病毒株有>99%都有和oseltamivir抗藥性有關的H275Y取代現象，而2009 H1N1流行性感冒(「豬流感」)則幾乎一律對oseltamivir具有敏感性。在使用oseltamivir治療的免疫功能正常及免疫功能不全的病人中也都曾分離出具有抗藥性的病毒株。病毒對oseltamivir的敏感性以及此類病毒的盛行率似乎會因季節和地域而異。在有感染大流行期H1N1流行性感冒的病人中，也曾有出現和治療及預防有關之oseltamivir抗藥性的報告。

在最小年齡層及免疫功能不全的病人中，出現抗藥性的比率可能會較高。在使用oseltamivir治療之病人身上分離出來的具有oseltamivir抗藥性的病毒，以及具有oseltamivir抗藥性的實驗室流行性感冒病毒株中，曾經發現N1及N2神經胺酶突變的現象。抗藥性突變具有病毒亞型特異性。

處方醫師在決定是否要使用Tamiflu[®]時，應考慮現有的各個季節之流行性感冒病毒藥物敏感性模式方面的資訊(最新的資訊請參見WHO及(或)當地政府的網站)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

克流感[®]膠囊75毫克：4-1000粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

此藥物在過期後 (EXP) 不得繼續使用，期限如包裝上標示。

13.3 儲存條件

請儲存於25°C以下之環境。

13.4 儲存注意事項

請放置於孩童無法取得之處。

14 病人使用須知

若兒童與成年病人難以吞服膠囊或需要服用較低劑量，則藥師需將Tamiflu[®]膠囊剝開調製懸浮液(6 mg/mL)。若無藥局配製之Tamiflu[®]懸浮液，可於居家以膠囊配製Tamiflu[®]懸浮液，請參見【緊急於居家以Tamiflu[®]膠囊製備懸浮液】。

若給予藥局配製之懸浮液，應向藥局要求適當容量與等級的針筒。若膠囊單位含量不符合所需劑量時，可以向醫護人員(如藥師)要求有關居家製備及適當容量與等級針筒的說明。

緊急以Tamiflu[®]膠囊調製口服懸浮液(最終濃度6 mg/mL)

藥局調製懸浮液(6 mg/mL)的製備

本程序說明6 mg/mL懸浮液的製備方式，提供一名病人足以進行5日療程的藥品。

藥師可使用Tamiflu[®] 30 mg、45 mg或75 mg膠囊加入含有苯甲酸鈉(sodium benzoate) 0.05% w/v作為防腐劑的水來進行調製。

首先，計算需要調製與調劑給每位病人的總容量。根據下表建議，依據病人體重決定所需要的總容量：

依據病人體重計算的藥局調製懸浮液(6 mg/mL) 5日療程容量

體重(公斤)	調製總容量(毫升)
≤ 5 kg	25 mL
> 5至6 kg	30 mL
> 6至 15 kg	50 mL
> 15至23 kg	75 mL
> 23至40 kg	100 mL
> 40 kg	125 mL

其次，確認製備藥局調製懸浮液(6 mg/mL)總容量(依據上表計算：25mL、30 mL、50 mL、75 mL、100 mL或125 mL)所需要的膠囊數量與溶劑容量(含有sodium benzoate 0.05% w/v作為防腐劑的水)，如下表所示：

製備藥局調製懸浮液(6 mg/mL)總容量所需的膠囊數量與溶劑容量

所需製備的調製 懸浮液總容量	所需的Tamiflu [®] 膠囊數量 (每顆膠囊的oseltamivir 含量)			所需的 溶劑容量
	75 mg	45 mg	30 mg	
25 mL	2粒膠囊 (150 mg)	請參照30mg或 75mg配置方式*	5粒膠囊 (150 mg)	24.5 mL
30 mL	請參照30mg或 45mg配置方式*	4粒膠囊 (180 mg)	6粒膠囊 (180 mg)	29.5 mL
50 mL	4粒膠囊 (300 mg)	請參照30mg或 75mg配置方式*	10粒膠囊 (300 mg)	49.5 mL
60 mL	請參照30mg或 45mg配置方式*	8粒膠囊 (360 mg)	12粒膠囊 (360 mg)	59.5 mL

所需製備的調製懸浮液總容量	所需的Tamiflu [®] 膠囊數量 (每顆膠囊的oseltamivir 含量)			所需的溶劑容量
	75 mg	45 mg	30 mg	
75 mL	6粒膠囊 (450 mg)	10粒膠囊 (450 mg)	15粒膠囊 (450 mg)	74 mL
90 mL	請參照30mg或45mg配置方式*	12粒膠囊 (540 mg)	18粒膠囊 (540 mg)	89 mL
100 mL	8粒膠囊 (600 mg)	請參照30mg或75mg配置方式*	20粒膠囊 (600 mg)	98.5 mL
120 mL	請參照30mg或45mg配置方式*	16粒膠囊 (720 mg)	請參照45mg或75mg配置方式*	118.5 mL
125 mL	10粒膠囊 (750 mg)	請參照30mg或75mg配置方式*	25粒膠囊 (750 mg)	123.5 mL

*無法使用整數膠囊數量來調製目標濃度；因此，請使用其他劑量的膠囊。

第三，遵循下列程序使用Tamiflu[®]膠囊調製懸浮液(6 mg/mL)：

1. 將上述數量的Tamiflu[®]膠囊內容物放入瓶中，並且加入上述容量的sodium benzoate溶液(如上表)。
2. 關上瓶蓋，搖晃二分鐘。
3. 於瓶身貼上輔助標示，說明「使用前請輕輕搖勻」。
4. 指示家長或看護在病人完成全部療程後，丟棄任何剩餘溶液。
5. 根據儲存條件貼上適當的有效日期標籤(如下)。

藥局調製懸浮液(6 mg/mL)的儲存

室溫儲存條件：室溫下可穩定儲存10日，「請勿儲存於超過25°C」。

冷藏儲存條件：2°C - 8°C下可穩定儲存17日。

於瓶身貼上藥局標示，內容包括病人姓名、給藥方式、有效日期、藥品名稱與任何其他當地藥事法規的相關規定。

藥局調製懸浮液(6 mg/mL)的給藥方式

有關適當的給藥指示，請參閱3.1用法用量。

必須由看護者將適當劑量與同樣份量的甜味液態食物混合，例如糖水、巧克力糖漿、櫻桃糖漿、甜點醬汁(如焦糖或聖代醬)，以掩蓋苦味。

在調劑懸浮液時，需一併提供可測量少量懸浮液的刻度口服注射器。

緊急於居家以Tamiflu[®]膠囊製備懸浮液

若無藥局調製之懸浮液，經過專業人員的指導，可於居家製備Tamiflu[®]懸浮液。

若適當的膠囊單位含量符合所需劑量時(75 mg、45 mg和30 mg)，則可打開膠囊，並將其內容物與不超過一茶匙的合適甜品(例如巧克力糖漿、櫻桃糖漿、糖水、甜點配料)混和即可。應攪拌混合物，並讓病人全部食用完。請參閱【說明一】。

混合物製備後必須立即吞服。

僅有75 mg膠囊可用而需要30 mg或45 mg的劑量時，或對於可能需要Tamiflu 少於30 mg的
年幼兒童和嬰兒，居家製備Tamiflu[®]懸浮液則需要額外的步驟。可以向醫療專業人員(如藥師)
要求有關居家製備及適當容量和等級針筒的說明。請參閱【說明二】。

有關適當的給藥指示，參閱3.1用法用量。

【說明一】成人、13歲或以上之青少年及40公斤或以上之兒童
配製75毫克的劑量需要：

- 一顆75毫克之Tamiflu[®]膠囊
- 鋒利的剪刀
- 一個小碗
- 茶匙(5 mL的湯匙)
- 水
- 矯味劑，以掩飾藥粉的苦味。例如：巧克力或櫻桃糖漿，甜點上之佐料如焦糖或巧克力
漿。亦可以製作糖水：將3/4茶匙的糖與1茶匙的水混合。

步驟1：檢查劑量是否正確

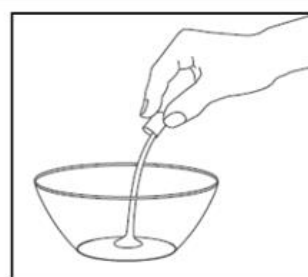
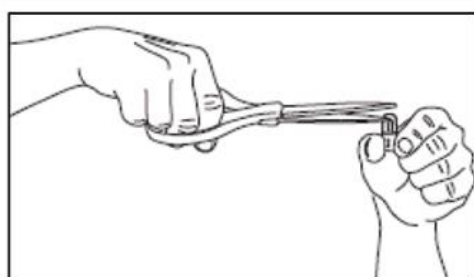
如需配製少於75毫克劑量給予體重低於40公斤之兒童，請見說明二。

步驟2：將所有藥粉倒入碗中

拿一顆75毫克膠囊直立置於碗上，用剪刀小心地剪掉圓頭。

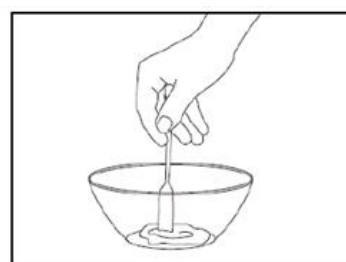
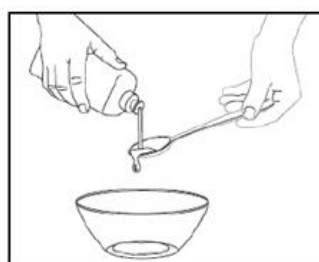
將所有藥粉倒入碗中。

注意藥粉，可能會刺激皮膚和眼睛。



步驟3：加入矯味劑並給藥

在碗中加入少量(不超過1茶匙)之矯味劑以掩飾藥粉的苦味，攪拌均勻。



將碗中全部內容物立即給予病人服用。

若有混合物殘留於碗中，以少量的水沖洗並讓病人將這些殘餘的混合物喝完。

每次服用藥物時請重複上述步驟。

【說明二】小於1歲之嬰兒或體重低於40公斤之兒童
配製較低劑量需要：

- 一顆75毫克之Tamiflu[®]膠囊

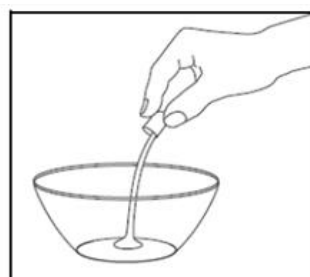
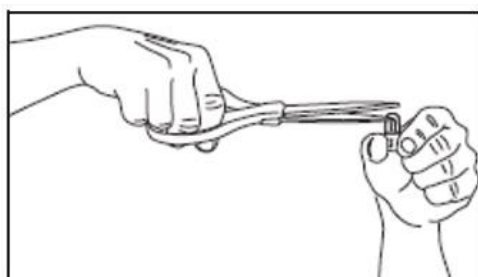
- 鋒利的剪刀
- 兩個小碗
- 一個大的口服劑量注射器以測量水 – 一個5或10 mL的注射器
- 一個小的口服劑量注射器以給藥。可顯示測量值至0.1 mL
- 茶匙(5 mL的湯匙)
- 水
- 矯味劑，以掩飾藥粉的苦味。例如：巧克力或櫻桃糖漿，甜點上之佐料如焦糖或巧克力漿。亦可以製作糖水：將3/4茶匙的糖與1茶匙的水混合。

步驟1：將所有藥粉倒入碗中

拿一顆75毫克膠囊直立置於碗上，用剪刀小心地剪掉圓頭。注意藥粉，可能會刺激皮膚和眼睛。

將所有藥粉倒入碗中，無論配製的劑量為何。

無論用於治療或預防流感，劑量皆相同。

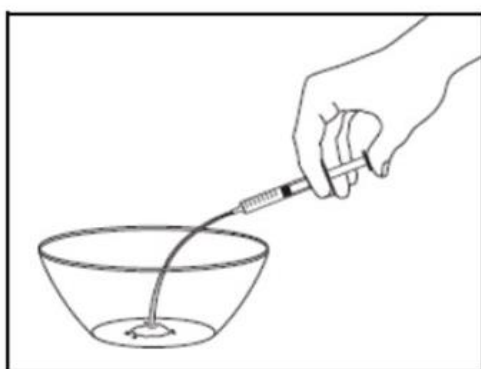


步驟2：加水稀釋藥物

使用較大的注射器吸取12.5 mL水。

將水加入含有藥粉的碗中。

以茶匙攪拌2分鐘。



若粉末沒有全部溶解亦無須擔心，未溶解的粉末只是非活性成分。

步驟3：依照兒童的體重選擇正確的容量

下表左欄為兒童的體重，相對應的右欄則顯示需要吸取的容量。

小於1歲的兒童(包含足月新生兒)

兒童體重 (最接近)	需吸取的容量
3 公斤	1.5 mL
3.5公斤	1.8 mL

4公斤	2.0 mL
4.5公斤	2.3 mL
5公斤	2.5 mL
5.5公斤	2.8 mL
6公斤	3.0 mL
6.5公斤	3.3 mL
7公斤	3.5 mL
7.5公斤	3.8 mL
8公斤	4.0 mL
8.5公斤	4.3 mL
9公斤	4.5 mL
9.5公斤	4.8 mL
10公斤或以上	5.0 mL

1歲或以上的兒童，體重低於40公斤

兒童體重	需吸取的容量
≤15 公斤	5 mL
15 - 23公斤	7.5 mL
23 - 40公斤	10.0 mL

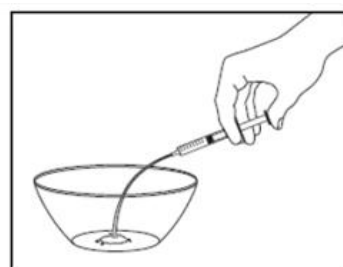
步驟4：吸取液體混合物

確認有合適容量的注射器。

從第一個碗吸取正確容量的液體混合物。

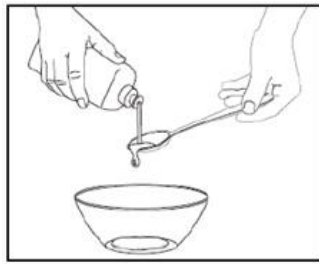
小心吸取，避免吸到氣泡。

輕輕的將正確劑量注入第二個碗中。



步驟5：加入矯味劑並給藥

在第二個碗中加入少量(不超過1茶匙)之矯味劑以掩飾藥粉的苦味，攪拌均勻。



將第二個碗(加有矯味劑之Tamiflu[®]液體混合物)中全部內容物立即給予兒童服用。
若有混合物殘留於第二個碗中，以少量的水沖洗並讓兒童將這些殘餘的混合物喝完。若兒童無法用碗喝，可用湯匙餵食或用瓶子餵兒童剩餘的液體。
給兒童喝點東西。

將第一個碗內未使用的液體丟棄。
每次服用藥物時請重複上述步驟。

未使用/過期藥品的處理

藥物排放至環境中須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且避免以家庭廢棄物處理。
任何未使用的藥品或廢棄物應依當地規定處置。

15 其他

克流感[®] 膠囊75毫克(法國廠)

衛署藥輸字第025285號

製造廠：Cenexi SAS

廠址：52 Rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-bois, France.

分包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland.

克流感[®] 膠囊75毫克 (義大利廠)

衛署藥輸字第025771號

製造廠：Delpharm Milano S.r.l.

廠址：Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy

分包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

克流感[®] 膠囊75毫克

衛署藥輸字第023253號

製造廠：Delpharm Milano S.r.l.

廠址：Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy

CDS 16.0

2019年6月

03.20-TAM-3B01

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8

電 話：(02)27153111

“克流感”與“Tamiflu”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。

製造廠

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

Delpharm Milano S.r.l. Via Carnevale, 1-20054 Segrate (MI), Italy

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司 台北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8