

0910-TAMI-01

克流感[®] 膠囊 75 毫克
口服懸液用粉劑

Tamiflu[®] Capsules 75 mg
Powder for oral suspension

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：

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。

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。

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

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。

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。

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 (EC₅₀ 和 EC₉₀) 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濃度的情形下做一連串的病毒培養可以獲得對 oseltamivir carboxylate敏感性降低的流行性感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。在細胞培養出具抗藥性流行性感A型病毒，神經胺酸水解酶N1基因取代(substitutions)為 I222T和H274Y，神經胺酸水解酶N2基因取代為I222T和R292K。在禽類流行性感A型病毒之神經胺酸水解酶N9，基因取代為E119V，R292K及R305Q。在流行性感A型病毒H3N2，紅血球凝集素(hemagglutinin)基因取代為A28T和R124M，則在人類及鳥類重組病毒H1N9，紅血球凝集素基因取代為H154Q。

Oseltamivir carboxylate治療自然感染流行性感A型病毒的臨床試驗中，有1.3%(4/301)由治療後成人和青少年分離出的病毒株，及8.6%(9/105)由1至12歲的兒童分離出的病毒株，在細胞培養中顯現出病毒神經胺酸水解酶對oseltamivir carboxylate的敏感性降低。在A型流行性感A型病毒株，造成神經胺酸水解酶敏感性降低之基因取代在神經胺酸水解酶N1為H274Y，及在神經胺酸水解酶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的交叉抗藥性。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，於臨床分離的病毒中發現，在神經胺酸水解酶，有三個由oseltamivir誘發的基因取代 (E119V，H274Y，R292K)其中兩個，與具zanamivir抗藥性病毒的三個基因取代(E119G/A/D，R152K，R292K)其中兩個是發生在相同的胺基酸序列。

2 臨床特性

2.1 適應症

Tamiflu[®]膠囊：

成人和 13 歲或以上青少年的流行性感A型之預防及治療。

Tamiflu[®]口服懸液用粉劑：

成人和 1 歲以上兒童的流行性感A型之預防及治療。

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。

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[®]懸浮液的建議劑量(見以下)。

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
≤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

口服懸液用粉劑有提供標示 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[®]口服懸浮液劑用粉末，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 公斤以上，且能夠吞服膠囊，則可以服用 75 毫克膠囊，每天一次，以取代 Tamiflu[®]懸浮液的建議劑量(見以下)。

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
≤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

口服懸液用粉劑有提供標示 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[®] 口服懸浮液劑用粉末，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

腎功能受損病患

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，建議降低 Tamiflu[®] 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 ≤10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（參閱 3.2.5 特殊族群的藥動學和 2.4 警語和注意事項）。

流行性感冒的預防

對於肌酸酐清除率高於 30 毫升/分鐘的病患，並沒有調整劑量的必要。對於接受 Tamiflu[®] 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 75 毫克，每隔一天方式給藥，或每天給予一次 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 ≤10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（參閱 3.2.5 特殊族群的藥動學和 2.4 警語和注意事項）。

肝功能受損病患

對於輕度至中度的肝功能受損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）。對於嚴重肝功能受損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 歲以下兒童的用藥安全性及療效尚未建立（參閱 3.2.5 特殊族群的藥動學）。Tamiflu[®] 不得使用於 1 歲以下的兒童(參閱 3.3 臨床前安全性)。

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 型流行性感感冒病毒以外的病原所引起的疾病有效。

建議對肌酸酐清除率為 10-30 毫升/分鐘的流行性感感冒患者，在其治療和預防上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 ≤10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（請參閱 2.2.1 特殊劑量指示和 (參閱 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

一瓶 30 公克的 Tamiflu[®]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[®]不可用於 1 歲以下的幼童(參閱 3.3 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。

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。對於酯酶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此二種藥品的血漿濃度，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)、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[®]不良事件發生的範圍及其頻率。

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，但在上市後的報告及追溯性觀察性監視的報告中有一些有限的資料可供參考。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)。因此，唯有在確認使用 Tamiflu[®]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。

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。尚未得知 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 0.01 毫克/天及 0.3 毫克/天。因此，在確認 Tamiflu® 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。

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 腎功能受損

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 肝功能受損

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® 之整體安全性概況的依據為獲自 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 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)。

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。

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 698 位年齡 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 $\geq 1\%$ ，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%，無預防之試驗組中的發生率為 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大致相同。

在參與治療研究並使用 oseltamivir 治療之兒童(n=858)中的發生率 $\geq 1\%$ ，或在參與預防研究之兒童(n=148)中的發生率 $\geq 5\%$ ，但在安慰劑/無預防試驗組之兒童中的發生率較高或 oseltamivir 組與安慰劑/無預防性治療試驗組間的差異 $< 1\%$ 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%)

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：曾有少數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

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。單一劑量高達 Tamiflu[®] 1000 毫克時，除了噁心及/或嘔吐以外還是耐受性良好的。

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) 的前驅物，而 OC 是強力及選擇性的流行性感冒病毒 A 和 B 型之神經胺酸酶毒素(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 能夠抑制流行性感冒病毒 A 和 B 型之神經胺酸酶；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。

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[®]進行治療的結果發現，Tamiflu[®]並不會影響正常體液性抗體對感染所產生的反應。以 Tamiflu[®]治療並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，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[®]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。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。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 FEV₁ 提高了 10.8%，而安慰劑組則僅提高 4.7% (p=0.0148)。

在流行性感預防的試驗

預防成年人及青少年之流行性感

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期間，Tamiflu[®] 可以使臨床流行性感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% 的臨床流行性感疾病發生率。在相同的研究中，Tamiflu[®] 明顯的降低了流行性感併發氣管炎、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。

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族間的傳染。

預防兒童之流行性感

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

曾針對 475 位免疫功能不全的患者(包括 18 位 1-12 歲的兒童)進行過一項探討流行性感
冒之季節性預防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，如以 RT-PCR、口溫 $>99.0^{\circ}\text{F}/37.2^{\circ}\text{C}$ 及出現咳嗽及(或)鼻炎症狀(皆為 24 小時內的記
錄)。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病毒之風險。結果發現，所有帶有 oseltamivir 抗藥性病毒之
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，在針對免疫功能不全的受試者探討流行性感在接觸後 (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
病毒中檢出體外 oseltamivir 敏感性降低的自然突變病毒。例如，2008 年在歐洲發
現，循環中的 2008 H1N1 流行性感分離病毒株有 $>99\%$ 都有和 oseltamivir 抗藥性有關
的 H275Y 取代現象，而 2009 H1N1 流行性感(「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會
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异性。

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)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，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 的同功酶或抑制劑(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 3。

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			腎功能受損				
	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 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® 的劑量降低至每日單一劑量 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 ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（參閱 2.2.1 特殊劑量指示和 2.4 警語和注意事項）。

流行性感冒的預防：

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 75 毫克且以每隔一天方式給藥或每天 30mg 的口服懸浮液劑。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 ≤ 10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量（參閱 2.2.1 特殊劑量指示和 2.4 警語和注意事

項)。

肝功能受損病患

由體外及動物研究顯示，在輕度至中度的肝損傷病患上，oseltamivir 或其活性代謝物的暴露量並無預期中的大幅增加（參閱 2.2.1 特殊劑量指示）。對於嚴重肝功能受損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。以藥物暴露量及耐受性的論點下，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 2.2.1 特殊劑量指示）。

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。

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(兩項為使用 oseltamivir 且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化試驗(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化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、生殖力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

膠囊：請勿儲存於超過 25°C 之環境。

口服懸液用粉劑：

粉劑：請勿儲存於超過 25°C 之環境。

配製後之溶液：懸浮液於室溫下(25°C 以下)可儲存 10 天；冷藏（2-8°C）情況下則可儲存 17 天。

調配後未使用之部份在 10 天後均應丟棄。

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

Tamiflu® 口服懸液用粉劑的配製

建議由藥師配製 Tamiflu® 口服懸液用粉劑，再給病患服用(參閱 2.2 用法用量)：

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。

在無法取得 Tamiflu® 口服懸液用粉劑的情況下，無法吞服膠囊的成人、青少年或兒童，可以將 Tamiflu® 膠囊剝開(見配製說明一節)，將其藥粉依以下「配製說明」與水混製並取得適當的劑量。該混合物須充分攪拌且病患須將全部的混合物服用完畢。該混合物在調配完後須立即服用。在不得已之情形下若要與矯味劑混合，宜選擇未含糖之矯味劑。

配製說明

服用 30-60 毫克建議劑量的病患，請遵循下列指示以確保使用合適的劑量

1. 拿一顆 Tamiflu® 75 毫克膠囊置於小碗上方，小心地剝開膠囊殼，將其藥粉倒入碗中。
2. 加入 5 毫升的水至藥粉中，請使用有標記的注射器(稱為刻度注射器)以顯示吸取的液體量。攪拌約兩分鐘。
3. 從碗中吸取正確劑量的混合物至注射器內，見下列表格，依病患的體重來決定正確混合物的使用量。推擠注射器的推桿以排空所有的內容物至第二個碗中。請將所有

未使用的混合物丟棄。

體重*	建議劑量	相當於 Tamiflu [®] 混合物的量
≤15 公斤	30 毫克	2 毫升
> 15 - 23 公斤	45 毫克	3 毫升
> 23 - 40 公斤	60 毫克	4 毫升

- 治療時的建議劑量為 30 毫克、45 毫克或 60 毫克每天兩次持續五天；預防性使用的建議劑量為每天一次。
- 如需加入矯味劑者，在第二個碗中，加入適當、少量(最大量為 1 茶匙)的矯味劑(以掩飾其苦味)於碗中並徹底的攪拌。
- 將碗中混合物攪拌且將全部含量給於病患服用。該混合物在配製完後須立即服用。若有些許混合物仍留於碗中，以少量的水沖洗並讓病患將這些殘餘的混合物喝完。

服用 75 毫克建議劑量的病患，請遵循下列指示

- 拿一顆 Tamiflu[®] 75 毫克膠囊置於小碗之上，小心地剝開膠囊殼，將其藥粉倒入碗中。
- 加入 5 毫升的水至藥粉中，請使用有標記的注射器(稱為刻度注射器)以顯示吸取的液體量。攪拌約兩分鐘。
- 如需加入矯味劑者，加入適當、少量(最大量為 1 茶匙)的矯味劑(以掩飾其苦味)於碗中並徹底的攪拌。
- 將碗中混合物攪拌且將全部含量給予病患服用。該混合物在配製完後須立即服用。若有些許混合物仍留於碗中，以少量的水沖洗並讓病患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

5. 包裝

克流感[®]膠囊 75 毫克：4-1000 粒以下盒裝。

克流感[®]口服懸液用粉劑：1000 公克以下玻璃瓶裝(含瓶子轉接器、量杯及口服用調配器)。

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[®]膠囊 75 毫克 衛署藥輸字第 023253 號

克流感[®]口服懸液用粉劑 衛署藥輸字第 024056 號

FE_CDS9.0

2010 年 05 月

07.10-TAM-3A01

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

“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。