

克流感<sup>®</sup> 膠囊 75 毫克  
口服懸液用粉劑

Tamiflu<sup>®</sup> Capsules 75 mg  
Powder for oral suspension

Oseltamivir phosphate

抗病毒製劑

## 1. 劑型

### 硬膠囊

Tamiflu<sup>®</sup> 的使用劑型為膠囊劑，其中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”，為藍色印記。

### 口服懸液用粉劑

粉劑為白色或接近淡黃色的顆粒或叢狀顆粒。

## 2. 組成

主成分: Oseltamivir phosphate

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

口服懸液用粉劑，若與水調配成 1.2% 濃度時，則每毫升含有 12 毫克的 oseltamivir。

## 3. 臨床特性

### 3.1 適應症

Tamiflu<sup>®</sup> 膠囊：

成人和 13 歲或以上青少年的流行性感冒之預防及治療。

Tamiflu<sup>®</sup> 口服懸液用粉劑：

成人和 1 歲以上兒童的流行性感冒之預防及治療。

### 3.2 劑量和給藥方式

Tamiflu<sup>®</sup> 可以和或不和食物一起服用（參閱 4.2 藥物動力學）。然而，如果和食物一起服用可能會增加某些病患對藥物的耐受性。

#### 3.2.1 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 懸浮液，每天 2 次，為期 5 天。

##### 孩童

若兒童的體重超過 40 公斤以上，且能夠吞服膠囊，則可以服用 75 毫克膠囊，每天 2 次，以

取代 Tamiflu<sup>®</sup>懸浮液的建議劑量(見以下)。

1 歲或以上兒童服用 Tamiflu<sup>®</sup>懸浮液的建議劑量為：

體重	建議劑量，為期 5 天
≤ 15 公斤	30 毫克，每天 2 次
> 15 - 23 公斤	45 毫克，每天 2 次
> 23 - 40 公斤	60 毫克，每天 2 次
> 40 公斤	75 毫克，每天 2 次

提供標示 30 毫克、45 毫克和 60 毫克劑量的口服用調配器。

建議由藥師配製 Tamiflu<sup>®</sup>口服懸浮液劑用粉末，再給予病患服用(參閱 5.3 特別說明)。

### **流行性感冒的預防**

#### **成年人和青少年**

Tamiflu<sup>®</sup>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。個體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流流行期間，預防疾病的建議劑量為每天一次 75 毫克的 Tamiflu<sup>®</sup>。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。

#### **孩童**

若兒童的體重超過 40 公斤以上，且能夠吞服膠囊，則可以服用 75 毫克膠囊，每天一次，服用 10 天，以取代 Tamiflu<sup>®</sup>懸浮液的建議劑量(見以下)。

1 歲或以上兒童服用 Tamiflu<sup>®</sup>懸浮液用來預防的建議劑量為：

體重	建議劑量，為期 10 天
≤ 15 公斤	30 毫克，每天一次
> 15 - 23 公斤	45 毫克，每天一次
> 23 - 40 公斤	60 毫克，每天一次
> 40 公斤	75 毫克，每天一次

提供標示 30 毫克、45 毫克和 60 毫克劑量的口服用調配器。

建議由藥師配製 Tamiflu<sup>®</sup>口服懸浮液劑用粉末，再給予病患服用(參閱 5.3 特別說明)。

### **3.2.2 特殊劑量指示**

#### **腎功能障礙病患**

#### **流行性感冒的治療**

對於肌酸酐清除率(creatinine clearance)高於 30 毫升/分鐘的病患，並不需要調整劑量。對於肌酸酐清除率為 10-30 毫升/分鐘的患者，我們建議可以降低 Tamiflu<sup>®</sup>的用量至 75 毫克，每天給藥一次，為期 5 天。對於需要進行例行性血液透析和持續性腹膜透析的腎病末期患者，以及肌酸酐清除率(creatinine clearance) ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議

劑量（參閱在 4.2.5 特殊族群的藥動學和 3.4 特殊警語和注意事項）。

### 流行性感胃的預防

對於肌酸酐清除率(creatinine clearance)高於 30 毫升/分鐘的病患，並沒有調整劑量的必要。對於接受 Tamiflu<sup>®</sup> 治療且其肌酸酐清除率(creatinine clearance)為 10-30 毫升/分鐘的患者，我們建議 Tamiflu<sup>®</sup> 的用量可降低至 75 毫克，每隔一天方式給藥或每天 30 毫克的口服懸液用粉劑。對於需要進行例行性血液透析和持續性腹膜透析的腎病末期患者，以及肌酸酐清除率(creatinine clearance) ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（參閱 4.2.5 特殊族群的藥動學和 3.4 特殊警語和注意事項）。

### 肝功能障礙病患

對於肝功能障礙病患在流行性感胃的治療及預防上，亦沒有調整劑量的必要（參閱 4.2.5 特殊族群的藥動學）。

### 老年人

對於年老者在流行性感胃的治療及預防上，亦沒有調整劑量的需要（參閱 4.2.5 特殊族群的藥動學）。

### 兒童

Tamiflu<sup>®</sup> 在 1 歲以下兒童的用藥安全性及療效尚未建立（參閱 4.2.5 特殊族群的藥動學欄）。Tamiflu<sup>®</sup> 不得使用於 1 歲以下的兒童（參閱 4.2.6 臨床前安全性）。

## 3.3 禁忌症

凡是對 oseltamivir phosphate 或其任何成分會產生過敏反應者，禁止使用。

## 3.4 特殊警語和注意事項

沒有證據顯示 Tamiflu<sup>®</sup> 對 A 型及 B 型流行性感胃病毒以外的病原所引起的疾病有效。

建議對肌酸酐清除率(creatinine clearance)為 10-30 毫升/分鐘的流行性感胃患者，在其治療和預防上有需要做劑量上的調整。對於需要進行例行性血液透析和持續性腹膜透析的腎病末期患者，以及肌酸酐清除率(creatinine clearance) ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（參閱 3.2.2 特殊劑量指示和 4.2.5 特殊族群的藥動學）。

一瓶 30 公克的 Tamiflu<sup>®</sup> 口服懸液用粉劑中含有 25.713 公克的 sorbitol。若每天服用兩次 45 毫克的 oseltamivir，將會同時服下 2.6 公克的 sorbitol。對併有遺傳性果糖不耐症的患者，這已超過其每日 sorbitol 建議量的最高上限。Tamiflu<sup>®</sup> 不可用於 1 歲以下的幼童（參閱 4.2.6 臨床前安全性）。

**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），流感病患在使用 Tamiflu 時，會產生自殘、妄想的情形。這些報告主要發生於兒科病患，造成這些事件的原因不明。流感病患服用 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 歲以上之未成年人患者，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患者，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患者，應避免使用或停用本藥。此外，由於類似流行性感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。

### 3.5 交互作用

目前 Tamiflu 與減低活性之流行感冒疫苗噴鼻製劑 (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 小時後不可施用 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。包括對酯酶 (esterases) 產生競爭作用的藥物交互作用情形，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 oseltamivir phosphate 及其活性代謝物均不是 P450 mixed-function oxidase 或 glucuronyl transferase 的好受質(參閱 4.2 藥物動力學)；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 受質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中濃度。

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區域都已知，其活性代謝物所具有的排除特性(包括腎絲球體過濾及陰離子性的腎小管分泌作用)，及這些排泄途徑所具有的排除容量所造成的。同時服用 probenecid 導致活性代謝物的血中濃度增加約 2 倍，是由於降低在腎臟的主動腎小管分泌，然而，由於這活性代謝物具有寬安全區域的特性，當與 probenecid 共服時，不需要調整劑量。

當與 amoxicillin 併用時並不會影響到兩種藥品(包含 oseltamivir 及 amoxicillin)的血漿濃度，這顯示這兩種藥物對 anionic secretion pathway 的相互競爭性是很低的。

同時服用 paracetamol 不會改變 oseltamivir、其活性代謝物及 paracetamol 的血中濃度。

將 oseltamivir 和 paracetamol、乙醯水楊酸、cimetidine 或制酸劑(氫氧化鎂、氫氧化鋁及碳酸鈣)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。

在第三期臨床研究中，Tamiflu<sup>®</sup>與較常用的藥物如 ACE 抑制劑(enalapril、captopril)、thiazide 類利尿劑(bendrofluazide)、抗生素(penicillin、cephalosporin、azithromycin、erythromycin 及 doxycycline)、H<sub>2</sub> 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) 合併使用。Tamiflu<sup>®</sup>和上述這些藥物合併使用的結果並沒有改變 Tamiflu<sup>®</sup>藥物的副作用發生的範圍及其發生的頻率。

### 3.6 孕婦、授乳婦女

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。在大鼠所進行的有關生育和生殖毒性的研究中，未有證據顯示任何劑量的 oseltamivir 會對生育造成影響。大鼠和兔子體內胎兒接觸藥物的量大約為母體的 15-20%。

至目前為止，尚未有足夠的資料可供評估孕婦在服用 oseltamivir phosphate 藥物時，是否可能造成畸胎或胎中毒的可能性。因此，唯有在確認使用 Tamiflu<sup>®</sup>的潛在益處大於可能對胎兒的危險時，才得以在懷孕期間服用此藥物。

在授乳大鼠中發現，oseltamivir 及其活性代謝物會被分泌至乳汁中。我們尚未得知到底 oseltamivir 及其活性代謝物是否會被分泌至人類乳汁中，但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。因此，也唯有在確認 Tamiflu<sup>®</sup>對授乳母親的益處大於可能對哺育中嬰兒的危險之後，才能讓授乳母親服用此藥物。

### 3.7 副作用

#### 3.7.1 臨床試驗的經驗

##### 成年患者之治療研究

在總計 2107 名成年患者（分別為安慰劑組、每天二次 75 毫克 Tamiflu<sup>®</sup>組及每天二次的 150 毫克 Tamiflu<sup>®</sup>組）所進行的流行性感冒治療的第三期臨床試驗中，最常被報導的副作用為噁心和嘔吐。這些不良反應通常是暫時性的且發生在第一次給藥的時候。這些反應在大部份的情況下，並不會使病患中斷服用研究藥物。在建議的每天二次 75 毫克的藥物下，有 3 名病患因噁心而退出，同樣的也有 3 名病患因嘔吐的副作用而退出研究。

在成年患者的第三期治療性臨床試驗中，服用 Tamiflu<sup>®</sup>的病患會比服用安慰劑組更常出現藥物副作用。表一列出在建議的劑量下，最常發生的藥物副作用。這個結論是涵蓋了健康成年者和帶有風險的患者（具有引發併發症風險較高的流行性感冒患者，例如，年老者和帶有慢性心臟或呼吸系統疾病的患者）。相較於安慰劑組，那些在服用 Tamiflu<sup>®</sup>的病患所較常出現，發生率≥1%且不論原因的副作用為噁心、嘔吐、腹部疼痛和頭痛。

表一：自然罹患流行性感冒的研究中最常出現的藥物副作用

副作用 (Adverse Event) *	治療 (Treatment)**	
	安慰劑組 N=1050	Oseltamivir 75 毫克 每天二次 N=1057
噁心(無嘔吐)	71 (6.8%)	113 (10.7%)
嘔吐	32 (3.0%)	85 (8.0%)
腹瀉	84 (8.0%)	58 (5.5%)
支氣管炎	52 (5.0%)	39 (3.7%)
腹痛	21 (2.0%)	23 (2.2%)

頭暈	31 (3.0%)	20 (1.9%)
頭痛	16 (1.5%)	17 (1.6%)
失眠	10 (1.0%)	11 (1.0%)
咳嗽***	12 (1.1%)	10 (0.9%)
眩暈***	6 (0.6%)	9 (0.9%)
疲勞***	7 (0.7%)	8 (0.8%)

\* 這些副作用都認定為已列入 CDS，以作為公司仿單的依據

\*\* 此副作用是指所有在每天二次服用 oseltamivir 75 毫克病患組的治療研究中最常被報導的副作用，此外，這些副作用的順序乃是依其在此病患組中的發生率遞減排列的。

\*\*\* 這些副作用已不再符合治療組中最常出現之副作用的條件，但因前一版以較少量之數據資料為依據的副作用列表曾收錄這些副作用，為了完整性，在此還是將它們一併列出。

一般而言，在分析“具風險性”病患的治療研究中所出現的藥物副作用，實質上與健康成年者的情形是相類似的。

#### 疾病預防的研究

在一個總計 3434 名個體（青少年、健康成人和年老者）參與的第三期臨床疾病預防研究中，有 1480 位受試者每天一次服用 75 毫克的建議劑量，並為期 6 星期。經分析，除了預防研究的給藥時程較長以外，他們出現的藥物副作用，和治療研究中所表現的非常的類似（表一）。服用 Tamiflu<sup>®</sup> 者比疾病預防研究中的安慰劑組，甚至比治療研究組更常出現疼痛、流鼻涕、消化不良及上呼吸道感染的藥物副作用。然而，這些副作用的發生率在 Tamiflu<sup>®</sup> 組和安慰劑組間卻相差不到 1%。不管是服用 Tamiflu<sup>®</sup> 或安慰劑的 942 位年老個體，他們的安全性試驗和年輕族群一樣，並未出現與臨床相關的差異性。

#### 兒童患者之治療研究

總計 1032 名年齡 1 至 12 歲兒童（包括 698 位年齡 1 至 12 歲的健康兒童和 334 位年齡 6 至 12 歲的氣喘兒童）參與給予 oseltamivir 治療流行性感冒的第三期臨床試驗。共有 515 名兒童服用 oseltamivir 懸浮液。表二列出服用 oseltamivir 的兒童其發生率 > 1% 的藥物副作用。最常被報導的副作用為嘔吐。在以 oseltamivir 治療的兒童中，其他常被報導的不良事件包括腹痛、鼻出血、耳部異常和結膜炎。這些事件通常只發生一次，且不論是否持續給予劑量均可恢復，同時大部分的案例不會造成停止治療。

表二：1-12 歲的兒童以 Tamiflu 治療自然罹患流行性感冒的第三期研究中，發生率 > 1% 的藥物副作用

副作用 (Adverse Event) *	治療組 <sup>a</sup>		治療組 <sup>b</sup>	預防組 <sup>b</sup>
	安慰劑組 N=517	Oseltamivir 2 mg/kg, 每天兩次 N=515	Oseltamivir 單一劑量 <sup>c</sup> N=158	Oseltamivir 單一劑量 <sup>c</sup> N=99
嘔吐	48 (9.3%)	77 (15.0%)	31 (19.6%)	10 (10.1%)

腹瀉	55 (10.6%)	49 (9.5%)	5 (3.2%)	1 (1.0%)
中耳炎	58 (11.2%)	45 (8.7%)	2 (1.3%)	2 (2.0%)
腹痛	20 (3.9%)	24 (4.7%)	3 (1.9%)	3 (3.0%)
氣喘(包括嚴重的)	19 (3.7%)	18 (3.5%)	-	1 (1.0%)
噁心	22 (4.3%)	17 (3.3%)	10 (6.3%)	4 (4.0%)
鼻出血	13 (2.5%)	16 (3.1%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
肺炎	17 (3.3%)	10 (1.9%)	-	-
耳部異常	6 (1.2%)	9 (1.7%)	-	-
竇炎	13 (2.5%)	9 (1.7%)	-	-
	治療組 <sup>a</sup>		治療組 <sup>b</sup>	預防組 <sup>b</sup>
副作用 (Adverse Event)*	安慰劑組 N=517	Oseltamivir 2 mg/kg, 每天兩次 N=515	Oseltamivir 單一劑量 <sup>c</sup> N=158	Oseltamivir 單一劑量 <sup>c</sup> N=99
支氣管炎	11 (2.1%)	8 (1.6%)	3 (1.9%)	-
結膜炎	2 (0.4%)	5 (1.0%)	-	-
皮膚炎	10 (1.9%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	-
淋巴結病	8 (1.5%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	-
鼓膜異常	6 (1.2%)	5 (1.0%)	-	-

<sup>a</sup> 這些數據是依據用 Tamiflu 治療自然罹患流行性感冒的第三期研究所得。

<sup>b</sup> 以開放性試驗來比較治療組（每天兩次使用 5 天）與預防組（每天一次使用 10 天）。

<sup>c</sup> 單一劑量=依年齡而訂之劑量（參閱 3.2.1 標準劑量）。

副作用包括：所有在每天二次服用 oseltamivir 75 毫克病患組的治療研究中，其副作用發生率 ≥ 1%。

### 兒童之預防

在一項以 1-12 歲的兒童患者接觸感染流行性感冒的家屬之臨床試驗中，其指標案例與接觸案例分別為 134 人及 222 人。胃腸反應是最常見的副作用，特別是嘔吐。Tamiflu 在該試驗中還是耐受性良好的，其副作用與先前列表所見一致（見 Table 2）。

### 3.7.2 藥物上市後的經驗

皮膚和皮下組織疾病：曾有少數發生過敏反應的病例報告，例如皮膚炎、皮膚疹、濕疹、蕁麻疹這類的過敏性皮膚反應，也曾接獲發生多形性紅斑、Stevens-Johnson 症候群及毒性上皮組織壞死的病例報告，但極為罕見。另外也有少數發生過敏、過敏性/類過敏性反應及面部水腫的報告。

肝及膽汁分泌系統異常:因流行性感服用 oseltamivir 的病患中，曾有很少數肝炎及肝指數上升的現象發生。

### 3.8 藥物過量

目前沒有服用過量的經驗，然而，急性過量的預期表現可能是噁心，伴隨或不伴隨嘔吐，若單一劑量高達 Tamiflu<sup>®</sup> 1000 毫克時，除了噁心及/或嘔吐以外還是耐受性良好的。

## 4. 藥理性質和效果

### 4.1 藥效性質

#### 4.1.1 作用機轉

Oseltamivir phosphate 是 Oseltamivir carboxylate (OC) 的前驅物，而 OC 是強力及選擇性的流行性感病毒神經胺酸酶酵素 (neuraminidase enzymes) 抑制劑。病毒的神經胺酸酶 (neuraminidase) 是讓病毒進入未感染的細胞與幫助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的必要物。

Oseltamivir carboxylate 能夠同時抑制流行性感病毒 A 和 B 型之神經胺酸酶；所需要抑制 50% 酵素活性 (IC<sub>50</sub>) 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病毒的感染及複製能力和抑制在體內流行性感病毒的複製及致病能力。

OC 可以經由抑制這些具感染性病毒自受感染細胞中的釋出，進而降低了 A 型及 B 型流行性感病毒的擴散。

#### 4.1.2 療效/臨床試驗

Tamiflu<sup>®</sup> 的臨床效用，已經由人類試驗的感染研究和自然發生流行性感冒的第三期臨床試驗研究中獲得了證實。

在有關自然罹患的和實驗性的流行性感研究中，以 Tamiflu<sup>®</sup> 進行治療的結果發現，Tamiflu<sup>®</sup> 並不會影響正常體液性抗體對感染所產生的反應。以 Tamiflu<sup>®</sup> 治療並不會影響去活性疫苗 (inactivated vaccine) 的抗體反應。

#### *自然發生流行性感冒的試驗*

在 1997-1998 年，時值北半球流行性感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<sup>®</sup>。在這些研究中，其中有 97% 的病人是感染了 A 型流行性感，有 3% 是感染了 B 型流行性感。在服用 Tamiflu<sup>®</sup> 後，明顯使流行性感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患中，在經過服用 Tamiflu<sup>®</sup> 後，他們疾病的嚴重程度較安慰劑組降低了 38%。另外，Tamiflu<sup>®</sup> 可減少健康的年輕成年患者因流行性感併發症而使用抗生素治療達約 50% 的效果。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<sup>®</sup> 在次要試驗指標 (secondary endpoint) 中的抗病毒效用，換言之，Tamiflu<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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，選擇年齡大於 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患，以 Tamiflu<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的病患，其發燒期間大約減少 1 天；同時，以 Tamiflu<sup>®</sup> 治療者，發現在第 2 天和第 4 天病患仍具有散播病毒能力的人數顯著下降。另外，比較危險族群和一般成人族群，Tamiflu<sup>®</sup> 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)且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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的兒童病患發生急性中耳炎的比例降低 40%。服用 Tamiflu<sup>®</sup> 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 FEV<sub>1</sub> 提高了 10.8%，而安慰劑組則僅提高 4.7% (p=0.0148)。

### **成年人及青少年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<sup>®</sup> 對自然發生的 A 型及 B 型流行性感冒的預防效用，已經由三項第三期個別的臨床試驗中獲得了證實。

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，在感染案例出現症狀的 2 天內即給予接觸者 Tamiflu<sup>®</sup>，並持續給藥 7 天，結果發現，Tamiflu<sup>®</sup> 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試驗中發現，在社區爆發流行性感冒期間，Tamiflu<sup>®</sup> 可以使臨床流行性感冒疾病的發生率明顯的降低 76%。這項研究的個體中，他們是接受 Tamiflu<sup>®</sup> 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試驗中，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<sup>®</sup> 明顯的降低了 92% 的臨床流行性感冒疾病發生率。在相同的試驗中，Tamiflu<sup>®</sup> 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%。這項研究中的個體也是接受 Tamiflu<sup>®</sup> 為期 42 天的治療。

在這三項臨床試驗中，使用 Tamiflu<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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族間的傳染。

### 預防兒童之流行性感冒

Tamiflu<sup>®</sup> 針對 1-12 歲兒童在預防自然發生之流行性感冒的效用，在一項接觸流行性感冒家屬後的臨床試驗中獲得了證實。該試驗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。在本臨床試驗中，在基準值尚未有病毒散播的兒童，給予 Tamiflu<sup>®</sup> 口服懸浮液 30-75 毫克，每天一次，服用 10 天，有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)。

### 病毒抗藥性

對於流行性感冒在接觸後 (7 天)、接觸感染族群 (10 天) 以及季節性預防 (42 天) 所進行的臨床試驗中，未有證據顯示隨著服用 Tamiflu<sup>®</sup> 後所出現的藥物抗藥性。

藥物被使用在臨床中以治療流行性感冒而出現的藥物抗藥性亦已被廣泛的檢視過。在有關自然獲得感染的臨床試驗中發現，有 0.32% (4/1245) 的成年人和青少年與 4.1% (19/464) 的 1-12 歲兒童，他們所攜帶的流行性感冒病毒會暫時出現神經胺酸酶(neuraminidase) 對 oseltamivir carboxylate 的敏感性降低的情形。這些帶有抗藥性病毒的病患可正常的清除病毒且未出現臨床上的傷害。所有抗藥性中的基因型株體會較相關的野生型分離株更不利生存，並且在人類中較不易傳染。目前未有證據顯示 B 型流行性感冒病毒在體外試驗或臨床試驗中出現抗藥性情形。

## 4.2 藥物動力學

### 4.2.1 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) 轉變成活性代謝物，在 30 分鐘內可測到活性代謝物的血中濃度，且在口服後 2-3 小時到達最高血中濃度，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。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 3.2 劑量和給藥方式)。

### 4.2.2 分佈

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

在白鼯、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，在這些研究顯示，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、中耳和氣管被發現。

活性代謝物與人體血漿蛋白的結合可被忽略(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。

### 4.2.3 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 的受質或抑制劑(參閱 3.5 藥物交互作用)。

### 4.2.4 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，且主要是經由尿液排泄。在大部分的試驗對象中，活性代謝物濃度由最高血中濃度下降的半衰期為 6-10 小時。

活性代謝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)，顯示除了有腎絲球過濾作用，還有腎小管分泌作用發生。服用一個劑量以放射性標示藥物，發現小於 20% 被排泄於糞便中。

#### 4.2.5 特殊族群的藥動學

##### 腎功能障礙病患

不同程度腎功能受損的病患投與 Tamiflu<sup>®</sup> 100 毫克每天 2 次，連續 5 天後，顯示活性代謝物的血中濃度與腎功能的下降程度成反比。

##### 流行性感冒的治療：

對肌酸酐清除率(creatinine clearance)大於 30 毫升/分鐘的病患而言，不需作劑量上的調整；對肌酸酐清除率介於 10~30 毫升/分鐘的病患而言，建議將 Tamiflu<sup>®</sup> 的劑量降低至每日 75 毫克，連續投藥 5 天。對於需要進行例行性血液透析和持續性腹膜透析的腎病末期患者，以及肌酸酐清除率(creatinine clearance) ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量 (參閱 3.2.2 特殊劑量指示和 3.4 特殊警語和注意事項)。

##### 流行性感冒的預防：

對於接受 Tamiflu<sup>®</sup> 治療且其肌酸酐清除率(creatinine clearance)為 10~30 毫升/分鐘的患者，我們建議 Tamiflu<sup>®</sup> 的用量可降低至 75 毫克且以每隔一天方式給藥或每天 30mg 的口服懸浮液劑用粉末。對於需要進行例行性血液透析和持續性腹膜透析的腎病末期患者，以及肌酸酐清除率(creatinine clearance) ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量 (參閱 3.2.2 特殊劑量指示和 3.4 特殊警語和注意事項)。

##### 肝功能障礙病患

體外研究顯示在肝損傷病患上，oseltamivir 的血中濃度並無預期中的大幅增加，同時活性代謝物的血中濃度也無大幅降低 (參閱 3.2.2 特殊劑量指示)。

##### 老年人

在服用相同的 Tamiflu<sup>®</sup> 劑量下，穩定狀態時的活性代謝物血中濃度在年老者(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。以藥物血中濃度及耐受性的論點下，年長患者服用此藥治療及預防流行性感冒時，不需要調整劑量 (參閱 3.2.2 特殊劑量指示欄)。

##### 兒童

Tamiflu<sup>®</sup> 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在一臨床試驗中的 3 至 12 歲兒童進行。年幼的兒童對前驅物 (藥物) 和其活性代謝物的排除會比成年人來得快，因此接受的指定的毫克/公斤劑量時，其暴露量較低。兒童接受劑量為 2 毫克/公斤的 oseltamivir carboxylate，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。

#### 4.2.6 臨床前安全性

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。三項探討致癌性的研究(兩項為使用 oseltamivir 且為期一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)也都獲得否定的結果。

研究人員曾針對大鼠和兔子分別使用高達每天每公斤 1500 毫克及每天每公斤 500 毫克的劑量進行致畸性研究。結果並未發現本品會對胚胎發育產生任何影響。一項使用劑量高達每天每公斤 1500 毫克的大鼠生殖研究顯示，本品對兩種性別均無任何不良影響。針對出生前/後之大鼠所進行的研究顯示，在每天每公斤 1500 毫克的劑量下，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(每天每公斤 500 毫克)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%。

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。目前尚未知 oseltamivir 或其活性代謝物是否會分泌至人類的乳汁，但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轉的刺激性。

在一項針對尚未斷奶之大鼠所進行的兩週研究中，對 7 天大的幼鼠投予單劑每公斤 1000 毫克的 oseltamivir phosphate 之後，會使幼鼠因接觸劑量過高之前驅藥而死亡。不過，對 14 天大的未斷奶幼鼠投予每公斤 2000 毫克的劑量之後，並未發生任何死亡案例或其它重大影響。在出生後第 7 至 21 天期間，每天投予每公斤 500 毫克的劑量之後，並未出現任何不良反應：此劑量在大腦中所達到的曝藥量約為 1 歲大兒童之大腦曝藥量的 800 倍。

根據此項觀察結果而對 7 天、14 天、24 天及 42 天大之大鼠所進行的一項單一劑量研究顯示，投予一劑每公斤 1000 毫克的劑量之後，大腦中所達到的前驅藥曝藥量分別為成鼠(42 天大)之大腦曝藥量的 1500 倍、650 倍及 2 倍。

這些資料顯示，只有在血腦障壁已發育完全之後，才能夠安全地投予 oseltamivir。

### 5. 藥劑性質

#### 5.1 賦形劑

除 Oseltamivir phosphate 外，尚含 sorbitol 及 sodium benzoate。

#### 5.2 安定性

此藥物在過期後 (EXP) 不得繼續使用，期限如包裝上標示。

#### 5.3 特別說明

##### 操作和處理

##### Tamiflu<sup>®</sup> 口服懸液用粉劑的配製

建議由藥師配製 Tamiflu<sup>®</sup> 口服懸液用粉劑，再給病患服用(參閱 3.2 劑量和給藥方式)：

1. 拍打緊蓋的瓶子幾次以鬆散粉末。
2. 量取 52 毫升的水。使用量杯(如提供)且填裝至標示處。
3. 將全部 52 毫升調配用的水加入瓶子中，均勻搖晃蓋緊的瓶子 15 秒。
4. 移開避免兒童打開的(child-resistant)瓶蓋，且將瓶子的轉接器推至瓶頸。
5. 使用避免兒童打開的瓶蓋關緊瓶子，此可確保瓶子內的轉接器和避免兒童打開的瓶蓋能適當的密封。

應將仿單和口服用調配器交給病患。亦建議將調配後懸浮液的有效期寫於瓶上。

### 5.3.1 儲存上應特別注意事項

口服懸液用粉劑：

調配後之懸浮液，請保存於室溫下（不可超過 25°C）或置於冰箱中（2°C- 8°C）。

調配後未使用之部份在 10 天後均應丟棄。

## 6. 包裝

Tamiflu<sup>®</sup> 膠囊：

4-1000 粒以下盒裝。

Tamiflu<sup>®</sup> 口服懸液用粉劑：

1000 公克以下瓶裝。

### 請放置於孩童無法取得之處

本藥須由醫師處方使用。

克流感<sup>®</sup> 膠囊 75 毫克      衛署藥輸字第 023253 號

克流感<sup>®</sup> 口服懸液用粉劑      衛署藥輸字第 024056 號

04.07-TAM-3A01

2007 年 04 月

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 134 號 9 樓

電話：(02)27153111