



东阳光包装印刷

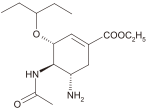
客户名称	宜昌东阳光长江药业股份有限公司		制作	周 坚
产品名称	磷酸奥司他韦颗粒 (3% (30g))说明书		校对	林春英
成品尺寸	200x340mm	对此制版是否有改动意见	有 ☐ 无 ☐	
请对此稿内内容进行确认：文字、尺寸、版式、颜色			客户签字	
版本号	AMMS900-G-00		日期	2023-09-11



磷酸奥司他韦颗粒说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

【药品名称】
通用名称：磷酸奥司他韦颗粒
商品名称：可威
英文名称：Oseltamivir Phosphate Granules
汉语拼音：Linsuan Aositawei Keli
【成份】
本品主要成份为磷酸奥司他韦。
化学名称：(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-氨基-3(1-乙丙氧基)-1-环己烯-1-羧酸乙酯磷酸盐
化学结构式：



分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄ · H₃PO₄
分子量：410.40

【性状】
本品为白色或类白色颗粒。
【适应症】
1.用于成人和2周龄及以上儿童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1岁以上人群的甲型和乙型流感的预防。
【规格】
3%（30g）。
【用法用量】
配制及使用说明：
磷酸奥司他韦可以与食物同服或分开服用。但对一些病人，进食同时服药可提高药物的耐受性。
患者需根据剂量指导服用磷酸奥司他韦颗粒，用温水完全溶解后口服。
本品开瓶后可在室温条件下保存30天，或在冷藏(2～8℃)条件下保存至少6个月。在冷藏(2～8℃)条件下保存时，使用前需先取出放置至室温，再打开瓶盖，避免结露。
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）
磷酸奥司他韦颗粒在成人和13岁以上青少年的推荐口服剂量为每次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）	对应颗粒重量
≤15 kg	30mg，每日 2 次	1.0g，每日 2 次
15.1~23 kg	45mg，每日 2 次	1.5g，每日 2 次
23.1~40 kg	60mg，每日 2 次	2.0g，每日 2 次
>40 kg	75mg，每日 2 次	2.5g，每日 2 次

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）	对应颗粒重量
3kg	9mg，每日 2 次	0.3g，每日 2 次
3.5kg	10.5mg，每日 2 次	0.35g，每日 2 次
4kg	12 mg，每日 2 次	0.4g，每日 2 次
4.5kg	13.5mg，每日 2 次	0.45g，每日 2 次
5kg	15mg，每日 2 次	0.5g，每日 2 次
5.5kg	16.5mg，每日 2 次	0.55g，每日 2 次
6kg	18mg，每日 2 次	0.6g，每日 2 次
> 6-7kg	21mg，每日 2 次	0.7g，每日 2 次
> 7-8kg	24mg，每日 2 次	0.8g，每日 2 次
> 8-9kg	27mg，每日 2 次	0.9g，每日 2 次
> 9-10kg	30mg，每日 2 次	1.0g，每日 2 次

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资料不足，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天。社区暴发，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	对应颗粒重量
≤15kg	30mg，每日 1 次	1.0g，每日 1 次
15.1~23kg	45mg，每日 1 次	1.5g，每日 1 次
23.1~40kg	60mg，每日 1 次	2.0g，每日 1 次
>40kg	75mg，每日 1 次	2.5g，每日 1 次

婴儿
对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【药代动力学】特殊人群药代动力学）。
肾功能不全成人患者
流感治疗：对肌酐清除率大于60ml/分钟的成人患者不必调整剂量。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，应在透析间期流感症状在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天给药30mg进行治疗（见【药代动力学】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/分钟的成人患者不必调整剂量。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1次。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，隔日1次。对于定期血液透析病人，如果在透析间期流感症状在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天给药30mg进行预防（见【药代动力学】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【药代动力学】）。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。

【不良反应】
1. 临床试验
安全性特征总结
奥司他韦的整体安全性特征基于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例儿童患者的数据。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的单独个例，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4）相应频率根据以下惯例分类：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100~<1/10）；偶见（≥1/1,000~<1/100）；罕见（≥1/10,000~<1/1,000）和十分罕见（<1/10,000）。

成人和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它健康成人/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，例如老年患者和患有慢性心脏病/或呼吸系统疾病的患者）。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。

即使预防研究中的给药周期更长，但接受推荐剂量本品（75mg每天1次，最长持续6周）进行预防的患者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 药物不良反应	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 ^a
胃肠道系统疾病 恶心 呕吐	10% 8%	8% 2%	十分常见 常见
各类神经系统疾病 头痛	2%	17%	十分常见
全身性疾病 疼痛	<1%	4%	常见

a 仅报告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%的不良反応以及本品治疗组比安慰剂组发生率至少高1%（n=622）的不良反応为呕吐（奥司他韦组16%，安慰剂组8%）。在家中参加暴露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応（奥司他韦组8%，未预防组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（包括怀孕后至少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%）是最常见的不良反応。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）的安全性特征与65岁以下成年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
在一项治疗流感的双盲研究中，共199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応事件比例（49.0%）低于双倍剂量受试组（59.4%）。

在一项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
在本品上市后使用期间，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之间的因果关系。

皮肤及皮下组织类疾病：超敏反应，如过敏性皮肤反应，包括皮疹、皮炎、荨麻疹、湿疹、过敏、速发过敏/类速发过敏反应和面部水肿，中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson 综合症、多形性红斑。

肝胆系统疾病：据报道，接受奥司他韦治疗的流感样疾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、或者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：糖皮质激素化

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烦躁和谵妄（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确定。在未服用本品的流感患者中，也报告了此类神经精神不良事件。

实验室指标异常
据报道，接受奥司他韦治疗的流感样疾病患者肝酶升高。

【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脑炎或脑病背景下，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，曾有烦躁和谵妄等类似神经精神病学事件的报道，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。通常为突发事件，并迅速消退。尚不清楚本品是否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病学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征兆进行密切观察，特别是对儿童和青少年。如果出现过精神神经性症状，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以外的其他疾病有效。
3.奥司他韦对2周龄以下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和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。磷酸奥司他韦对流感的预防作用仅在用药时才有。只有在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.肝功能不全患者的剂量调整请参阅特殊人群用药指导（见【药代动力学】和【用量用法】）。

8.无肾功能衰竭儿童的药物剂量的资料。
9.没有关于药物是否对患者驾驶机动车或者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反應报告没有显示药物有这方面的作用。
10.重度皮肤反应/过敏反应，本品上市后经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 综合症和多形性红斑。如果出现过敏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：
有生育力的男女患者生育力
已在大鼠中进行生育研究，在任何剂量的奥司他韦研究中，均无证据表明可对雄性或雌性生育力产生影响。

12.未使用和过期药品的处置：应减少药物排放对环境造成的影响。药品不应通过废水排放或当作家庭垃圾处理。

13.遗传性果糖不耐受：本品含有麦芽糖醇，可能导致轻度腹泻。患有罕见遗传性果糖不耐受的患者不应使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
发育中的胚胎/胎儿和母亲的风险
对大鼠和家兔进行的动物生殖研究中，没有观察到药物具有致畸性。在3 项大鼠分娩前后的研究中给予母鼠中毒剂量的奥司他韦，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约为母鼠、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在该患者人群中目前剂量方案的获益。药动学分析结果显示活性代谢物暴露量较低，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于妊娠期间暴露于本品的妇女，其中包括超过 1000 例怀孕前三个月暴露于本品的妊娠期妇女，这些数据结合动物研究结果（见【药理毒理】）表明本品对妊娠、胚胎或产后发育没有直接或间接的不良影响。应对现有安全性和获益信息、流行病毒株的致病性和妊娠妇女的基本条件进行评估，以确定妊娠妇女是否可以服用本品。

哺乳

对哺乳期大鼠，奥司他韦及其活性代谢产物可从乳汁中分泌。关于母亲服用本品的母乳喂养婴儿和奥司他韦分泌于人乳汁的资料非常有限。有限数据证明，奥司他韦及其活性代谢产物可于人乳汁中检出，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。

生产和分挽

本品在生产和分挽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【药代动力学】）。

【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活流感疫苗相互作用的评估。但由于两者之间可能存在相互作用，除非临床需要，在使用减毒活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活流感疫苗。因为磷酸奥司他韦作为抗病毒药物可能会抑制活疫苗病毒的复制。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有临床意义的相互作用。

磷酸奥司他韦被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酯酶有关的药物相互作用。奥司他韦和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，磷酸奥司他韦或者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【药代动力学】）。

与口服避孕药之间无药物相互作用的机制。

西咪替丁是细胞色素P–450同工酶的排他性非特异性抑制剂，且能够与碱性或者阳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（抗酸剂）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。但与同样由肾脏分泌且安全范围窄的药物（如氟磺丙尿、甲氨蝶呤、保泰松）合用要慎重。

与内硬舒合用，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度提高2倍。但由于活性代谢产物的安全范围很宽，与内硬舒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，表明阴离子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替普洛韦有相互作用，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产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钙）、华法林、金剛乙胺或金剛烷胺合用，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镁的抗酸药物或单剂含有碳酸钙的抗酸药物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。

在流感治疗和流感预防的Ⅲ期临床研究中，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），噻嗪类利尿剂（呋喃噻嗪），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，西咪替丁），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），类固醇激素，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或使其发生率改变。

【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】）

【药理毒理】

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。在以荧光标记的MUNANA（常规底物）为底物的神经氨酸酶活性试验中，奥司他韦对甲型H1N1、H3N2和乙型流感临床分离株的中位IC₅₀值分别为2.5nM（0.93–4.16nM，N=74）、0.96nM（0.13–7.95nM，N=774）和60nM（20–285nM，N=256）

药理作用

抗病毒活性

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，会因所用试验方法和所测试病毒不同而出现很大差异，50%和90%有效浓度（EC₅₀和EC₉₀）分别在0.0008 μ M–> 35 μ M之间和0.004 μ M–> 100 μ M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/或血凝素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于表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血凝素（HA）置换突变包括：H3N2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，会筛选出与已知的神经氨酸酶耐药置换结合的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，且可能是毒株依赖性的。

对奥司他韦耐药的甲型流感病毒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H3N2的耐药发生率分别为27%–37%和3%–18%（治疗后临床分离株分别为3/11–7/19和1/34–9/50）。病毒对奥司他韦的耐药性选择率以及这些耐药病毒的流行存在季节性和地域性差异。

在未接受奥司他韦治疗的个体中，观察到上述神经氨酸酶耐药相关的置换突变的季节性流行性流感毒株。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（“猪瘟”）几乎都对奥司他韦敏感，但流行的耐药变种的频率可随季节变化而变化。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）、D198G/N（D199G/N）、I222K/R/T/V（I223K/R/T/V）、S246N（S247N）、G248R+H266V（G249R+H267V）、H274Y（H275Y）、N294S（N295S）、Q312R+H427T（Q313R+H427T）、N325K（N325K）、R371K（R368K）
甲型流感 N2
E41G、E191F/V、D151V、I222L/V、Q226H、SASG245-248 删除、S247P、R292K、N294S
乙型流感（括号内为乙型编号）
E119A（E117A）、P141S（P139S）、G142R（G140R）、R152K（R150K）、D198E/N/Y（D197E/N/Y）、I222L/T/V（I221L/T/V）、A246D/S/T（A245D/S/T）、H274Y（H273Y）、N294S（N294S）、R371K（R374K）、G402S（G407S）
*除非另有说明，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的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，可导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相关置换突变的详尽清单，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。

目前尚未发现能导致神经氨酸酶类抑制剂（奥司他韦、扎那米韦）和M2离子通道抑制剂（金剛烷胺、金剛乙胺）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。交叉耐药表型评估的临床相关性尚未确定。

免疫反应

尚未开展流感疫苗/奥司他韦相互作用研究。在对自然获得性流感和实验流感的研究中，采用奥司他韦治疗，不会损害对感染的正常体液免疫反应。

毒理研究

遗传毒性

奥司他韦在Ames试验、人淋巴细胞染色体畸变试验中（在有和无酶激活条件下）均未见诱变性，在小鼠微核试验中为阴性，在叙利亚仓鼠胚胎（SHE）细胞转化试验中为阳性。奥司他韦羧酸在Ames试验、L5178Y/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、交配期间并直至妊娠第6天给予奥司他韦50、250和1500mg/kg/天，雄性大鼠自交配前、交配期间并直至交配后2周给药，任何剂量下对生育力、交配行为 and 早期胚胎发育均未见影响。本试验最高剂量下奥司他韦羧酸全身暴露量（AUC_{0–24h}）约为人给予最大推荐剂量后的115倍。

妊娠大鼠和妊娠免于器官形成期（大鼠为妊娠第6至17天，兔为妊娠第6至18天）经口给予奥司他韦（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–胎儿发育的影响，包括轻微骨骼畸形发生率增加，全身药物暴露量（基于奥司他韦羧酸的AUC）为人最大推荐剂量（每天两次，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–胎儿发育的影响，包括轻微骨骼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）为人最大推荐剂量下暴露量的8倍。

在大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠自器官形成期到妊娠晚期、分娩和哺乳期经口给予奥司他韦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）为人最大推荐剂量下暴露量的44倍。

致癌性

在小鼠和大鼠2年致癌性试验中，分别每天经口给予前药磷酸奥司他韦高达400和500mg/kg，与对照组相比，前药及其活性形式奥司他韦羧酸未见引起肿瘤有统计学意义的增加。基于AUC比较，小鼠和大鼠中前药下的最大日暴露量未见引起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。

【药代动力学】

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%的药物以药物前体的形式存在。活性代谢产物的血浆浓度与服用剂量成比例，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（V_{ss}）约为23升。

对白兔，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、肺泡灌洗液、鼻粘膜、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发药物间相互作用。

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，血浆浓度下降半衰期为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升/小时）超过肾小球滤过率（7.5升/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周龄至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，活性代谢物的表现清除率随着年龄的减少而降低；然而1岁以下受试者服用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（每次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岁儿童进行了小样本多剂量药代动力学研究。结果表明按体重计算，年轻患者对奥司他韦和其活性代谢产物的清除均较成人快，所以在给定 mg/kg 的剂量下，儿童的暴露量低。儿童2mg/kg的剂量以及30mg或45mg 的单位剂量，与成人75mg（约1mg/kg）剂量的奥司他韦羧酸盐暴露量相当。12岁以上儿童的奥司他韦的药代动力学与成人相似。

肾功能衰竭儿童的药物代谢资料。

老年人

给予相同剂量的磷酸奥司他韦，老年人（年龄在 65–78 岁之间）的稳态活性代谢产物的机体利用度同青年人相比高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】）。

肾功能不全患者

对不同程度的肾功能不全患者给予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肾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，成人和儿童（<18岁）免疫低下患者接受奥司他韦治疗（见【用法用量】免疫功能低下患者），活性代谢物的暴露量增加（至50%）。但是，由于活性代谢产物的安全性范围较宽，免疫低下患者无需调整剂量。

两项免疫低下患者研究的药代动力学和药效学分析表明，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。

【贮藏】密封保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装系统（含口服固体药用高密度聚乙烯瓶和口服固体药用聚丙烯瓶盖）：1瓶/盒。

【有效期】12个月

【执行标准】YBH11702023

【批准文号】国药准字H20093721

【药品上市许可持有人】

持有人名称：宜昌东阳光长江药业股份有限公司

持有人地址：湖北省宜昌宜都市滨江路38号

邮政编码：443300

医学咨询电话：4006707855

销售电话号码：0769–85370280 传真号码：0769–85370206

网 址：www.hec–changjiang.com

【生产企业】

企业名称：宜昌东阳光长江药业股份有限公司

生产地址：湖北省宜昌宜都市东阳光3号工业园

邮政编码：443300

网 址：www.hec–changjiang.com