

核准日期：2006 年 10 月 13 日
修改日期：2006 年 12 月 22 日
2007 年 4 月 19 日
2007 年 7 月 23 日
2007 年 9 月 19 日
2008 年 4 月 10 日
2009 年 3 月 2 日
2009 年 7 月 1 日
2009 年 11 月 11 日

磷酸奥司他韦胶囊说明书

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：磷酸奥司他韦胶囊

商品名称：达菲® Tamiflu®

英文名称：Oseltamivir Phosphate Capsules

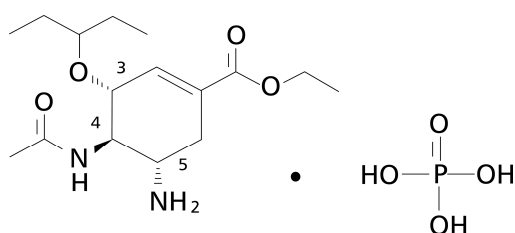
汉语拼音：Linsuan Aositawei Jiaonang

【成份】

本品主要成分为磷酸奥司他韦。

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：410.4

【性状】

本品为灰白色和浅黄色双色胶囊，内容物为白色至黄白色粉末。

【适应症】

1. 用于成人和 1 岁及 1 岁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)。

2. 用于成人和 13 岁及 13 岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防。

【规格】

75 毫克（以奥司他韦计）

【用法用量】

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。

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

磷酸奥司他韦胶囊在成人和 13 岁以上青少年的推荐口服剂量是每次 75 毫克，每日 2 次，共 5 天。

儿童

对 1 岁以上的儿童推荐按照下列体重-剂量表服用。

| 体重 | 推荐剂量（服用 5 天） |
|-----------|--------------|
| ≤15 千克 | 30 毫克，每日 2 次 |
| >15-23 千克 | 45 毫克，每日 2 次 |
| >23-40 千克 | 60 毫克，每日 2 次 |
| >40 千克 | 75 毫克，每日 2 次 |

流感的预防

磷酸奥司他韦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 75 毫克，每日 1 次，至少 7 天。同样应在密切接触后 2 天内开始用药。磷酸奥司他韦用于流感季节时预防流感的推荐剂量为 75 毫克，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。

特殊人群用药指导

肾功能不全患者

流感治疗: 对肌酐清除率大于 30 毫升/分钟的患者不必调整剂量。对肌酐清除率在 10-30 毫升/分钟者，推荐使用剂量减少为每次 75 毫克，每日一次，共 5 天。不推荐将磷酸奥司他韦用于肌酐清除率小于 10 毫升/分钟的患者和严重肾功能衰竭、需定期进行血液透析或持续

腹膜透析的患者。无肾功能衰竭儿童的用药剂量资料（见【药代动力学】和【注意事项】）。

流感预防: 对肌酐清除率大于 30 毫升/分钟的患者不必调整剂量。对肌酐清除率在 10-30 毫升/分钟的患者推荐剂量降低为磷酸奥司他韦 75 毫克隔日 1 次或每日 30 毫克。不推荐用于终末期肾功能衰竭的患者，包括慢性定期血液透析、持续腹膜透析或肌酐清除率小于 10 毫升/分钟的患者（见【药代动力学】）。

肝功能不全患者:

用于肝功能不全患者治疗和预防流感时剂量不需要调整（见【药代动力学】）。

【不良反应】

临床研究经验

成人治疗试验

在成人流感治疗的 III 期临床试验中，共有 1887 名患者参加试验，分别接受安慰剂、75 毫克磷酸奥司他韦和 150 毫克磷酸奥司他韦治疗，报告的不良事件中发生率最高的是恶心和呕吐。症状是一过性的，常在第一次服药时发生。绝大多数的情况下没有导致患者停用研究药物。在推荐剂量下，即 75 毫克，每日 2 次，有 3 例患者由于恶心中途退出试验，另有 3 名患者因为呕吐中途退出试验。

在成人 III 期临床试验中，一些不良事件的发生率在磷酸奥司他韦组比安慰剂组高。发生率 $\geq 1\%$ 的不良事件如表 1 所示。这些数据总结了健康的年轻人和高危患者（指流感并发症的发生风险高的人群，例如年老患者、患有慢性心脏病或者呼吸道疾病的患者）。无论是否与药物有关，磷酸奥司他韦组比安慰剂组发生率高的不良反应包括恶心、呕吐、支气管炎、失眠和头晕。

表 1. 奥司他韦 75 毫克、每日 2 次治疗自然获得性流感时发生率 $\geq 1\%$ 不良事件总结

| 不良事件 | 治疗流感* | | 预防流感 | |
|----------|--------------|--------------------------|---------------|---------------------------|
| | 安慰剂 N=716 | 奥司他韦 75 毫克，每日两次 N=724 | 安慰剂 N=1434 | 奥司他韦 75 毫克，每日两次 N=1480 |
| 恶心（不伴呕吐） | 48（6.7%） | 97（13.4%） | 56（3.9%） | 104（7.0%） |
| 呕吐 | 21（2.9%） | 68（9.4%） | 15（1.0%） | 31（2.1%） |
| 腹泻 | 70（9.8%） | 48（6.6%） | 38（2.6%） | 48（3.2%） |
| 支气管炎 | 15（2.1%） | 17（2.3%） | 17（1.2%） | 11（0.7%） |
| 腹痛 | 16（2.2%） | 16（2.2%） | 23（1.6%） | 30（2.0%） |
| 头晕 | 25（3.5%） | 15（2.1%） | 21（1.5%） | 24（1.6%） |

| | | | | |
|------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| 头痛 | 14 (2.0%) | 13 (1.8%) | 251 (17.5%) | 298 (20.1%) |
| 咳嗽** | 12 (1.7%) | 9 (1.2%) | 86 (6.0%) | 83 (5.6%) |
| 失眠 | 7 (0.8%) | 8 (1.1%) | 14 (1.0%) | 18 (1.2%) |
| 眩晕 | 3 (0.4%) | 7 (1.0%) | 3 (0.2%) | 4 (0.3%) |
| 乏力 | 7 (1.0%) | 7 (1.0%) | 107 (7.5%) | 117 (7.9%) |

* 包括了流感治疗试验中服用奥司他韦 75 毫克、每日 2 次的患者中所有发生率 \geq 1% 的不良事件。

总的来看，高危患者中不良反应的发生率与健康成年人的发生率相似。

流感预防的试验

总共 3434 人参加了 III 期流感预防的试验，包括青年、成人和老年人，其中 1480 人服用了推荐剂量的奥司他韦 75 毫克、每日 1 次、共 6 周。虽然服药的时间很长，但与流感治疗的试验相比不良事件的发生率相似（见表 1）。在流感预防的试验中下列不良事件的发生率在服用磷酸奥司他韦组高于安慰剂组，也高于流感治疗试验中相应的不良事件发生率：疼痛、流涕、消化不良和上呼吸道感染。但是这些不良事件在磷酸奥司他韦组和安慰剂组的相差不到 1%。老年人在服用磷酸奥司他韦和安慰剂的安全性方面与年龄较小的人群相比差别无临床意义。

儿童中的治疗试验

在奥司他韦治疗流感的 III 期临床试验中，共有 1032 名 1-12 岁患儿参加试验，包括 698 名无基础疾病的 1-12 岁患儿和 334 名有哮喘病史的 6-12 岁患儿。共有 515 名儿童接受了奥司他韦口服混悬液治疗。患儿中发生率 \geq 1% 的不良事件如表 2 所示。报告发生率最高的不良事件是呕吐，其他比较常见的不良事件是腹痛、鼻衄、耳痛和结膜炎。这些不良事件一般只出现一次，继续服药也可缓解，大多数情况下不会导致停止治疗。

表 2：奥司他韦治疗儿童自然获得流感的 III 期临床试验中发生率 \geq 1% 的不良事件

| 不良事件 | 安慰剂 N=517 | 奥司他韦，2 毫克/千克 N=515 |
|------|--------------|-----------------------|
| 呕吐 | 9.3% | 15.0% |
| 腹泻 | 10.6% | 9.5% |
| 腹痛 | 3.9% | 4.7% |
| 恶心 | 4.3% | 3.3% |
| 中耳炎 | 11.2% | 8.7% |
| 肺炎 | 3.3% | 1.9% |
| 鼻窦炎 | 2.5% | 1.7% |

| | | |
|------------|------|------|
| 支气管炎 | 2.1% | 1.6% |
| 哮喘（包括哮喘加重） | 3.7% | 3.5% |
| 鼻衄 | 2.5% | 3.1% |
| 耳部症状 | 1.2% | 1.7% |
| 鼓膜异常 | 1.2% | 1.0% |
| 皮炎 | 1.9% | 1.0% |
| 淋巴结肿大 | 1.5% | 1.0% |
| 结膜炎 | 0.4% | 1.0% |

上市后经验

皮肤和皮下组织改变：有极少病例报告出现发红（皮疹），皮炎和大疱疹。

肝脏和胆道：有极少病例报告有流感样疾病的患者出现了肝炎和肝酶升高。

精神/神经系统：使用达菲的流感患者，特别是儿童和青少年中，有惊厥和谵妄（包括如：意识水平改变，混乱，行为异常，妄想，幻觉，精神激动，焦虑，梦魇等症状）的报道。极少数情况下，这些事件会导致意外伤害。尚不清楚达菲是否为导致这些事件的原因。在未服用达菲的流感患者中也有此类神经精神病学事件的报道。

有个案报道出现了胰腺炎、血管性水肿、喉部水肿、支气管痉挛、面部水肿、嗜酸粒细胞升高、白细胞下降和血尿。

胃肠道病症：观察到极少病例在用药后出现胃肠道出血。特别是出血性大肠炎，有报道显示当感冒病程缓解或中断达菲治疗时，病症有所消退。

【禁忌】

对本品的任何成分过敏者禁用。

【注意事项】

1. 在无磷酸奥司他韦颗粒剂可用的情况下，可用达菲胶囊配制急用口服混悬剂。以下方法仅用于紧急情况，不得为了方便或在可购买到食品药品监督管理局批准上市的磷酸奥司他韦颗粒的情况下使用本方法配制混悬剂。

在无磷酸奥司他韦颗粒可用的情况下，不能吞咽胶囊的成人、青少年或儿童可通过打开胶囊将其内容物与少量（最多 1 茶匙）适宜甜味食品混和掩盖苦味的方法获取合适剂量的磷酸奥司他韦，甜味食品有如巧克力糖浆、低糖巧克力糖浆、玉米糖浆、焦糖酱以及红糖水。应在充分混和后全部混和物给病人服用。混和物配制后应立即吞服。

混和物配制指导：

对于需要 30-60 mg 剂量的病人，请按下述方法操作以保证剂量的准确性。

(1) 在一个小碗上方手持一粒达菲 75 mg 胶囊，小心打开胶囊，将其中的粉末倒入碗中。

- (2) 用刻度注射器向碗中加入 5 ml 水，搅拌约 2 分钟。
- (3) 用注射器从碗中抽取正确量的混和物。取用混和物的量根据病人体重计算，请参见下表。不必吸取未溶解的白色粉末，因为这些是非活性成分。推动注射器的活塞，将其中混和物全部注入第二个小碗中。未使用的混和物应予丢弃。

| 体重 | 推荐剂量 | 每次给予达菲混和物的量 |
|----------------|-------|-------------|
| ≤15 kg | 30 mg | 2 ml |
| >15 kg, ≤23 kg | 45 mg | 3 ml |
| >23 kg, ≤40 kg | 60 mg | 4 ml |

- (4) 推荐剂量为 30 mg、45 mg 或 60 mg，用于治疗时每天两次，连服 5 天，用于预防时每天一次。
- (5) 在第二个碗中加入少量（最多 1 茶匙）适宜甜味食品，与混和物混匀（掩盖苦味）。
- (6) 将混和物搅匀后全部给病人服用。混和物配制后应立即吞服。如果碗中有混和物剩余，用少量水冲洗后给病人喝下。

对于需要 75 mg 剂量的病人，请按下述方法操作。

- (1) 在一个小碗上方手持一粒达菲 75 mg 胶囊，小心打开胶囊，将其中的粉末倒入碗中。
- (2) 加入少量（最多 1 茶匙）适宜甜味食品，与混和物混匀（掩盖苦味）。
- (3) 将混和物搅匀后全部给病人服用。混和物配制后应立即吞服。如果碗中有混和物剩余，用少量水冲洗后给病人喝下。

每次需要服药时，请重复上述操作。

2. 自磷酸奥司他韦上市后，陆续收到流感患者使用磷酸奥司他韦治疗发生自我伤害和谵妄事件的报告，大部分报告来自日本，主要是儿科患者，但磷酸奥司他韦与这些事件的相关性还不清楚。在使用该药物治疗期间，应该对患者的自我伤害和谵妄事件等异常行为进行密切监测。

3. 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。
4. 奥司他韦对 1 岁以下儿童治疗流感的安全性和有效性尚未确定。
5. 奥司他韦对 13 岁以下儿童预防流感的安全性和有效性尚未确定。
6. 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。
7. 在免疫抑制的患者中奥司他韦治疗和预防流感的安全性和有效性尚不确定。
8. 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。

9. 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具有。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。

10. 对肌酐清除率在 10-30 毫升/分钟的患者，用于治疗 and 预防的推荐剂量应做调整。磷酸奥司他韦不推荐用于肌酐清除率小于 10 毫升/分钟的患者，和严重肾功能衰竭需定期进行血液透析和持续腹膜透析的患者（见【药代动力学】和【用量用法】）。

11. 无肾功能衰竭儿童的药物剂量的资料。

12. 没有观察到药物对患者驾驶车辆或者操纵机械的能力产生影响。但是必须考虑流感本身可能造成的影响。

13. 使用达菲的流感患者，特别是儿童和青少年中，曾有惊厥和谵妄等类似神经精神病学事件的报道。极少数情况下，这些事件会导致意外伤害。尚不清楚达菲是否为导致这些事件的原因，在未服用达菲的流感患者中也有该类事件的报道（见【不良反应】上市经验）。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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

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磷酸奥司他韦，有 2 项研究出现未断奶幼鼠的生长迟滞，产程也延长。

在对大鼠进行的生育和生殖毒性研究中，所采用奥司他韦的剂量没有对大鼠生育能力产生影响。

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%。

对于妊娠妇女服用磷酸奥司他韦治疗目前尚无足够的证据，因此不可能评价磷酸奥司他韦导致胎儿畸形或胎儿毒副反应的潜在可能性。因此只有在预期利益大于潜在危险时妊娠妇女才可服用磷酸奥司他韦。

哺乳

对哺乳期大鼠，奥司他韦和其活性代谢产物（奥司他韦羧酸盐）可从乳汁中分泌。目前尚不知奥司他韦和其活性代谢产物会不会从人乳中分泌。由动物试验数据初步推断，估算人乳中每日约有 0.01 毫克奥司他韦，0.3 毫克活性代谢产物。因此只有在对哺乳母亲的预期利益大于对婴儿的潜在危险时才可服用磷酸奥司他韦。

【儿童用药】

用药剂量参见【用法用量】。

磷酸奥司他韦对 1 岁以下儿童的安全性和有效性尚未确定。

【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（如氯磺丙尿、甲氨喋呤、保泰松）合用要慎重。

与丙磺舒合用，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，与丙磺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产物或扑热息痛的血浆浓度均没有改变。

同时服用奥司他韦（75 毫克，每日 2 次，共 4 天）和阿司匹林（单剂 900 毫克）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 150 毫克）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（苄氟噻嗪），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），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】

目前尚无药物过量的报道。估计急性药物过量最可能表现为恶心，伴随或不伴随呕吐。研究表明，给 6 位健康志愿者单剂服用高达 1000 毫克的磷酸奥司他韦后，1 位志愿者发生恶心，另一位志愿者连续 2 天发生呕吐。一盒含有 10 粒磷酸奥司他韦胶囊，奥司他韦总量为 750 毫克。

【临床试验】

对自然获得的流行性感冒的研究

成人流感的治疗

1997-1998 年冬季流感流行时在北半球进行了 III 期临床试验，患者在出现症状的 40 小时内接受磷酸奥司他韦治疗。这些试验中，97% 患者为甲型流感，3% 为乙型流感。结果显示磷酸奥司他韦能显著缩短临床上流感相关的症状和体征，病程缩短 32 小时。在确诊为流感的患者中，服用磷酸奥司他韦流感患者的疾病严重程度较服用安慰剂减轻 38%。而且磷酸奥司他韦治疗能使健康年轻人发生流感并发症并且需要抗生素治疗的几率降低约 50%，这些并发症包括支气管炎、肺炎、鼻窦炎和中耳炎。在这些 III 期临床试验中，磷酸奥司他

韦抗病毒活性的次要疗效指标也明确证实了其疗效，即能缩短排出病毒的时间和病毒滴度的曲线下面积。

一项老年人的治疗研究数据显示，磷酸奥司他韦治疗（75 毫克，每日 2 次，连用 5 天）能缩短中位疾病持续时间，与对年轻人的治疗结果相似。在另一项研究中，13 岁以上合并有慢性心脏或/和呼吸道疾病的流感患者接受磷酸奥司他韦或安慰剂治疗，结果发现两组的所有症状缓解的中位时间无明显差别。但磷酸奥司他韦治疗组发热的时间缩短了约 1 天，2 天和 4 天时排出病毒患者的比例也明显下降。磷酸奥司他韦的安全性在高危人群和普通人群之间无差别。

儿童流感的治疗

在流感在人群中流行时开展了一项双盲安慰剂对照的研究，共入组了 695 例 1 至 12 岁儿童（平均年龄 5.3 岁），均有发热（体温大于 37.8 度）加上咳嗽或流涕的症状。本试验中 69% 的流感感染为甲型流感，31% 为乙型流感。症状出现后 48 小时内给予磷酸奥司他韦治疗。与安慰剂组相比，磷酸奥司他韦治疗能使病程（定义为咳嗽和鼻充血症状缓解、体温正常和恢复正常的健康和活动）缩短 35.8 小时。服用磷酸奥司他韦的儿童出现急性中耳炎的比例较安慰剂组减少 40%。对 5 岁以上儿童的亚组分析显示，与安慰剂组相比较，磷酸奥司他韦组的中耳炎发生几率下降 56%，抗生素的使用比率下降 40%。磷酸奥司他韦组儿童恢复正常的健康和活动的时间较安慰剂组提前约 2 天。

成人和青少年的流感预防

磷酸奥司他韦预防自然获得甲型和乙型流感的作用在 3 个 III 期临床试验中得到验证。

1. 密切接触流感患者后的短期预防

对生活在同一家庭而接触流感患者的成人和青少年（大于 13 岁）进行了磷酸奥司他韦预防流感的 III 期临床试验。在生活在同一家庭的流感患者（377 例）出现症状后 2 天内，962 例流感密切接触者接受磷酸奥司他韦预防流感，每次 75 毫克，每天 1 次，共 7 天。将家庭成员中经病毒学证实为流感的密切接触人群纳入统计分析。安慰剂组接触人群中 12%（24/461）出现了临床上的流感感染，而磷酸奥司他韦组接触人群中仅 1%（2/294）出现了临床上的流感感染，即接触人群中流感的发生率显著下降了 92%。

2. 流感流行时的季节性预防

在一项双盲安慰剂对照试验中，研究对象为 18-56 岁未接种流感疫苗的健康人群，结果显示磷酸奥司他韦预防（75 毫克，每天 1 次，共 42 天）的人群 1.2%（6/520）出现了临床流感感染，而安慰剂组人群 4.8%（25/519）出现了临床流感感染。本试验中人群均无流感

密切接触。

另一项双盲安慰剂对照的试验在老年疗养院中进行，在试验期间 80%的研究对象接种过流感疫苗，在 31 个参加试验的疗养院中有 9 个出现了流感感染的病例。在这些疗养院中，磷酸奥司他韦预防（75 毫克，每天 1 次，共 42 天）的老年人群 0.4%（1/276）发生了流感，而安慰剂组的老年人群 4.4%（12/272）发病。安慰剂预防组发病的 12 例中 11 例之前接种了流感疫苗。本试验中流感继发的支气管炎、肺炎和鼻窦炎的发生率显著下降了 86%。

这些 III 期临床试验中磷酸奥司他韦也可明显降低病毒排出的时间，成功阻止病毒在家庭内传播。

高危人群的流感治疗

在老年人群（大于等于 65 岁）和合并有慢性心脏或/和呼吸道疾病的人群因流感接受磷酸奥司他韦治疗后，疾病的中位持续时间无明显缩短。但磷酸奥司他韦治疗组患者发热的时间缩短了约 1 天。

对老年流感患者，磷酸奥司他韦治疗较安慰剂能显著减少需抗生素治疗的下呼吸道并发症（主要是支气管炎）的发生率，分别为磷酸奥司他韦组 12%（29/250）和安慰剂组 19%（52/268）（ $p=0.0156$ ）。

对合并有慢性心脏或/和呼吸道疾病的流感患者，需抗生素治疗的下呼吸道并发症的发生率分别为磷酸奥司他韦组 14%（16/118）和安慰剂组 17%（22/133）（ $p=0.5976$ ）。

病毒神经氨酸酶敏感性的降低

在自然获得性流感的临床试验中，0.34%（4/1177）的成人和青少年及 4.5%（17/374）的 1-12 岁儿童中出现一过性甲型流感病毒的神经氨酸酶对奥司他韦羧酸盐的敏感性下降。在细胞培养和临床试验中均未发现乙型流感病毒的神经氨酸酶对奥司他韦羧酸盐的敏感性下降。

体外实验发现扎那米韦耐药的流感突变株和奥司他韦耐药的流感突变株有交叉耐药。临床中未发现足够的证据证实有奥司他韦耐药或交叉耐药。

目前的流感预防的临床试验中，包括流感接触后预防（7 天）和季节性预防（42 天），无证据显示应用奥司他韦会引起相关的耐药病毒株出现。

乙型流感的治疗

总体上 15%的流感患者是乙型流感病毒感染，在各个试验中所占的比例为 1-33%。在各个试验中乙型流感患者的中位疾病持续时间在各治疗组之间无显著差别。把所有试验中的乙型流感患者 504 例汇总分析，与安慰剂组相比，奥司他韦可以使所有症状的持续时间缩短

0.7 天(95%可信区间为 0.1-0.6 天, $p=0.022$), 使发热、咳嗽和流涕的持续时间缩短 1 天(95%可信区间为 0.4-1.7 天, $p<0.001$)。

【药理毒理】

药理作用

磷酸奥司他韦是其活性代谢产物的药物前体, 其活性代谢产物(奥司他韦羧酸盐)是强效的选择性的流感病毒神经氨酸酶抑制剂。神经氨酸酶是病毒表面的一种糖蛋白酶, 其活性对新形成的病毒颗粒从被感染细胞中释放和感染性病毒在人体内进一步播散至关重要。

磷酸奥司他韦的活性代谢产物能够抑制甲型和乙型流感病毒的神经氨酸酶活性。在体外对病毒神经氨酸酶活性的半数抑制浓度低至纳克水平。在体外观察到活性代谢产物抑制流感病毒生长, 在体内也观察到其抑制流感病毒的复制和致病性。

本品通过抑制病毒从被感染的细胞中释放, 从而减少了甲型或乙型流感病毒的播散。

对自然获得的和实验室性流行性感冒进行的研究显示: 应用磷酸奥司他韦并没有影响人体对感染产生正常的体液免疫反应。对灭活疫苗的抗体反应并没有受磷酸奥司他韦治疗的影响。

毒理研究

临床前研究数据表明, 根据常规安全性药理学、多次给药毒性和遗传毒性研究结果, 奥司他韦对人体没有特殊的危害。

致癌性: 三项潜在致癌性研究(分别对大鼠和小鼠进行的为期 2 年的奥司他韦研究, 一项用活性代谢物进行的为期 6 个月的转基因 Tg:AC 小鼠试验)的结果为阴性。

诱变性: 奥司他韦及其活性代谢物在标准遗传毒性试验组合中呈阴性。

对生殖力的损伤: 对大鼠进行日剂量高达 1500 mg/kg 的生殖力研究, 结果证明该剂量对雌性和雄性都没有不良影响。

致畸性: 分别对大鼠和小鼠进行了日剂量高达 1500 mg/kg 和 500 mg/kg 的畸形学研究。未发现对胚胎-胎儿发育的影响。对出生前/出生后大鼠进行研究, 发现 1500 mg/kg/天剂量组大鼠的分娩时间延长: 奥司他韦及其代谢物的人体药物暴露量与大鼠的最大无作用剂量(500 mg/kg/天)之间的安全性范围分别为 480 倍和 44 倍。大鼠和兔的胎儿药物暴露量大约为母体的 15-20%。

其他: 在哺乳大鼠中, 奥司他韦及其代谢物可分泌于乳汁。奥司他韦及其代谢物是否分泌于人类乳汁尚不清楚, 但是对动物数据进行外推, 估计其数值分别大约为 0.01 mg/天和

0.3 mg/天。用豚鼠进行“最大值法”皮肤致敏试验，发现奥司他韦具有潜在的皮肤致敏性。对诱导动物进行激发，大约有 50%的动物在用未经配方的活性成分处理后出现红斑。对兔的眼睛具有可逆的刺激性。尽管单次口服大剂量磷酸奥司他韦对成年大鼠没有影响，但是这种剂量对于七日龄幼鼠却会产生毒性，包括死亡。剂量为 657 mg/kg 或更高时可观察到这种作用。剂量为 500 mg/kg 时，包括连续慢性治疗（在出生后 7-21 天，每天给药 500 mg/kg），未观察到不良反应。

【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。

对白鼬，大鼠和兔的研究显示，药物的活性代谢产物可以到达所有流感病毒感染的部位。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。

活性代谢产物与人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：

肾功能不全患者

流感治疗: 对不同程度的肾功能不全患者给予 100 毫克磷酸奥司他韦, 每日 2 次, 服用 5 天, 结果显示活性代谢产物 (奥司他韦羧酸盐) 的暴露剂量与肾功能的降低程度成反比。对肌酐清除率大于 30 毫升/分钟的患者无需调整剂量, 对肌酐清除率在 10-30 毫升/分钟的患者推荐剂量降低为 75 毫克磷酸奥司他韦, 每日 1 次, 服用 5 天。不推荐将磷酸奥司他韦用于肌酐清除率小于 10 毫升/分钟的患者和严重肾功能衰竭需定期进行血液透析或持续腹膜透析的患者 (见【用法用量】)。

流感预防: 对肌酐清除率在 10-30 毫升/分钟的患者推荐剂量降低为 75 毫克磷酸奥司他韦, 隔日服药 1 次或每日 30 毫克。不推荐用于终末期肾功能衰竭患者, 包括长期血液透析、持续腹膜透析或肌酐清除率小于 10 毫升/分钟的患者 (见【注意事项】和【用法用量】特殊剂量指导)。

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】)。

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】)。

儿童

在 5-16 岁和 3-12 岁的儿童中进行了小样本单剂量奥司他韦的药代动力学研究, 结果表明年轻患者对奥司他韦和其活性代谢产物 (奥司他韦羧酸盐) 的清除均较成人快, 所以按体重计算, 相同的剂量下儿童的利用度低。儿童 2 毫克/千克的剂量与成人 75 毫克胶囊 (约 1 毫克/千克) 剂量的利用度相当。12 岁以上儿童的奥司他韦的药代动力学与成人相似。

无肾功能衰竭儿童的药物代谢资料。

【贮藏】

本品应贮存于 25℃ 以下, 超过包装上注明的有效期 (EXP) 后请勿服用。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

铝塑包装

10 粒/盒

【有效期】

84 个月

【执行标准】

JX20040215

【批准文号】

进口药品注册证号：H20090377

分装批准文号：国药准字 J20090076

【生产企业】

企业名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址：Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生 产 厂：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地 址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

分装企业：上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：(021)28922888

传真号码：(021)50801800