

核准日期：2024年07月09日

修改日期：2024年07月29日

磷酸奥司他韦干混悬剂说明书

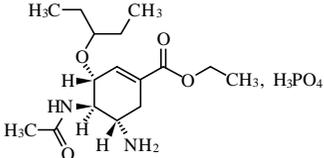
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：磷酸奥司他韦干混悬剂
英文名称：Osetamivir Phosphate for Suspension
汉语拼音：Linsuan Aositawei Ganxuanxuanji

【成份】

本品活性成份为磷酸奥司他韦。
化学名称：(3R, 4R, 5S)-4-乙氧基-5-氨基-3-(1-乙基丙基)-1-环己烷-1-羧酸乙酯磷酸盐
化学结构式：



分子式：C₂₆H₄₂N₂O₄ · H₂PO₄

分子量：410.40

【性状】

本品内容物为白色至黄色粉末。

【适应症】

1. 用于2周龄及以上年龄患者的甲型和乙型流感治疗（磷酸奥司他韦能够有效治疗甲型和乙型流感，但是乙型流感的临床应用数据尚不多）。患者应在首次出现症状48小时内使用。

2. 用于1岁及以上年龄人群的甲型和乙型流感的预防。

【规格】

0.36g（按C₁₂H₂₁N₂O₄计）

【用法用量】

磷酸奥司他韦干混悬剂可以与食物同服或分开服用。但对一些病人，进食时服药可提高药物的耐受性。磷酸奥司他韦干混悬剂在使用前分散于水中，服用前请摇匀（详见用法说明）。

流感的治疗

在流感症状开始的第一天或第二天（理想状态为36小时内）就应开始治疗。

剂量指导

成人和青少年（13岁及以上）

磷酸奥司他韦干混悬剂在成人和13岁以上青少年的推荐口服剂量为每次12.5ml（75mg），每日2次，共5天。

儿童（1岁至12岁）

对1-12岁的儿童推荐按照下列体重-剂量表服用。

表1. 1-12岁的儿童治疗用推荐体重-剂量表

体重	推荐剂量（服用5天）	每种剂量的口服混悬液体积（6mg/mL）
≤15kg	30mg，每日2次	5.0ml
15.1kg-23kg	45mg，每日2次	7.5ml
23.1kg-40kg	60mg，每日2次	10ml
>40.1kg	75mg，每日2次	12.5ml

婴儿（2周龄至1岁以下）

对2周龄至1岁以下的婴儿，推荐口服剂量是每次3mg/kg，每日2次，共5天。推荐按照下列体重-剂量表服用。

表2. 2周龄至1岁以下的婴儿治疗用推荐体重-剂量表

体重	推荐剂量（服用5天）	每种剂量的口服混悬液体积（6mg/mL）
3kg	9mg，每日2次	1.5ml
3.5kg	10.5mg，每日2次	1.8ml
4kg	12mg，每日2次	2.0ml
4.5kg	13.5mg，每日2次	2.3ml
5kg	15mg，每日2次	2.5ml
5.5kg	16.5mg，每日2次	2.8ml
6kg	18mg，每日2次	3.0ml
>6-7kg	21mg，每日2次	3.5ml
>7-8kg	24mg，每日2次	4.0ml
>8-9kg	27mg，每日2次	4.5ml
>9-10kg	30mg，每日2次	5.0ml

本剂量推荐表不适用于孕龄小于36周的早产儿。关于这些患者的研究数据不足，由于生理功能不成熟，可能需要不同剂量。

流感的预防

应在与感染者密切接触后48小时内开始服用磷酸奥司他韦预防流感，以及在流感季节社区暴发期间进行预防。

剂量指导

成人和青少年（13岁及以上）

磷酸奥司他韦在成人和13岁及以上青少年用于与流感患者密切接触后的流感预防时的推荐口服剂量为75mg，每日1次，至少10天。用于流感季节时预防流感的推荐剂量为75mg，每日1次。有数据表明连用药物6周安全有效。服药期间一直具有预防作用。

儿童（1岁至12岁）

磷酸奥司他韦在1-12岁儿童用于与流感患者密切接触后的流感预防时的推荐口服剂量如下表，每日1次，建议服药10次。社区爆发，根据体重，每日1次，直到6周。服用期间一直具有预防作用。

对1-12岁儿童推荐按照下列体重-剂量表服用。

表3. 对1-12岁儿童预防用推荐体重-剂量表

体重	推荐剂量	每种剂量的口服混悬液体积（6mg/mL）
≤15kg	30mg，每日1次	5.0ml
15.1kg-23kg	45mg，每日1次	7.5ml
23.1kg-40kg	60mg，每日1次	10ml
>40.1kg	75mg，每日1次	12.5ml

婴儿2周龄至1岁以下的婴儿不适用。

特殊人群用药指导

老年患者用药

在治疗和预防流感时，对于老年患者的用药剂量无需调整（见【临床药理】特殊人群药代动力学）。

免疫功能不全患者

流感治疗：对肌酐清除率大于60ml/分钟的患者不必调整剂量。对肌酐清除率大于30ml/分钟但不大于60ml/分钟者，推荐使用剂量减少为每次30mg，每日2次，共5天。对肌酐清除率大于10ml/分钟但不大于30ml/分钟者，推荐使用剂量减少为每次30mg，每日1次，共5天。对于定期血液透析患者，如果在透析期间流感症状在48小时内加重，可在透析开始前给予

30mg的起始剂量。为了维持治疗水平的血药浓度，应在每次透析结束后给予30mg剂量。对于腹膜透析患者，建议在透析开始前给予本品30mg，之后每5天给予30mg进行治疗（见【临床药理】特殊人群药代动力学和【注意事项】）。尚未研究奥司他韦在不进行透析的终末期肾病（即肌酐清除率<10ml/分钟）患者中的药代动力学。因此，不能对这类患者的用药剂量提供建议。

流感预防：对肌酐清除率大于60ml/分钟的患者不必调整剂量。对肌酐清除率大于30ml/分钟但不大于60ml/分钟者，推荐使用剂量减少为每次30mg，每日一次。对肌酐清除率小于10ml/分钟但不大于30ml/分钟者，推荐使用剂量减少为每次30mg，隔日一次。对于定期血液透析病人，如果在透析期间流感症状在48小时内加重，可在透析开始前给予30mg的起始剂量。为了维持治疗水平的血药浓度，应在每两次透析结束后给予30mg剂量。对于腹膜透析患者，建议在透析开始前给予本品30mg，之后每7天给予30mg进行预防（见【临床药理】特殊人群药代动力学和【注意事项】）。尚未研究奥司他韦在不进行透析的终末期肾病（即肌酐清除率<10ml/分钟）患者中的药代动力学。因此，不能对这类患者的用药剂量提供建议。

肝功能不全患者

用于轻中度肝功能不全患者治疗和预防流感时不需要调整剂量（见【临床药理】）。本品用于严重肝功能不全患者的安全性和药代动力学尚未研究。

免疫功能低下患者

流感治疗：对于18岁及以上的成人免疫功能低下患者进行10天的治疗评估（见【不良反应】），结果显示用于治疗流感时无需调整剂量。

流感预防：1岁及1岁以上免疫功能低下病人用于预防季节性流感时，推荐使用12周。无需调整剂量。

用法说明：磷酸奥司他韦干混悬剂的配制和储存

在给患者配药之前，请将磷酸奥司他韦干混悬剂（以粉末形式提供）进行配制。

a) 将装有磷酸奥司他韦干混悬剂（白色粉末）的密闭瓶子轻敲数次，使粉末松动。

b) 在量筒中量取55mL水。

c) 在瓶中加入55mL水。

d) 在瓶子上贴上“使用前充分摇匀”的说明。

e) 配制好的口服混悬液中每60ml含有360mg奥司他韦碱（6mg/mL）。在冷藏条件下2°-8°℃储存时，配制的口服混悬液可以保存17天。如果在室温条件下25°℃下储存，配制的口服混悬液可以保存10天。在瓶子上标签上写明配制口服混悬剂的有效期。

g) 确保患者有一个以毫升为单位测量适当体积的口服剂量分配器。辅导者如何正确使用口服剂量分配器并按规定正确测量口服混悬液。

【不良反应】

1. 临床试验

安全性特征总结

奥司他韦的耐受性安全性特征基于2646例成人/青少年和859例儿童流感患者的数据，和临床试验中接受奥司他韦预防流感的1943例成人/青少年和148例儿童。在成人/青少年的治疗研究中，最常见的药物不良反应为恶心、呕吐和头痛，大多数药物不良反应是在治疗第一天或第二天时的单个病例，并且在1-2天内自行缓解。在成人/青少年的预防研究中，最常见的药物不良反应为恶心、呕吐、头痛和疼痛。儿童患者最常见的药物不良反应为呕吐，大部分患者没有因为上述药物不良反应而停药。

临床试验中药物不良反应总结列表

临床试验中不良反应根据MedDRA系统器官分类列出，每种药物不良反应（表1）相应根据以下惯例分类：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100~<1/10）；偶见（≥1/1000~<1/100）；罕见（≥1/10,000~<1/1,000）和十分罕见（<1/10,000）。

成人/青少年的流感治疗与预防

在成人/青少年的治疗与预防研究中，推荐剂量下治疗：75mg每日2次，连续服用5天；预防：75mg每日1次，最多6周。最常见的（≥1%）的药物不良反应，且与安慰剂相比，奥司他韦的发生率至少高1%的药物不良反应，请参见表4。

流感治疗研究中的人群包括其健康成人/青少年和“有风险的”患者（患者出现流感相关并发症的风险较高，例如老年患者和有慢性心脏病或免疫系统疾病的患者）。一般情况下，“有风险的”患者中的安全性特征与其他健康成人/青少年中的特征相似。

即使预防研究的给药周期更长，但接受推荐剂量本品（75mg每日1次，最长6周）进行预防的患者中的安全性特征与治疗研究中观察到的特征相似（表4）。

表4. 在临床研究中，接受奥司他韦用于治疗或预防流感的成人和青少年患者≥1%不良反应总结（与安慰剂组差异≥1%）

系统器官分类	治疗研究 奥司他韦（75mg， 每天2次） N=2646	预防研究 奥司他韦（75mg， 每天1次） N=1943	发生频率类别*
药物不良反应	2%	2%	十分常见
胃肠道系统疾病	10%	8%	十分常见
恶心	8%	2%	常见
头痛	2%	17%	十分常见

全身性疾病	发生率	类别
疼痛	<1%	常见

a) 接受奥司他韦组的发生频率分类

1-12岁儿童流感的治疗和预防

共有1481名儿童（包括1-12岁无其他病症的儿童和6-12岁哮喘儿童）参加奥司他韦治疗流感的临床试验。其中共有859名儿童服用奥司他韦混悬液。

在治疗自然获得性流感的临床试验中，1-12岁儿童服用奥司他韦（n=859）发生率≥1%的不良反应以及本品治疗组比安慰剂组发生率更高1%（n=622）的不良反为呕吐（奥司他韦组16%，安慰剂组8%）。在家中参加基线后预防研究服用每日一次推荐剂量本品的148名儿童（n=99），以及在一项单独的6周儿科预防研究中（n=49），呕吐是最常见的不良反应（奥司他韦组8%，未行预防组2%）。本品在这些研究中的耐受性良好，所见不良事件与之前的儿科治疗研究观察结果一致。

2周龄至1岁以下婴儿的流感治疗

不良反应的评估基于两项开放标签研究，共有135名2周龄至1岁以下婴儿（包括怀孕后至36周的早产儿）暴露于流感感染的安全性数据，服用剂量范围为2-3.5mg/kg，每日2次，持续5天。这个年龄范围内，安全性特征相似，呕吐（9%）、腹泻（7%）和尿布疹（7%）是最常见的不良反应。观察到2周龄至1岁以下婴儿受试者安全性特征与成人和1岁以上儿童受试者中已确定的安全性特征一致。

老年患者的流感治疗和预防

接受本品或安慰剂的942位老年受试者（65岁或以上的）的安全性特征与65岁以下成人患者之间无临床相关性差异。

免疫功能低下患者的治疗和预防

在接受本品或安慰剂的双盲研究中，共119例成年免疫功能低下患者（安全性可评估）随机接受本品治疗10天：98例患者接受推荐剂量（75mg，每天2次），101例患者接受双倍推荐剂量（150mg，每天2次）。安全性情况与在非免疫功能低下患者（健康患者或“有风险”的患者（即患有呼吸和/或心脏合并症者））在之前的流感治疗研究中观察到的一致。两种剂量均具有良好的耐受性，推荐剂量受试组报告的不良反应事件比例（49.0%）低于双倍剂量受试组（59.4%）。在1项12周的流感预防研究中，有475例免疫功能低下患者入组（其中包括18例1-12岁儿童），其中238例使用本品的受试者安全性情况与之前本品流感预防研究中观察到的安全性情况一致。

2. 上市后经验

在本品上市使用过程中，已发现以下不良事件。由于这些事件是由样本量不确定的人群自发报告的，因此不能可靠地评估其发生频率和/或确定其与奥司他韦暴露下的因果关系。

皮肤及皮下组织炎性疾病：过敏反应，如过敏性皮炎反应，包括皮疹、皮炎、荨麻疹、湿疹、过敏、通过过敏反应导致发红和面部水肿，中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson综合征、多形性红斑。

肝脏系统疾病：据报道，接受奥司他韦治疗的流感样病患者出现肝炎和肝酶升高。

心脏：心律不齐

胃肠道系统疾病：使用奥司他韦后观察到胃肠道出血。尤其是当流感症状得到缓解、或在停止使用奥司他韦的时候，报告的出血性结肠炎症状也会得到缓解。

神经：惊厥发作

代谢：糖尿病恶化

精神疾病/各类神经系统疾病：据报道，流感患者在奥司他韦给药期间出现惊厥和谵妄（症状包括意识水平改变、意识模糊、异常行为、妄想、幻觉、激动、焦虑、梦魇等），儿童和青少年居多。在极少数情况下，上述事件导致意外伤害。本品在这些不良事件中的作用尚不清楚。在未服用本品的流感患者中，也报告了此类类似精神不良事件。

实验室异常

据报道，接受奥司他韦治疗的流感样病患者肝酶升高。

【禁忌】

对本品的任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

1. 精神神经性不良事件，流感可能会引起许多神经和行为症状，包括幻觉、谵妄和行为异常，有些病例中，还会引发致命性结果。这些事件可能出现在惊厥或脑病背景下，但也可能出现在无明显严重疾病的情况下。

使用本品的流感患者中，特别是儿童和青少年中，曾有惊厥和谵妄等类似精神神经事件报道，有些病例还导致致命性结果（主要来源于日本）。由于这些事件是在临床用药中自发报告的，因此，未进行发生频率的评估，但根据本品用药数据，这些事件并非罕见事件。通常认为突发事件，并迅速消退。尚不清楚本品是否为导致这些事件的原因，在未服用本品的流感患者中也有该类型事件的报道。3项独立的大规模流行病学研究证实，与未服用本品的流感患者相比，服用本品的流感患者发生神经精神事件的风险不会增加（见【不良反应】上市后经验）。应对患者的异常行为进行密切观察，特别是对儿童和青少年。如果出现精神神经性症状，应对每位患者进行继续治疗的风险获益评价。

2. 尚无证据显示磷酸奥司他韦对甲型流感和乙型流感外的其他疾病有效。

3. 奥司他韦对2周龄以下的婴儿治疗流感的安全性和有效性尚未确定。

4. 在健康状况差或不稳定必须入院的患者中奥司他韦的安全性和有效性

尚无资料。

5、在合并有慢性心脏或呼吸道疾病的患者中奥司他韦治疗流感的有效性尚不确定。这些人群中治疗组和安慰剂组观察到的并发症发生率无差别。

6、磷酸奥司他韦不能取代流感疫苗。磷酸奥司他韦的使用不应影响每年接种流感疫苗。奥司他韦对非流感的预防作用仅在用药时才具有。只有在有可靠的流行病学资料显示社区出现了流感病毒感染后才考虑使用磷酸奥司他韦治疗和预防流感。

7、肾功能不全患者的剂量调整请参阅特殊人群用药指导（见【临床药理学】和【用法用量】）。

8、无肾功能衰竭儿童的药物药理学资料。

9、没有关于药物是否对驾车车辆或操纵机械的能力产生影响的临床研究。药理学信息和迄今为止的不良不良反应报告没有显示药物有这方面的作用。

10、重度皮肤过敏反应罕见，本品上市后经检验报告了过敏反应和严重皮肤反应，包括中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson 综合征和多形性红斑。如果出现过敏样反应或怀疑出现过敏反应，则应停用奥司他韦，并进行适当治疗。

11、特殊人群用药：

已有生育力的男女患者生育力
已在大量进行性生育研究，在任何剂量的奥司他韦研究中，均未见证据表明对女性或男性生育力产生影响。

12、未使用过期药品的处置：
应减少药物排放对环境造成的影响。药品不应通过过期药品处置或当作废物处理。

13、遗传性果糖不耐受者
其果糖不耐受：对于遗传性果糖不耐受者如果果糖含有果糖，口服剂量 75mg 齐多夫定含有 2g 山梨醇。已超过遗传性果糖不耐受患者的日剂量最大剂量，可能引起消化不良和腹泻。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

发育中的胚胎/胎儿和母亲的危险

对大鼠和兔进行发育毒性生殖研究中，没有观察到药物具有致畸性。在 3 项大鼠分娩后的研究中给予孕酮剂量中的奥司他韦，有 2 项研究出现未断奶幼鼠的生长迟滞，产程也延长。

大鼠和家兔的胚胎所接受的药物暴露量均为母鼠、母兔的 15%-20%。

未对妊娠妇女使用本品进行对照试验。来自上市后和观察性研究的数据显示了在该类人群中目前剂量方案的获益。药理学分析结果显示活性代谢产物的暴露量较低，但是孕妇应用本品预防或治疗流感时，不建议调整剂量。上市后报告和观察性研究的数据来自孕酮剂量至本品的妇女，其中包括超过 1000 例怀孕二个个月暴露于本品的妊娠期间女。这些数据结合动物研究结果（见【药理学研究】）表明本品对妊娠、胚胎/产后再发育没有直接或间接的不良影响。应对现存安全性和风险信息，以及流行病学数据的致病性和妊娠妇女的基本条件进行评价，以确定妊娠妇女是否可以服用本品。

哺乳

对哺乳大鼠和大鼠，奥司他韦及其活性代谢产物可从乳汁中分泌。关于母乳喂养本品的哺乳期大鼠和奥司他韦分泌于乳汁汁中的资料，有有限数据表明，奥司他韦及其活性代谢产物分泌于乳汁汁中检测出，但是浓度非常低，对于婴儿来说低于治疗剂量。鉴于此，以及流行病毒株的致病性和哺乳母亲的基本条件，可以考虑给予奥司他韦。

生产和分销

本品在生产和分娩期的安全性尚不明确。

【儿童用药】

用药剂量参见【用法用量】。

尚未确定磷酸奥司他韦用于 2 周龄以下婴儿流感治疗的安全性和有效性。尚未确定磷酸奥司他韦用于 1 岁以下婴儿流感预防的安全性和有效性。

【老年用药】

用于老年患者治疗和预防时剂量不需要调整（见【临床药理学】）。

【药物相互作用】

与流感疫苗的相互作用：
尚无磷酸奥司他韦和减毒流感疫苗相互作用作用的数据。但由于两者之间可能存在相互作用，除非临床需要，在使用减毒流感疫苗两周内不应服用磷酸奥司他韦。在服用磷酸奥司他韦后 48 小时内不应使用减毒流感疫苗。因为磷酸奥司他韦作为抗病毒药物可能会抑制流感病毒酶的复制。三价灭活流感疫苗可以在服用磷酸奥司他韦前后的任何时间使用。

药理学和药代动力学研究数据表明，磷酸奥司他韦和其它药物之间基本上没有显著的具体临床意义的相互作用。

磷酸奥司他韦主要分布在肝脏的酯酶迅速转化为活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）。文献中很少报道有与竞争性酶有关的药物相互作用。奥司他韦及其活性代谢物的低蛋白结合率提示不可能发生与蛋白结合相关的药物相互作用。

体外研究表明，磷酸奥司他韦或其活性代谢物都不是 P450 混合功能氧化酶或葡萄糖醛酸转移酶的良好底物（见【临床药理学】）。

与口服避孕药之间无药物相互作用机制。西咪替丁是细胞色素 P-450 1A2 的非特异性抑制剂，且能够与碱性或两性离子物质竞争肾小管分泌，但对奥司他韦或其活性代谢产物的血浆浓度无影响。因此，临床上与胃内 pH 对抗剂或改变相关的和与肾小管分泌途径竞争清除相关的药物相互作用均不可能发生。但是尚无磷酸奥司他韦与抗酸剂相互作用的体内研究。

与肾小管竞争分泌相关的药物相互作用不可能有重要的临床意义，因为

大部分药物的安全范围较宽，磷酸奥司他韦活性代谢产物的排泄有肾小球滤过和肾小管分泌两个途径，而且这两个途径的清除能力是很大的。但与同样由肾分泌且安全范围窄的药物（如氯磺丙脲、甲氧萘、保泰松）合用要慎重。

与丙磺酮合用，由于肾脏肾小管分泌的能力下降，导致活性代谢产物的机体利用率提高 2 倍。但由于活性代谢产物的安全范围很宽，与丙磺酮合用时不需要调整药物剂量。

与阿莫西林合用时不会改变两药的血浆浓度，表明离开于途径消除的竞争作用不显著。

上市后的监测中有一个案报道与更昔洛韦有相互作用，后者也通过肾小管分泌。

与扑热息痛（对乙酰氨基酚）合用，奥司他韦和其活性代谢物或扑热息痛的血浆浓度均没有改变。与扑热息痛、乙酰水杨酸、西咪替丁、抗酸药物（氢氧化镁和氢氧化铝和碳酸药）、华法林、金剛乙酰胺或金剛胺合用，奥司他韦及其活性代谢产物与这些药物的药代动力学相互作用没有改变。

同时服用奥司他韦(75mg, 每日 2 次, 共 4 天)和阿司匹林(单剂 900mg)未发现奥司他韦、其活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）或阿司匹林的药代动力学参数发生改变。同时服用奥司他韦（单剂 150mg）和单剂含有氢氧化铝和氢氧化铁的抗酸药或单剂含有碳酸药的抗酸药也未发现奥司他韦和其活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）的药代动力学参数发生改变。

在流感治疗中流感预防的 III 期临床试验中，磷酸奥司他韦曾和一些常用药合用，如 ACE 抑制剂（依那普利、卡托普利）、磺胺类利尿剂（呋塞咪唑）、抗生素（青霉素、头孢菌素、阿奇霉素、红霉素、强力霉素）、H₂受体阻滞剂（雷尼替丁、西米替丁）、β受体阻滞剂（心得安）、黄嘌呤类（茶碱）、拟交感神经药（伪麻黄碱）、阿片类（可待因）、氨基葡萄糖，吸入性支气管扩张剂和止痛剂（阿司匹林、布洛芬和扑热息痛）。磷酸奥司他韦与这些药物合用时没有观察到不良事件使其发生率改变。

【药物过量】

临床试验以及上市后报告中有药物过量的报道。在这些报告中，多数无不良事件发生。药物过量后发生的不良事件特征，与磷酸奥司他韦治疗剂量下观察到的类似（见【不良反应】）。

【临床药理学】

吸收

口服给药后，磷酸奥司他韦迅速被胃肠道吸收，经肝脏或和肠壁酯酶迅速转化为活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）。至少 75%的口服剂量以活性代谢产物的形式进入体内循环。相对于活性代谢物，少于 5%的药物以药物原形的形式存在。活性代谢产物的血浆浓度与服用剂量成正比，并且不受进食影响。（见【用法用量】）。

分布

人体内活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）的平均分布容积（Vss）为 23 L。

对白鼠、大鼠和兔的研究显示，药物的活性代谢产物可以达到所有流感病毒感染部位。研究显示，口服磷酸奥司他韦后其活性代谢产物在肺、支气管、肺泡灌流液、鼻黏膜、中耳和气管中均达到抗病毒的有效浓度水平。活性代谢产物与血浆蛋白的结合可以忽略不计（约为 3%）。

代谢

磷酸奥司他韦由主要位于肝脏和肠壁的酯酶几乎完全转化为活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）。磷酸奥司他韦或其活性代谢产物都不是主要细胞色素 P450 同工酶的底物或抑制剂，所以不会因为对这些酶竞争而引起药物间相互作用。

清除

吸收的奥司他韦主要通过转化为活性代谢产物而清除（>90%）。活性代谢产物不再被进一步代谢，而是由尿排泄。活性代谢产物达到峰浓度后，血浆浓度消除半衰期为 6-10 小时。超过 99%的活性代谢产物由肾脏排泄。肾脏的清除率（18.8 L/小时）超过肾小球滤过率（7.5 L/小时），表明除了肾小球滤过外，还有肾小管分泌这一途径。口服放射性物质标记的药物研究表明少于 20%的剂量由粪便排出。

特殊人群药代动力学：

2 周龄以下 1 岁以下的婴儿

在两项开放标签的研究评估了奥司他韦和奥司他韦羧酸盐的药代动力学，对于小于 1 岁的感染流感婴儿患者(n=122)进行了研究，在小于 1 岁的受试者中，活性代谢物的表观清除率随着年龄的减少而降低，然而 1 岁以下的受试者服用 3mg/kg 剂量后奥司他韦和奥司他韦羧酸盐的暴露量预计与成人和青少年(每岁 75mg, 每天 2 次)观察到的暴露量相当。

≥1 岁的儿童

在 1-16 岁儿童中进行了单剂量奥司他韦的药代动力学研究。在一项临床试验中对 3-12 岁的感染流感婴儿患者进行了研究，在小于 1 岁的受试者中，活性代谢物的表观清除率随着年龄的减少而降低，然而 1 岁以下的受试者服用 3mg/kg 剂量后奥司他韦和奥司他韦羧酸盐的暴露量预计与成人和青少年(每岁 75mg, 每天 2 次)观察到的暴露量相当。

无肾功能衰竭儿童的药物药理学资料。

给予不同剂量的磷酸奥司他韦，老年人在年龄 在 65-78 岁之间的稳态活性代谢物的机体利用率同青年人相比高 25-35%，而老年人和青年人的药物半衰期相似。考虑到机体的利用度和耐受性，老年人不必调整剂量见【用法用

量】）。

肝功能不全患者

对不同程度的肝功能不全患者给予 100mg 磷酸奥司他韦，每日 2 次，服用 5 天，结果显示活性代谢产物的暴露剂量与肝功能的降低程度呈反比(参考剂量见【用法用量】)。

肝功能不全患者

体外研究表明，肝功能不全患者并没有像预期那样表现出体内奥司他韦水平显著增高或其活性代谢产物水平显著降低（见【用法用量】）。

免疫力低下患者

群体药代动力学分析表明，与非免疫低下患者相比，免疫功能不全(<18 岁)免疫低下患者接受奥司他韦治疗(见【用法用量】) 成功能更低(下患者)。活性代谢产物的暴露量增加至 50%)。但是，由于活性代谢产物的安全范围较宽，免疫低下者无需调整剂量。

两项免疫低下患者研究中的药代动力学和药理学分析表明，当暴露量高于标准剂量给药后达到的暴露量时无有意义的额外获益。

【毒理学毒理】

药理作用

作用机制

磷酸奥司他韦是一种乙酯前药，需要酯水解才能转化成其活性形式，即奥司他韦羧酸。奥司他韦羧酸是流感病毒神经氨酸酶(影响病毒颗粒的释放)的抑制剂。在以往关于标记的 MUNANA（常底物）为底物的神经氨酸酶活性试验中，奥司他韦对甲型 H1N1、H5N2 和乙型流感病毒分离株的中位 IC₅₀ 值分别为 2.5nM (0.93-4.16 nM)、N-74 和 0.96 nM (0.13-7.95 nM、N-74) 和 60 nM (20-285 nM、N-256)。

抗流感活性

在细胞培养试验中测定了奥司他韦羧酸对流感病毒实验室株和临床分离株的抗病毒活性。在细胞培养中抑制流感病毒所需的奥司他韦羧酸的浓度，会因为所用试验方法和所测病毒不同而出现很大差异。50% 和 90%有效浓度（EC₅₀ 和 EC₉₀）分别在 0.0008μM>35μM 之间和 0.004μM-2-100μM 之间。细胞培养中的抗病毒活性、神经氨酸酶试验中的抑制活性及人体中对流感病毒复制的抑制作用之间的关系尚未确定。

耐药性

细胞培养试验：
通过在细胞培养连续传代病毒期间逐渐增加奥司他韦羧酸浓度，已筛选出对奥司他韦羧酸敏感性降低的甲型流感病毒分离株。流感病毒对奥司他韦羧酸敏感性降低，可能是由病毒的神经氨酸酶和神经氨酸酶蛋白中的氨基酸发生置换突变所致。

临床试验：
已在奥司他韦治疗期间以及社区监测研究期间的采样中获得了敏感性降低的分离株，与对奥司他韦羧酸敏感性降低相关的病毒神经氨酸酶的改变总结了表 5，尚不清楚这种敏感性降低的临床影响。

在细胞培养中筛选出的与奥司他韦敏感性降低相关的神经氨酸酶（HA）置换突变包括 H2N2 病毒中的 A11T、K173E 和 R453M、乙型流感病毒（山形系）中的 H99Q。在某些情况下，有助于筛选出对奥司他韦的敏感性降低置换结合的 HA 置换突变，HA 置换可能有助于对奥司他韦的敏感性降低，但它是 HA 置换对奥司他韦在人体中的抗病毒活性的影响尚不清楚，且可能是菌株依赖性的。

对奥司他韦耐药性的神经氨酸酶的选择在儿童中的发生率更高。在儿科治疗研究中，检测到的奥司他韦治疗相关的甲型流感病毒 H1N1 和甲型流感病毒 H5N2 的耐药发生率分别为 37%-37% 和 3%-18%（治疗后耐药率分别为 311/1749 和 134/930）。病毒对奥司他韦的耐药性选择率以及这些耐药病毒株的流行存在季节性 and 地域性差异。

在未接受奥司他韦治疗的个体中，观察到表达神经氨酸酶耐药相关的置换突变的季节性流行性流感病毒。在 2008 年美国流行的 H1N1 流感病毒分离株中，99%以上发现了奥司他韦耐药相关的 H275Y 置换突变。2009 年的 H1N1 流感病毒（“猪流感”）几乎都对奥司他韦不敏感，但流行的耐药变种的频率可随季节性变化而变化。当决定是否使用本品时，处方医生应考虑 CDC 提供的抗流感病毒药物的敏感模式和治疗效果信息。

表 5、与奥司他韦敏感性降低相关的神经氨酸酶氨基酸置换突变

氨基酸置换突变
甲型流感 N1（括号内为 N1 编号）
H117V (H117V)、E119V (E119V)、R152K (R152K)、Y155H (Y155H)、F173V (F174V)、D198NG (D198NG)、I222K/R/T (I222K/R/T)、S246G (S247N)、G248R/G266V (G249R/G267V)、H274Y (H275Y)、N294S (N295S)、Q312R/G427T (Q313R/G427T)、N325K (N325K)、R371K (R368K)
甲型流感 N2
E41G、E191V/L、D151V、I222V/L、Q226H、SASG245-248、S247P、R392K、N294S
乙型流感（括号内为乙型流感）
E119A (E117A)、P414S (P319S)、G142R (G140R)、R152K (R150K)、D198E/N1 (D197E/N1)、I222L/T/L (I221L/T/L)、A246D/S/T (A245D/S/T)、H274Y (H273Y)、N294S (N294S)、R371K (R374K)、G402S (G407S)

*除另有说明，所有编号均为 N2

交叉耐药性

在神经氨酸酶生化分析中观察到奥司他韦和扎那米韦之间存在交叉耐药性。在 N1 亚型神经氨酸酶中观察到的奥司他韦耐药相关置换突变 H275Y(N1 编号) 或 N294S (N2 编号)，在 N2 亚型 (N2 编号) 中观察到的奥司他韦耐药相关置换突变 E119V 或 N294S，与病毒对奥司他韦的敏感性降低有关，与病毒对扎那米韦的敏感性降低无关。在 N1 亚型神经氨酸酶中观察到扎那米韦耐药相关置换突变 Q136K 和 K150T，或在乙型流感病毒神经氨酸酶中观察到的扎那米韦耐药相关置换突变 S250G，可致病毒对扎那米韦的敏感性降低，但不会导致对奥司他韦的敏感性降低。在 N2 亚型中观察到的奥司他韦相关置换突变 R292K，以及在乙型流感病毒神经氨酸酶中观察到的奥司他韦相关置换突变 I222T、D198E/N、R371K 或 G402S，可导致病毒对奥司他韦和扎那米韦的敏感性降低。这些例子并不是交叉耐药置换突变的详细清单，当决定是否使用本品时，处方医生应考虑 CDC 提供的抗流感病毒药物的敏感模式和治疗效果信息。

目前尚未发现导致神经氨酸酶抑制剂（奥司他韦、扎那米韦）和 M2 离子通道抑制剂（金刚烷胺、金刚乙胺）之间产生交叉耐药性的单一氨基酸置换突变。然而，一株病毒可能会同时携带神经氨酸酶抑制剂相关的神经氨酸酶置换突变和 M2 离子通道抑制剂相关的 M2 置换突变，因此可能对这两类抑制剂耐药。交叉耐药性评估治疗的临床相关性尚未确定。

免疫反应

尚未开展流毒疫苗/奥司他韦相互作用研究。在对自然获得性流感和实验流毒的研究中，采用奥司他韦治疗，不会损害在对感染的正常体液抗体反应。

遗传毒性

毒理学

遗传毒性

奥司他韦在 Ames 试验、小鼠淋巴瘤染色体畸变试验中（在有和无酶激活条件下）均未见突变性，在小鼠淋巴细胞中为阴性。在叙利亚仓鼠胚胎 (SHE) 细胞转化试验中为阴性。奥司他韦羧酸在 Ames 试验、LS178 小鼠淋巴瘤细胞试验中（在有和无酶激活条件下）均未见诱变性。在 SHE 细胞转化试验中为阴性。

生殖毒性

在一项大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠自交配前 2 周、交配期间直至妊娠第 6 天给予奥司他韦 50、250 和 1500mg/kg/天，雄性大鼠自交配前、交配期间直至交配后 2 周给药。任何剂量下对生育力、交配行为或早期胚胎发育均未见影响。试验后最高剂量下奥司他韦羧酸全身暴露量（AUC₀₋₂₄）约为人类给予最大推荐剂量后的 115 倍。

大鼠大鼠和妊娠兔于器官形成期（大鼠为妊娠第 6 至 17 天，兔为妊娠第 6 至 15 天）经给予奥司他韦（大鼠为 50、250 和 1500mg/kg/天，兔为 50、150 和 500mg/kg/天）。在大鼠中，在母体毒性剂量（1500mg/kg/天）下可见对胚胎-胎仔发育的影响，包括轻微骨畸形发生率增加，全身药物暴露量（基于奥司他韦羧酸的 AUC）为最大推荐剂量（每两天一次，每次 75mg）下暴露量的 190 倍。在兔试验中，在母体毒性剂量（≥150mg/kg/天）可见对胚胎-胎仔发育的影响，包括轻微骨畸形和变异的发生率增加，全身药物暴露量（基于奥司他韦羧酸的 AUC）为最大推荐剂量下暴露量的 8 倍。在大鼠和大鼠围产期试验中，妊娠大鼠自露孕形成期到妊娠晚期、分娩和哺乳期间给予奥司他韦 50、250、500 或 1500mg/kg/天，在母体毒性剂量下（1500mg/kg/天）可见分娩时间延长和子代存活率降低。在≤500mg/kg/天剂量下，未见对母体和子代发育的不良影响，全身药物暴露量（基于奥司他韦羧酸的 AUC）为最大推荐剂量下暴露量的 44 倍。

致毒性

在大鼠和 60 天 2 致毒性试验中，分别每天口服给予前药磷酸奥司他韦高达 400 和 500mg/kg，与对照组相比，前药及活性形式奥司他韦羧酸未见最大剂量有统计学意义的增加。基于 AUC 比较，小鼠和大鼠中前药的均最大剂量暴露量分别为临床推荐剂量下人体暴露量的 130 和 320 倍，活性物质奥司他韦羧酸暴露量的安全范围分别为 15 和 50 倍。

【贮藏】

密闭，不超过 25°C 保存。

【包装】

铝箔玻璃模制药瓶、口服用聚丙烯压旋盖，1瓶/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH15722024

【批准文号】

国药准字H20244434

【上市许可持有人】

名称：浙江高药医药科技股份有限公司
注册地址：浙江省杭州市钱塘区下沙街道银海科创中心20幢101室
电话号码：310018
邮政信箱：0511-56252018
电话和传真号码：0511-56252018
网址：www.gaozhipharm.com

【生产企业】

企业名称：山西同达药业有限公司
生产地址：山西省大同市经济技术开发区第一医药园区
邮政编码：037300
电话：0352-5354999
传真：0352-5394333