克流感®

膠囊30毫克
膠囊45毫克
膠囊75毫克 (義大利廠)
膠囊75毫克 (法國廠)

Tamiflu®

Capsules 30 mg
Capsules 45 mg
Capsules 75 mg

Roche

Oseltamivir phosphate

1. 說明

1.1 治療／藥理分類

Tamiflu®為抗病毒製劑

1.2 劑型

硬膠囊：
30毫克膠囊的膠囊體呈黃色不透明狀，印有“ROCHE”，而膠囊頂帽則呈淡黃色不透明狀，印有“30 mg”，其印記皆為藍色。
45毫克膠囊的膠囊體呈灰色不透明狀，印有“ROCHE”，而膠囊頂帽則呈灰色不透明狀，印有“45 mg”，其印記皆為藍色。
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。

1.3 使用途徑

口服

1.4 無菌／放射活性聲明

不適用

1.5 成分含量組成

主成分：Oseltamivir phosphate
30毫克膠囊內含39.4毫克oseltamivir phosphate的成分，含有相當於30毫克oseltamivir的量。
45毫克膠囊內含59.1毫克oseltamivir phosphate的成分，含有相當於45毫克oseltamivir的量。
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。
賦形劑：pregelatinized starch、talc、povidone (K30)、croscarmellose sodium、sodium stearyl fumarate。
30毫克膠囊殼：titanium dioxide (E171)、iron oxide yellow (E172)、iron oxide red (E172)、gelatin。
45毫克膠囊殼：titanium dioxide (E171)、black iron oxide (E172)、gelatin。
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。

1.6 微生物學

抗病毒活性
Oseltamivir carboxylate對於實驗室品種以及臨床分離出來的流行性感冒病毒株的抗病毒活性以細胞培養分析(cell culture assays)測定。抑制流行性感冒病毒所需oseltamivir carboxylate的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(EC_{50}和EC_{90})範圍分別為0.0008 μM至>35 μM以及0.004 μM至>100 μM (1 μM=0.284 μg/mL)。細胞培養的抗病毒活性和抑制人體內的流行性感冒病毒複製的關係目前尚未建立。

抗藥性
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，已獲得對oseltamivir carboxylate敏感性降低的流行性感冒A型病毒株。由這些分離出的病毒株之基因分析發現，病毒對於oseltamivir carboxylate敏感性的降低與基因突變有關，此突變導致神經胺酸水解酶(neuraminidase)或是病毒紅血球凝集素(hemagglutinin)或是兩者的胺基酸產生改變。細胞培養中所篩選到神經胺酸水解酶的抗藥性取代，在流行性感冒病毒A N1為 I222T和H274Y，在流行性感冒病毒A N2為I222T和R292K。在禽類流行性感冒A型病毒之神經胺酸水解酶N9為E119V、R292K及R305Q。在流行性感冒A型病毒H3N2的紅血球凝集素所篩選到的取代為A28T和R124M，在人類及鳥類基因重組病毒H1N9的紅血球凝集素所篩選到的為H154Q。
在治療自然感染流行性感冒病毒的臨床試驗中，由治療後成人和青少年分離出的病毒株，及由1至12歲的兒童分離出的病毒株，在含有oseltamivir carboxylate的細胞培養中分別出現1.3% (4/301)及8.6% (9/105)對神經胺酸水解酶敏感性降低之流感變異株。在A型流行性感冒病毒株，造成神經胺酸水解酶敏感性降低之取代在神經胺水解酶N1為H274Y，在神經胺酸水解酶N2為E119V和R292K。目前的資訊並不足以用來說明臨床使用Tamiflu®時產生抗藥性的風險。
在暴露後及季節性預防使用的臨床試驗中，藉由分析總體核苷酸序列來測定抗藥性的方法因為低整體流感感染發生率以及Tamiflu®的預防效果而受到限制。

交叉抗藥性
在細胞培養中有觀察到具zanamivir抗藥性的突變病毒株和具oseltamivir抗藥性的突變病毒株之間有交叉抗藥性。因為可以用來偵測藥物引起的病毒敏感性變化的分析方法有限，故無法估計由臨床分離的病毒株對oseltamivir的抗藥性的發生率以及發生對zanamivir交叉抗藥性的可能性。然而，於臨床分離的病毒神經胺酸水解酶中，三個由oseltamivir誘發的取代(E119V、H274Y和R292K)中有兩個，與具zanamivir抗藥性病毒所觀察到的三個取代(E119G/A/D、R152K和R292K)中兩個發生在相同的胺基酸。

2. 臨床特性

2.1 適應症

Tamiflu®膠囊30、45與75毫克：
成人和兒童(包含足月新生兒)的流行性感冒之治療(參閱2.2.1特殊劑量指示、2.4警語和注意事項、3.3臨床前安全性)。
成人和1歲或以上兒童的流行性感冒之預防。

2.2 用法用量

Tamiflu®可以和或不和食物一起服用(參閱3.2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。

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4.2使用、處置及丟棄之特殊指示)。
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4.2使用、處置及丟棄之特殊指示)。

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3 mg/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3 mg/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，對此類患者的資料不足，此類患者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歲的所有病患，不論病患體重多少，均應使用3 mg/kg來決定劑量。

若兒童與成人病患難以吞服膠囊或需要降低劑量，則需要由藥師配製Tamiflu®口服懸浮液，再給予病患服用(參閱4.2使用、操作及處置之特殊指示)。

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4.2使用、處置及丟棄之特殊指示)。

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

若兒童與成人病患難以吞服膠囊或需要降低劑量，則需要由藥師配製 Tamiflu®口服懸浮液，再給予病患服用(參閱4.2使用、操作及處置之特殊指示)。

2.2.1 特殊劑量指示

腎功能不全病患
流行性感冒的治療
對於肌酸酐清除率(creatinine clearance)高於60毫升/分鐘的病患，並不需要調整劑量。對於肌酸酐清除率介於30到60毫升/分鐘的患者，建議降低Tamiflu®的用量至30毫克，每天給藥兩次，為期5天。對於肌酸酐清除率介於10到30毫升/分鐘的病患，建議Tamiflu®的用量可降低至30毫克，每天給藥一次，為期5天。對進行例行性血液透析的患者，建議每次透析後投予一劑30毫克Tamiflu®。若臨床判斷有需要，第一劑Tamiflu®亦可改於透析前給藥。對進行腹膜透析的患者，建議的治療方式為30毫克單一劑量的Tamiflu®。此劑量是依據CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis)患者而定。當使用APD (automated peritoneal dialysis)時，其oseltamivir carboxylate清除率預期比使用CAPD時較高。若臨床有需要，可從APD轉換至CAPD。(參閱3.2.5特殊族群的藥動學和2.4警語和注意事項)。尚未在沒有進行透析的腎病末期患者(即肌酸酐清除率<10毫升/分鐘)進行oseltamivir藥物動力學的研究。因此，此族群尚未有可供參考的建議劑量。
流行性感冒的預防
對於肌酸酐清除率高於60毫升/分鐘的病患，並沒有調整劑量的必要。對於肌酸酐清除率介於30到60毫升/分鐘的患者，建議降低Tamiflu®的用量至30毫克，每天給藥一次。對於接受Tamiflu®治療且其肌酸酐清除率為10-30毫升/分鐘的患者，建議Tamiflu®的用量可降低至30毫克，每隔一天方式給藥。進行例行性血液透析的患者建議每間隔一次血液透析之後再投予一劑30毫克的劑量，若臨床判斷有需要，第一劑Tamiflu®亦可改於透析前給藥。對進行腹膜透析的患者，建議的預防性治療方式為於開始透析前先投予一劑30毫克的Tamiflu®，然後每隔7天再投予一劑30毫克的劑量。此建議劑量是依據CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis)患者而定。當使用APD (automated peritoneal dialysis)時，其oseltamivir carboxylate清除率預期比使用CAPD時較高。若臨床判斷有需要，可從APD轉換至CAPD (參閱3.2.5特殊族群的藥動學和2.4警語和注意事項)。尚未在沒有進行透析的腎病末期(即肌酸酐清除率<10毫升/分鐘)患者，進行oseltamivir藥物動力學的研究。因此，此族群尚未有可供參考的建議劑量。
肝功能不全病患
對於輕度至中度的肝功能不全病患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3.2.5特殊族群的藥動學)。對於重度肝功能不全病患之安全性及其藥動學方面，尚未進行過相關研究。
老年者
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3.2.5特殊族群的藥動學)。
兒童
Tamiflu®在1歲以下兒童的療效尚未建立(參閱3.2.5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3 mg/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2.1適應症)。

2.3 禁忌

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

2.4 警語和注意事項

已有流感病患在服用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®之流感病患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患者相比較，接受Tamiflu®治療之流感患者發生神經精神事件的風險並未較高(參閱2.6.2上市後)。
須嚴密地監測流感病患(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患，其劑量調整請參閱2.2.1特殊劑量指示(亦可參閱3.2.5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。

2.4.1 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用

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3.2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或其主要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)、H_2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。

2.5 特殊族群之使用

2.5.1 懷孕

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%。
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，此病患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3.2.5特殊族群的藥動學)。這些資料和動物研究的結果皆未顯示會對懷孕、胚胎/胎兒或出生後的發育造成直接或間接的有害影響(參閱3.3臨床前安全性)。在考量已知的安全性資料、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。

2.5.2 授乳母親

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。考量上述資訊、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。

2.5.3 小兒之使用

參見2.2.1特殊劑量指示和3.2.5特殊族群的藥動學。

2.5.4 老年人使用

參見2.2.1特殊劑量指示和3.2.5特殊族群的藥動學。

2.5.5 腎功能不全

參見2.2.1特殊劑量指示和3.2.5特殊族群的藥動學。

2.5.6 肝功能不全

參見2.2.1特殊劑量指示和3.2.5特殊族群的藥動學。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

成年患者之治療研究
Tamiflu®之整體安全性概況是依據超過2647位成年/青少年及858位兒童流行性感冒患者的資料，以及在臨床試驗中使用Tamiflu®進行預防性治療之超過1945位成年/青少年患者與148位兒童患者的資料。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。在兒童病患中，最常通報的藥物不良反應為嘔吐。大部份患者皆未因發生這些事件而停用Tamiflu®。
成人及青少年之流行性感冒的治療與預防性治療
在成年/青少年患者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(≥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一所示。
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」的患者(發生流行性感冒相關併發症之風險較高的患者，如老年病患及帶有慢性心臟病或呼吸道疾病的患者)。一般而言，有風險的患者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(表一)。

表一　在探討Tamiflu®用於流行性感冒之治療或預防研究中，oseltamivir治療組之成人與青少年發生藥物不良反應(發生率≥1%)(與安慰劑組的差異≥1%)的病患比例

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=2647	安慰劑 N=1977	Oseltamivir (75毫克每天一次) N=1945	安慰劑 N=1588	
胃腸道疾患					
噁心	10%	6%	8%	4%	極常見
嘔吐	8%	3%	2%	1%	常見
神經學與神經系統疾患					
頭痛	2%	1%	17%	16%	極常見
全身性疾患					
疼痛	<1%	<1%	4%	3%	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。各個發生頻率類別所採用的標準用詞係遵循以下慣例：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)。

在治療研究(n=2647)與預防研究(n=1945)中，於使用oseltamivir之成人與青少年中的發生率≥1%，但在安慰劑組中之發生頻率較高或oseltamivir組與安慰劑組間之差異<1%的不良事件如下：
- *胃腸道疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：腹瀉(6%，7%)、腹痛(包括上腹痛；2%，3%)
  - 預防：腹瀉(3%，4%)、上腹痛(2%，2%)、消化不良(1%，1%)
- *感染與侵染(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：支氣管炎(3%，4%)、竇炎(1%，1%)、單純性皰疹(1%，1%)
  - 預防：鼻咽炎(4%，4%)、上呼吸道感染(3%，3%)、流行性感冒(2%，3%)
- *全身性疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：頭暈(包括眩暈；2%，3%)
  - 預防：疲倦(7%，7%)、發燒(2%，2%)、類流感症狀(1%，2%)、頭暈(1%，1%)、四肢疼痛(1%，<1%)
- *神經學與神經系統疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：失眠(1%，<1%)
  - 預防：失眠(1%，<1%)
- *呼吸道、胸腔及縱膈疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：咳嗽(2%，2%)、鼻充血(1%，1%)
  - 預防：鼻充血(7%，7%)、喉嚨痛(5%，5%)、咳嗽(5%，6%)、流鼻水(1%，1%)
- *肌肉骨骼、結締組織及骨骼疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 預防：背痛(2%，3%)、關節痛(1%，2%)、肌痛(1%，1%)
- *生殖系統及乳房疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 預防：經痛(3%，3%)

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位年老受試者，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。
免疫功能不全患者之流行性感冒的預防
在一項針對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。
1歲或以上兒童患者之治療研究及流行性感冒的預防
總計1480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858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=858)中的發生率≥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。
在參與治療研究並使用oseltamivir治療之兒童(n=858)中的發生率≥1%，或在參與預防研究之兒童(n=148)中的發生率≥5%，但在安慰劑/無預防用藥組之兒童中的發生率較高或oseltamivir組與安慰劑/無預防用藥組間的差異<1%的不良事件如下：
- *胃腸道疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：腹瀉(9%，9%)、噁心(4%，4%)、腹痛(包括上腹痛；3%，3%)
- *感染與侵染(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：中耳炎(5%，8%)、支氣管炎(2%，3%)、肺炎(1%，3%)、竇炎(1%，2%)
- *呼吸道、胸腔及縱膈疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：氣喘(包括氣喘惡化；3%，4%)、鼻出血(2%，2%)
  - 預防：咳嗽(12%，26%)、鼻充血(11%，20%)
- *皮膚與皮下組織疾患（Tamiflu®組，安慰劑組）：*
  - 治療：皮膚炎(包括過敏性與異位性皮膚炎；1%，2%)
- *耳朵與內耳疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：耳痛(1%，<1%)
- *眼睛疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：結膜炎(包括紅眼、眼睛分泌物及眼睛疼痛；1%，<1%)

兒童治療研究的報告中另有一些不良事件原先已符合可列入上段內容的條件，但在較大型的資料組中卻未符合前幾段內容中的納入條件，這些額外的不良事件如下：
- *血液與淋巴系統疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：淋巴結病變(<1%，1%)
- *耳朵與內耳疾患(Tamiflu®組，安慰劑組)：*
  - 治療：鼓膜疾患(<1%，1%)

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3.2.5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。

2.6.2 上市後

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。
肝及膽汁分泌系統異常：因流行性感冒服用oseltamivir的病患中，有肝炎及肝酵素上升的現象發生。
精神疾病/神經系統疾病：已有流感病患在服用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®之流感病患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，出血性結腸發炎的現象在流行性感冒期減弱或中斷Tamiflu®的治療後會消退。

2.6.2.1 實驗室檢驗異常

使用oseltamivir治療類流感症狀的患者中曾有肝臟酵素升高的報告(參閱2.6.2上市後中的說明)。

2.7 過量

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2.6不良反應)。

3. 藥理特性及療效

3.1 藥效學特性

3.1.1 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(IC_{50})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。

3.1.2 臨床/療效研究

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患中，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®可使健康的年輕成年患者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患，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®的病患，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天病患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®的兒童病患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(FEV_1)提高了10.8%，而安慰劑組則僅提高4.7% (p=0.0148)。

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)。

預防免疫功能不全患者之流行性感冒

曾針對475位免疫功能不全的患者(包括18位1-12歲的兒童)進行過一項預防季節性流行性感冒的雙盲安慰劑對照研究。評估的指標為經實驗室確認的臨床流行性感冒，由RT-PCR加上口溫>99.0˚F/37.2˚C及出現咳嗽及(或)鼻炎症狀(皆為24小時內的記錄)所定義。在進入研究時尚未出現病毒散播現象的受試者中，Tamiflu®可使經實驗室確認之臨床流行性感冒的發生率由未接受預防之試驗組中的3.0% (7/231)降低至接受預防性治療之試驗組中的0.4% (1/232)。

病毒抗藥性

病毒神經胺酸酶(neuraminidase)的敏感性降低

*臨床研究：*在羅氏公司所贊助的臨床研究中曾評估過出現對oseltamivir之敏感性降低或具抗藥性之流行性感冒病毒的風險。結果發現，所有帶有oseltamivir抗藥性病毒的患者都只是短暫帶有這些病毒，並可正常地清除這些病毒，而基礎症狀也未出現任何惡化的現象。

病患族群	帶有抗藥性突變病毒的患者(%)	
	表現型*	基因型與表現型*
成人與青少年	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
兒童(1-12歲)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

* 並非所有研究都進行完整的基因型分析。

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患者所進行的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之患者身上分離出來的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患者中也都曾分離出具抗藥性的病毒株。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流行性感冒的患者中，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患者中，出現抗藥性的比率可能會較高。在使用oseltamivir治療之患者身上分離出來的具oseltamivir抗藥性的病毒，以及具oseltamivir抗藥性的實驗室流行性感冒病毒株中，曾經發現N1及N2神經胺酸酶突變的現象。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)。

3.2 藥物動力學

3.2.1 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)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2)。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2.2用法用量)。

表二　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)

3.2.2 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。

3.2.3 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同功酶的受質或抑制劑(參閱2.4.1與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

3.2.4 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。

3.2.5 特殊族群的藥動學

腎功能受損病患

不同程度腎功能受損的病患投與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。正常病患與腎功能受損病患口服不同oseltamivir劑量後的oseltamivir carboxylate暴露量敘述於表三。

表三　在正常與較低的血清肌酸酐清除率的病患，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。

流行性感冒的治療：

對肌酸酐清除率(creatinine clearance)大於60毫升/分鐘的病患而言，不需作劑量上的調整；對於肌酸酐清除率介於30到60毫升/分鐘的患者，建議降低Tamiflu®的用量至30毫克，每天給藥兩次，為期5天。對肌酸酐清除率介於10-30毫升/分鐘的病患而言，建議將Tamiflu®的劑量降低至每日單一劑量30毫克，連續投藥5天。對進行例行性血液透析的患者，建議每次透析後投予一劑30毫克Tamiflu®。若臨床判斷有需要，第一劑Tamiflu®亦可改於透析前給藥。對進行腹膜透析的患者，建議的治療方式為30毫克單一劑量的Tamiflu®。此劑量是依據CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis)患者而定。當使用APD (automated peritoneal dialysis)時，其oseltamivir carboxylate清除率預期比使用CAPD時較高。若臨床有需要，可從APD轉換至CAPD。(參閱2.2.1特殊劑量指示和2.4警語和注意事項)。尚未在沒有進行透析的腎病末期患者(即肌酸酐清除率<10毫升/分鐘)進行oseltamivir藥物動力學的研究。因此，此族群尚未有可供參考的建議劑量。

流行性感冒的預防：

對於肌酸酐清除率高於60毫升/分鐘的病患，並沒有調整劑量的必要。對於肌酸酐清除率介於30到60毫升/分鐘的患者，建議Tamiflu®的用量可降低至30毫克，每天給藥一次。對於接受Tamiflu®治療且其肌酸酐清除率為10~30毫升/分鐘的患者，建議Tamiflu®的用量降低至30毫克且以每隔一天方式給藥。進行例行性血液透析的患者，建議每間隔一次血液透析之後再投予一劑30毫克的劑量，若臨床判斷有需要，第一劑Tamiflu®亦可改於透析前給藥。對進行腹膜透析的患者，建議的預防性治療方式為於開始透析前先投予一劑30毫克的Tamiflu®，然後每隔7天再投予一劑30毫克的劑量。此建議劑量是依據CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis)患者而定。當使用APD (automated peritoneal dialysis)時，其oseltamivir carboxylate清除率預期比使用CAPD時較高。若臨床判斷有需要，可從APD轉換至CAPD (參閱2.2.1特殊劑量指示和2.4警語和注意事項)。尚未在沒有進行透析的腎病末期(即肌酸酐清除率<10毫升/分鐘)患者進行oseltamivir藥物動力學的研究。因此，此族群尚未有可供參考的建議劑量。

肝功能不全病患

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患的臨床試驗中已證實(參閱2.2.1特殊劑量指示)。對於重度肝功能不全病患之安全性及其藥動學方面，尚未進行過相關研究。

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2.2.1特殊劑量指示)。

懷孕女性

根據一項匯集族群藥動學資料分析，顯示2.2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患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(參閱3.2.5特殊族群的藥動學)。

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2.2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3 mg/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。

3.3 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。

3.3.1 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。

3.3.2 致突變性

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。

3.3.3 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。

3.3.4 致畸胎性

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%。

3.3.5 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)。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

請儲存於25˚C以下之環境。

4.2 使用、處置及丟棄之特殊指示

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。若有的話，使用回收系統進行回收。

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。

操作和處理

以Tamiflu膠囊調製口服懸浮液(最終濃度6 mg/mL)

若兒童與成人病患難以吞服膠囊或需要降低劑量，則藥師需將Tamiflu®膠囊剝開調製口服懸浮液
(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，提供一名病患足以進行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患的總容量。根據下表建議，依據病患體重決定所需要的總容量：

依據病患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< 7 kg	50 mL
7至10 kg	50 mL
10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30 mg或45 mg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30 mg或75 mg配置方式*	10粒膠囊 (300 mg)	49.5 mL
60 mL	請參照30 mg或45 mg配置方式*	8粒膠囊 (360 mg)	12粒膠囊 (360 mg)	59.5 mL
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30 mg或45 mg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30 mg或75 mg配置方式*	20粒膠囊 (600 mg)	98.5 mL
120 mL	請參照30 mg或45 mg配置方式*	16粒膠囊 (720 mg)	請參照45 mg或75 mg配置方式*	118.5 mL
125 mL	10粒膠囊 (750 mg)	請參照30 mg或75 mg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患完成全部療程後，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，內容包括病患姓名、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2.2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。

5. 包裝

克流感®膠囊30毫克：4-1000粒以下鋁箔盒裝。
克流感®膠囊45毫克：4-1000粒以下鋁箔盒裝。
克流感®膠囊75毫克：4-1000粒鋁箔盒裝。

克流感®膠囊30毫克　　衛署藥輸字第024860號
克流感®膠囊45毫克　　衛署藥輸字第024861號
製造廠：Roche S.p.A.
廠　址：Via Morelli No. 2, 20090 Segrate (Milan, Italy)
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：Roche S.p.A.
廠　址：Via Morelli 2, 20090 Segrate (Milan, Italy)
分包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠　址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland
委託包裝廠(貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司
廠　址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

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.
包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠　址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland.
國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
國外許可證持有者地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

請放置於孩童無法取得之處
本藥須由醫師處方使用。

CDS13.0
2014年3月
06.14-TAM-3B01

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

“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。