

瑞貝塔[®] 點滴靜脈注射液

RAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion 300 mg

Peramivir Hydrate注射液

…… 適應症 ……

治療成人A型及B型流感病毒急性感染。(1)

使用限制

- 因顧慮並非每一位A型及B型流感病患皆需要抗病毒製劑，因此應徹底觀察病患的情況，審慎評估本藥投與之必要性。(1)
- 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。(1)
- 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與本藥的適當性。(1)
- 本藥對C型流感病毒感染無效。(1)
- 本藥對細菌感染無效。(1)
- 對於需要住院的嚴重流感病患之有效性尚未建立。(1)

…… 用法用量 ……

本藥限由醫師使用

- 宜於症狀發生後48小時內使用本藥。(2.1)
- 成人建議劑量為300 mg，15分鐘以上單次點滴靜脈注射。(2.1)
- 連續投與之經驗有限。(2.2)
- 腎功能不全病患：請依腎功能情況調整投與劑量，詳見2.3說明。(2.3)
- 血液透析病患請於透析後投與。(2.3)

…… 劑型與含量 ……

- Rapiacta點滴靜脈注射液，每袋60 mL。1袋(60 mL)中含Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於Peramivir 300 mg)。
- 賦形劑為氯化鈉540.0 mg及注射用水。(3)

…… 禁忌 ……

對本藥成分曾發生過敏症之病患，請勿投與。(4)

…… 警語及注意事項 ……

流感病患在疾病早期出現精神神經方面等異常行為的風險較高，必須監測異常行為之徵兆。

…… 不良反應 ……

最常見的不良反應，在成人核准時之安全性評估對象968例中，主要為腹瀉56例(5.8%)，嗜中性白血球減少27例(2.8%)，蛋白尿24例(2.5%)。(6)

…… 藥物交互作用 ……

由體外試驗推知Rapiacta並不會誘導或抑制CYP 450，故Rapiacta透過CYP機轉與其他藥物發生潛在交互作用之可能性很低。(7)

…… 特殊族群之使用 ……

- 懷孕：當利益大於風險時才使用。(8.1)
- 哺乳期婦女：應避免哺餵母乳。(8.3)

完整處方訊息

內容：

1. 適應症
2. 用法用量
 - 2.1 急性流感之劑量
 - 2.2 連續投與之經驗有限
 - 2.3 腎功能不全病患之劑量
3. 劑型與含量
4. 禁忌
5. 警語及注意事項
 - 5.1 精神神經症狀
 - 5.2 細菌感染的風險
 - 5.3 肝功能監測
 - 5.4 賦形劑(氯化鈉、注射用水)相關注意事項
6. 不良反應
 - 6.1 臨床試驗經驗
 - 6.2 重大副作用
 - 6.3 重大副作用(類似藥品)
 - 6.4 其他副作用
7. 藥物交互作用

8. 特殊族群之使用

- 8.1 懷孕
- 8.3 哺乳期婦女
- 8.4 兒童
- 8.5 老年人
- 8.6 腎功能不全病患
- 8.7 需住院之嚴重流感病患

10. 過量

11. 藥品成分

12. 臨床藥理學

- 12.1 作用機轉
- 12.2 心臟電生理學
- 12.3 藥物動力學
- 12.4 微生物學

13. 非臨床毒學

- 13.1 致癌性、突變性及生殖性影響
- 13.2 動物毒理學及藥理學

14. 臨床試驗

- 14.1 急性流感
- 14.2 需住院之重度流感

16. 包裝及儲存注意事項

17. 病患諮商訊息

完整處方內容

1. 適應症

治療成人A型及B型流感病毒急性感染。

使用限制

- 因顧慮並非每一位A型及B型流感病患皆需要抗病毒製劑，因此應徹底觀察病患的情況，審慎評估本藥投與之必要性。
- 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。
- 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與本藥的適當性[請見臨床藥理學(12.4)]。
- 本藥對C型流感病毒感染無效。
- 本藥對細菌感染無效。
- 對於需要住院的嚴重流感病患之有效性尚未建立[請見臨床試驗(14.2)]。

2. 用法用量

2.1 急性流感之劑量

宜於症狀發生後48小時內使用本藥[目前尚無資料可證實於症狀發現48小時後使用本藥之有效性]。
對18歲以上成人急性流感病患之建議劑量為單次投與300 mg，15分鐘以上單次點滴靜脈注射給藥。

2.2 連續投與之經驗有限

連續投與之經驗有限[請見臨床試驗(14.1)]。

2.3 腎功能不全病患之劑量

本藥透過腎臟排泄，因此當腎功能降低時會產生持續性的高血中濃度。故投與本藥時，應依表1之內容，按照肌酐清除率來調整劑量，並依病患狀態審慎投與。當肌酐清除率在50 mL/min或以上時無須調整劑量[請見臨床藥理學(12.3)]。
當腎功能不全病患需要進行血液透析時，在血液透析後依腎功能(見表1)調整其劑量[請見臨床藥理學(12.3)]。

表1 依病患之肌酐清除率調整劑量

Ccr (mL/min)	1次投與量 一般情形
50≤Ccr	300 mg
30≤Ccr<50	100 mg
10*1≤Ccr<30	50 mg

Ccr：Creatinine clearance (肌酐清除率)

*1：Creatinine clearance <10 mL/min及接受血液透析的病患，請審慎調整投與量。Peramivir會因血液透析而快速自血中清除。

3. 劑型與含量

Rapiacta點滴靜脈注射液，每袋60 mL，為澄清、無色溶液。1袋(60 mL)中含Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於Peramivir 300 mg)。

賦形劑為氯化鈉540.0 mg及注射用水 [請見包裝及儲存注意事項(16)]。

4. 禁忌

對本藥成分曾發生過敏症之病患，請勿投與。

5. 警語及注意事項

5.1 精神神經症狀

流感可能和多種神經行為症狀有關，包括幻覺、瞻妄與異常行為，在某些病例還會導致死亡。這些事件可能會出現在有併發腦炎或腦疾病時，但也會出現於無併發症流感。已經有上市後報告(日本)指出：曾有流感病患因投與神經胺酶抑制劑(包括Rapiacta)出現瞻妄和異常行為而導致傷害。因為這些報告是自願性的通報，因此無法做發生率的評估，但是發生情形並不常見。這些事件主要是出現於小兒科病患，發生得很突然且快速解除，目前Rapiacta與上述情形的因果關係不明。流感病患應嚴密監測是否出現異常行為狀況。

5.2 細菌感染的風險

Rapiacta對流感病毒以外的疾病(例如：細菌感染)無效。

細菌感染合併流感病毒感染時，會混合類流感症狀，或引起併發症，或與併發症共存。Rapiacta並未證實可預防這些併發症。故細菌感染或懷疑細菌感染時，請適當投與抗生素進行治療。

5.3 肝功能監測

治療早期(如給藥隔天)就可能會出現肝功能不良、黃疸等現象，所以在開始投與後應隨即進行肝功能檢查，並充分觀察病患的狀況。

5.4 賦形劑(氯化鈉、注射用水)相關注意事項

5.4.1 有心臟、循環器官功能不良者[因鈉負擔及循環血流量增加，而使得心臟負擔加重，可能會使症狀惡化]。

5.4.2 腎功能不全者[易因過度給與水分以及氯化鈉，而使症狀更加惡化]。

6. 不良反應

下列不良反應請見其他章節詳細說明：

• 精神神經症狀[請見警語及注意事項(5.1)]。

6.1 臨床試驗經驗

<成人>

核准時之安全性評估對象968例中，包括臨床檢查值異常之副作用有239例(24.7%)。主要為腹瀉56例(5.8%)，嗜中性白血球減少27例(2.8%)，蛋白尿24例(2.5%)。

<小兒> (參考資料)

小兒在一日本臨床試驗進行之安全性評估對象117例中，包括臨床檢查值異常之副作用有34例(29.1%)。主要為腹瀉12例(10.3%)，嗜中性白血球減少11例(9.4%)，嘔吐6例(5.1%)。

6.2 重大副作用

6.2.1 休克(頻率不明)：因為可能會出現休克(血壓降低、臉色蒼白、冒冷汗等)的情形，所以要注意觀察，如發現異常請中止給藥，並作適當處置。

6.2.2 白血球減少、嗜中性白血球減少(1~<5%)：因可能會有白血球減少、嗜中性白血球減少的情形，故應充分觀察。若有異常時，請中止給藥，並做適當處理。

6.2.3 肝功能不良、黃疸(頻率不明)：因在投藥後的隔天可能就會出現伴隨AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-P等數值顯著上升之肝功能障礙以及黃疸的現象，故應小心觀察，一旦發現異常情形，請立即中止給藥，並作適當處理。

6.3 重大副作用(類似藥品)

因其他的抗流感病毒藥有以下重大副作用的報告，故投與本藥時亦應充分觀察，若有異常情形時，請中止給藥，並做適當處理。

6.3.1 過敏性休克

6.3.2 肺炎

6.3.3 急性爆发性肝炎

6.3.4 中毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome: SJS)

6.3.5 急性腎衰竭

6.3.6 血小板減少

6.3.7 精神神經症狀(意識不清、行為異常、精神錯亂、幻覺、妄想、痙攣等)

6.3.8 出血性大腸炎

6.4 其他副作用

有關其他副作用詳見表2之說明

表2 其他副作用

種類/頻率	1%以上	0.5~<1%	<0.5%	頻率不明
皮膚		發疹	濕疹、蕁麻疹	
消化道	腹瀉(6.3%)、嘔心、嘔吐	腹痛	食慾不振、腹部不舒服、口內炎	
肝臟	AST (GOT)上升、ALT (GPT)上升	LDH上升、Bilirubin上升、 γ -GTP上升	AI-P上升	
腎臟	蛋白尿、尿中 β_2 -microglobulin上升、NAG上升	BUN上升		
血液	淋巴球增加	嗜酸性白血球增多	血小板減少	
精神神經系統			暈眩、失眠	
其他	血中葡萄糖增加	尿中有潛血反應、CK (CPK)上升、尿糖	視力模糊	血管痛

7. 藥物交互作用

Rapiacta因不經肝代謝，故透過CYP機轉與其他藥物發生交互作用之可能性應該很低，就目前所知的排除途徑以及從體外試驗可推知Rapiacta並不會誘導或抑制CYP 450。¹⁾

當以Rapiacta併用口服rimantadine、oseltamivir，或是併用含有ethinyl estradiol和levonorgestrel的口服避孕藥；或是以IM投與Rapiacta併用口服probenecid時，並無證據顯示藥物交互作用的產生。

Rapiacta是透過腎絲球過濾排除到尿液中。

8. 特殊族群之使用

8.1 懷孕

FDA懷孕用藥分類為C級。

對於孕婦或可能懷孕之婦女，在判斷其於治療上的有益性高於危險性時才可投與[懷孕期投與之相關安全性尚未確立。於大鼠，藥劑會通過胎盤。於兔子，有流產及早產的報告]。

8.3 哺乳期間婦女

投與中應避免哺餵母乳 [大鼠中有藥物分布至母乳的報告]。

8.4 兒童

有關兒童投與之安全性尚未確立。

8.5 老年人

Rapiacta的臨床試驗中並未包含足夠的65歲以上之病人數，以確認高齡者是否與年輕受試者不同。而其他臨床試驗報告亦未指出老年人的藥物曝露量與年輕族群不同，不過，由於老年人生理功能下降，故在投藥時請小心觀察[請見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全病患

對肌酐清除率在50 mL/min以下之病患，投與Rapiacta時建議減量[請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

對肌酐清除率為50 mL/min或更高之病患，則不須調整劑量[請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

對於需要進行血液透析的慢性腎功能不全病患投與Rapiacta，應在透析完畢後投與，並依據腎功能調整劑量給藥[請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

8.7 需住院之嚴重流感病患

Rapiacta對需住院之嚴重流感病患的有效性尚未確立[請見適應症(1)與臨床試驗(14.2)]。

10. 過量

目前尚無Rapiacta投與過量的資訊。

Rapiacta有經由血液透析而快速自血中清除的報告²⁾。

11. 藥品成分

Rapiacta (Peramivir)為流感病毒神經胺酶抑制劑。

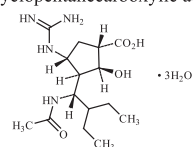
一般名：Peramivir hydrate

化學名：(1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(acetilamino)-2-ethylbutyl]-4-(carbamimidoylamino)-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid, trihydrate

分子量：382.45

分子式：C₁₅H₂₄N₄O₄ · 3H₂O

化學結構式：



主成分原料性狀：白色~淡黃褐色粉末
略溶於水，微溶於甲醇或乙醇(99.5)，極微溶於N, N-dimethylformamide
熔點：242.0~243.5°C (分解)
分配係數：log P = -1.16 (P = 0.069)[1-Octanol/水]
成品性狀：Rapiacta注射液為澄清、無色溶液，pH值為5.0~8.5，滲透壓比(對生理食鹽水之比)為1.0~1.2。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Peramivir為具有抗流感病毒效果之抗病毒藥物[請見臨床藥理學(12.4)]。

12.2 心臟電生理學

以最高投與劑量的2倍給與Peramivir進行單劑投與試驗，顯示本藥品並不會延長QTc間隔。

12.3 藥物動力學

12.3.1 血中濃度

12.3.1.1 健康成人

健康成年男性各6例，以100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量)進行單次點滴靜脈注射時之血中濃度如圖1所示，單次/連續點滴靜脈注射之藥物動力學參數如表3所示。C_{max}及AUC與劑量成比率增加，平均滯留時間(MRT)約3小時，顯示Peramivir快速自血中排除。連續投與之體內藥物動力學與單次投與時幾乎無差異變化，亦未發現蓄積性³⁾。

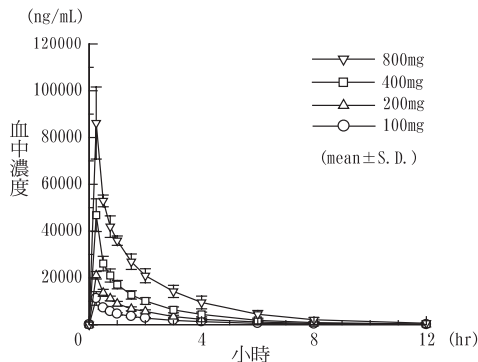


圖1 單次投與時之血中濃度(健康成人)

表3 健康成人藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與				
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{*2} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投與量 (mg)	n	連續投與(第6天)		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

※1：全身清除率

※2：穩定狀態之分佈體積

※3：穩定狀態之投與間隔(24小時)之AUC

(測定法：LC/MS/MS)(mean±S.D.)

12.3.1.2 兒童(參考資料)

小兒科病患115例(4個月~15歲)，以10 mg/kg (體重60 kg以上為600mg)單次點滴靜脈注射，注射結束後的4小時為止的血中濃度(185個採血點)如圖2所示。另外，再利用所有可測得之297個採血點的血中濃度，進行母群體的藥物動力學分析，所得的藥物動力學參數如表4所示⁴⁾。

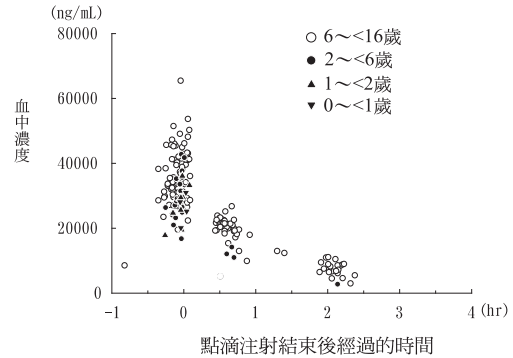


圖2 單次投與時之血中濃度(兒童)

表4 兒童藥物動力學參數^{*1}

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)
全體	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~<1歲	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~<2歲	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~<6歲	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~<16歲	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1：中位數(最小值~最大值)，這是以母群體藥物動力學分析軟體NONMEM[®]為基礎，利用藥物動力學參數所得之Bayesian推論值

12.3.1.3 老年人

健康老年人(65歲以上)20例，健康非老年人6例，以4 mg/kg (未核准劑量)單次點滴靜脈注射時之藥物動力學參數如表5所示。老年人之AUC約為非老年人之1.3倍，但C_{max}相近⁵⁾，所以對老年人投與時，原則上無需調整劑量。

表5 老年人藥物動力學參數

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)
老年人	20	22648±4824	61334±8793
非老年人	6	20490±3908	46200±4460

(測定法：LC/MS/MS)(mean±S.D.)

12.3.2 分布

12.3.2.1 健康成年男性各6例，分別單次點滴靜脈注射100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量)時，上呼吸道分泌物(咽頭分泌物及鼻腔分泌物)中的藥物濃度會隨著投與量的增加而提高。若比較上呼吸道分泌物與血中藥物濃度之分佈，以AUC來看約3~9%分布至上呼吸道。再者，以400 mg投與時之咽頭分泌物及鼻腔分泌物之平均最高濃度分別為930及1210 ng/mL³⁾。

12.3.2.2 以超過濾法測定所得之人類血清蛋白結合率，於濃度範圍為1~100 µg/mL時為0.3~1.8%⁶⁾。

12.3.2.3 (參考資料)

大鼠以[¹⁴C]-Peramivir 24mg/kg單次靜脈投與5分鐘後，於組織中顯示其最高放射濃度。而於作用部位肺及氣管有良好的分佈，主要的排泄器官—腎臟有更高的分佈。於所有組織中之放射濃度，投與48小時後小於最低可定量濃度，顯示於組織內的蓄積性及殘留性很低。另一方面，分布至腦部內的濃度亦極低⁷⁾。

12.3.3 代謝與排除

12.3.3.1 健康成年男性6例，單次點滴靜脈注射400 mg，其於血漿及尿中未檢測出代謝物，只有檢測出未代謝之活性物³⁾。

12.3.3.2 健康成年男性各6例，分別單次點滴靜脈注射100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量)時，至開始投與後48小時之尿中排泄率(平均值)為86.3~95.4%，6天連續投與時之總投與量對應尿中排泄率(平均值)為77.2~92.6%³⁾。

12.3.3.3 Peramivir於體外試驗對主要人體肝酵素Cytochrome P450(CYP)1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及3A4並未出現抑制作用，對CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6及3A4亦無誘導作用。再者，因Peramivir非P-glycoprotein的受質，故不會抑制P-glycoprotein之藥物輸送作用¹⁾。

12.3.4 特殊族群

12.3.4.1 腎功能不全病患

對於肌酐清除率低於50 mL/min的病患建議減少劑量[請見用法用量(2.3)]。

以日本健康成人與流感病患，以及他國健康成人、腎功能不全病患與健康老年人為對象，共收集332例之臨床試驗，採取3199點血中濃度進行母群體之藥物動力學分析，顯示腎功能損害程度(Ccr)對Peramivir的藥物動力學影響很大，因此必須根據Ccr調整劑量⁸⁾。

腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與300 mg)所模擬之血中濃度如圖3所示，至於各腎功能不全族群劑量調整時之C_{max}及AUC則如表6所示。

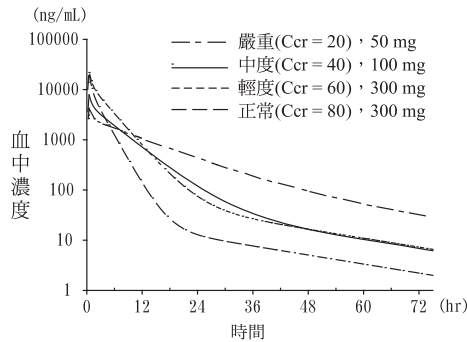


圖3 腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與300 mg)所模擬之血中濃度

表6 腎功能不全病患劑量調整時之C_{max}及AUC^{※1}

Ccr (mL/min)	相當於投與300 mg			相當於投與600 mg		
	投與量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	投與量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
10 ≤ Ccr < 30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30 ≤ Ccr < 50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50 ≤ Ccr < 80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80 ≤ Ccr < 140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1：中位數(90%預測範圍)，以母群體藥物動力學分析軟體NONMEM[®]為基礎，利用藥物動力學參數所得之模擬結果

包括腎功能不全病患22例，以單次點滴靜脈注射2 mg/kg (未核准劑量)時之血中濃度如圖4，藥物動力學參數如表7所示。由於腎功能下降，使得Peramivir自血中之清除會延遲，而有AUC上升的情形²⁾。

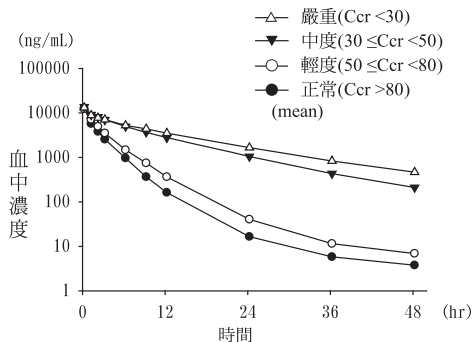


圖4 單次投與時之血中濃度(腎功能不全病患)

表7 腎功能不全病患藥物動力學參數

Ccr (mL/min)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr < 30	5	13200±2910	137000±41100	21.1±4.68
30 ≤ Ccr < 50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50 ≤ Ccr < 80	5	12500±3590	33900±7880	77.9±21.4
Ccr > 80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法：LC/MS/MS)(mean±S.D.)

12.3.4.2 血液透析病患

血液透析病患6例，以2 mg/kg (未核准劑量)單次點滴靜脈注射之血漿中濃度如圖5所示。自點滴開始2小時後，開始血液透析4小時，其血漿中濃度降低至約1/4²⁾。

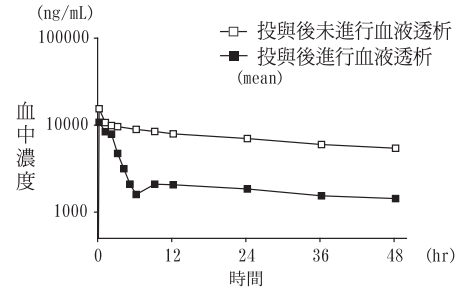


圖5 單次投與時之血中濃度(血液透析病患)

12.3.4.3 肝功能不全病患

Peramivir在肝功能不全病患的藥動學尚未確立。惟就Peramivir排除途徑來看，肝功能不全病患的藥動學參數應不會有改變。

12.4 微生物學

作用機轉

Peramivir選擇性抑制人類A型及B型流感病毒之神經胺酶。流感病毒之神經胺酶具有切斷sialic acid的活性，當其切斷Oligosaccharide末端的sialic acid時，病毒的子代會開始自感染細胞的表面游離出來。Peramivir則是藉由抑制神經胺酶來抑制子代病毒自感染細胞的表面游離出來，以防止病毒擴散至其他細胞，故對病毒增殖有抑制作用⁹⁾。

抗病毒作用

此藥顯示對人類A型及B型流感病毒之神經胺酶具抑制活性，其抑制50%酵素活性的濃度(IC₅₀)分別為A型0.54~11 nmol/L，B型6.8~17 nmol/L⁹⁾。

對人類A型及B型流感病毒感染的小鼠之致死模型，以單次靜脈內注射Peramivir，其生存數量會隨著投與量增加而增加，其50%有效劑量(EC₅₀)分別為A型0.4-1.5 mg/kg，B型0.1-1.0 mg/kg⁹⁾。

抗藥性

在日本所進行的第二期臨床試驗及以小兒為對象的日本第三期臨床試驗中，Peramivir投與前後，只發現少數感染A型流感病毒病例對本藥的感受性降低至1/3以下^{4), 10)}。另外，國際共同第三期臨床試驗中，已確認Peramivir對感染相同亞型之低感受性病毒株仍有治療效果¹¹⁾。再者，於體外抗藥性病毒分離試驗中，其報告指出有同類藥品交叉抗藥性病毒株的出現，但並無Peramivir特有的抗藥性病毒株的報告^{12), 13)}。

13. 非臨床毒性¹⁴⁾

13.1 致癌性、突變性及生殖性影響

致癌性

未進行靜脈注射Peramivir的致癌性試驗。

突變性

Peramivir在靜脈投與後一系列體內及體外的分析研究，包括Ames細菌回復突變試驗、中國倉鼠卵巢細胞染色體結構變異分析及小鼠活體微核試驗，並未發現突變或致染色體斷裂情形。

生殖性影響

Peramivir對老鼠投與高達600 mg/kg/day劑量後，並未發現對交配及生殖的影響。

13.2 動物毒理學及藥理學

在以兔子進行的試驗中發現Peramivir會造成腎小管壞死和腎功能異常，毒性包括在腎臟皮質區有蛋白質型的腎小管擴張和壞死，在皮質與髓質交界區擴張的腎小管有礦物質化的情形，以及多病灶的腎小管再生現象。

14 臨床試驗

14.1 急性流感

14.1.1 日本第二期臨床試驗

本試驗評估單次點滴靜脈注射Peramivir 300 mg、600 mg之療效與安全性，為安慰劑對照之雙盲比較試驗。296例 (其中A型流感病人數占98.99%，而B型流感為1.01%)流感症狀緩和時間(主要的7種症狀得到改善所需的時間)之中位數如表8所示。Peramivir之各投與劑量組，相較於安慰劑組，顯著縮短流感症狀緩和時間¹⁰⁾(p值均<0.05)。

表8 日本第二期臨床試驗中各治療組流感症狀緩和時間

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間
Peramivir	300 mg 靜脈內	99	59.1	50.9, 72.4
	600 mg 靜脈內	97	59.9	54.4, 68.1
Placebo	靜脈內	100	81.8	68.0, 101.5

14.1.2 多國多中心第三期臨床試驗

本試驗評估單次點滴靜脈注射Peramivir 300 mg、600 mg之療效與安全性，為Oseltamivir (75 mg，1天2次，投與5天)有效藥對照之雙盲

比較試驗。1091例(日本742例、台灣244例、韓國105例，而A型及B型流感病人比例分別為89.83%及6.42%，另有3.76%未知)流感症狀緩和時間之中位數如表9所示⁽¹⁾。Peramivir各投與劑量組之流感症狀緩和時間，皆顯著不劣於Oseltamivir組。

表9 多國多中心第三期臨床試驗中各治療組流感症狀緩和時間

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間
Peramivir	300 mg 靜脈內	364	78.0	68.4, 88.6
	600 mg 靜脈內	362	81.0	72.7, 91.5
Oseltamivir 75 mg	口服	365	81.8	73.2, 91.1

14.1.3 日本第三期臨床試驗(連續投與)

以具高危險因子(糖尿病、合併慢性呼吸道疾病、或正在服用免疫抑制劑)之病患為對象，以Peramivir 300 mg或600 mg，1天1次，投與1~5日。投與600 mg組(19例)流感症狀緩和時間的中位數為42.3小時(90%信賴區間：30.0, 82.7)。另外，投與300 mg組(18例)為114.4小時(90%信賴區間：40.2, 235.3)。

依治療組別與投與期間別之流感症狀緩和時間罹病期間的中位數如表10所示⁽⁵⁾。

表10 依治療組別與投與期間別之流感症狀緩和時間
(具高危險因子之病患)

投與期間	合併(n=37)			300 mg (n=18)			600 mg (n=19)		
	n	中位數(hr)	90%信賴區間	n	中位數(hr)	90%信賴區間	n	中位數(hr)	90%信賴區間
1天	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf ^{※1}	3	14.6	13.2, 68.6
2~5天	27 ^{※2}	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3

※1：無限大

※2：2天23例、3天2例、4天1例、5天1例

14.1.4 以兒童為對象之日本第三期臨床試驗

以兒童等為對象，1天1次，連續1~2天投與Peramivir 10 mg/kg (體重60 kg以上單次最大劑量為600 mg)，115例(4個月~15歲)流感症狀緩和時間的中位數為27.9小時(95%信賴區間：21.7, 31.7)。至於流感症狀緩和時間之評估，依年齡別之中位數如表11所示，依投與期間分析之中位數如表12所示⁽⁴⁾。

表11 依年齡別之流感症狀緩和時間評估(兒童)

年齡	n	中位數(hr)	95%信賴區間
0~<2歲	12	31.0	20.8, 50.9
2~<6歲	20	26.4	17.8, 68.9
6~<12歲	46	25.6	20.8, 31.7
12~<16歲	37	29.1	20.9, 36.3

表12 依投與期間別之流感症狀緩和時間評估(兒童)

投與期間	n	中位數(hr)	95%信賴區間
1天	105	25.3	21.2, 30.6
2天內	10	47.8	29.4, 91.3

14.2 需住院之重度流感病患

Peramivir對需住院之重度流感病患的有效性尚未確立[請見適應症(1)]。針對398位需住院之重度流感病患進行的隨機、雙盲、多中心、與安慰劑對照之臨床試驗(Study 301)，在病患出現症狀後72小時內，每天投與Peramivir 600 mg，連續投與5天，再加上標準照護流程，與投與安慰劑加上標準照護流程的安慰劑組做對照。主要療效指標為至臨床緩解(Time to clinical resolution)之時間。其定義為開始治療後到5種症狀當中(體溫、氧氣飽和度、呼吸速率、心跳速率或收縮壓)至少有4種獲得緩解，並維持至少24小時。投與Peramivir加上標準照護流程與單以標準照護流程治療組相較，臨床緩解時間的中位數並未顯示有改善的情形。

16. 包裝及儲存注意事項

Rapiacta點滴靜脈注射液，每袋60 mL。1袋(60 mL)中含Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於Peramivir 300 mg)。軟袋包裝材質為polypropylene。

儲存方式：25°C以下儲存

保存期限：標示於外盒

17. 病患諮詢訊息

告知病患以下訊息：

- 流感病患出現精神神經症狀之風險。如病患在投與Rapiacta時出現不正常行為之徵兆時應與醫師連繫[請見警語及注意事項(5.1)]。

【主要文獻】

- 1) 內部資料(藥物動力學之藥物交互作用)
- 2) 內部資料(腎功能不全者之藥物動力學)
- 3) 內部資料(健康成人之藥物動力學)
- 4) 內部資料(以小兒等為對象之日本第三期臨床試驗)
- 5) 內部資料(老年人之藥物動力學)
- 6) 內部資料(蛋白質結合之相關試驗)
- 7) 內部資料(大鼠之體內分佈)
- 8) 內部資料(全族群之藥物動力學分析)
- 9) 內部資料(效果驗證試驗)
- 10) 內部資料(日本第二期臨床試驗)
- 11) 內部資料(國際共同第三期臨床試驗)
- 12) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159
- 13) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13
- 14) 內部資料(非臨床毒性試驗)
- 15) 內部資料(日本第三期臨床試驗)

Licensed from



藥 商：台灣塩野義製藥股份有限公司
地 址：台北市南京東路二段2號4樓 TEL：02-25516336
製造廠：Nipro Pharma Corporation Ise Plant
廠 址：647-240 Ureshino, Tengeji-cho, Matsusaka-City, Mie 515-2302, Japan