

核准日期：2021 年 04 月 27 日

修改日期：2021 年 08 月 12 日

2022 年 07 月 27 日

2023 年 03 月 21 日

玛巴洛沙韦片说明书

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：玛巴洛沙韦片

商品名称：速福达® Xofluza®

英文名称：Baloxavir Marboxil Tablets

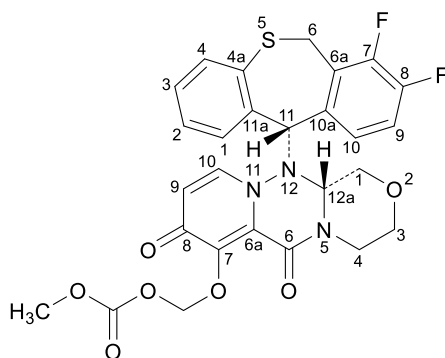
汉语拼音：Mabaluoshawei Pian

【成份】

本品主要成份是玛巴洛沙韦。

化学名称：[[[(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[*b,e*]硫杂草-11-基]-3,4,6,8,12,12a-六氢-6,8-二氧化-1*H*-[1,4]噁嗪并[3,4-*c*]吡啶并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基]氧基]甲基碳酸甲酯

化学结构式：



分子式：C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S

分子量：571.55

【性状】

本品为白色至浅黄色的椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色至浅黄色。

玛巴洛沙韦片 20mg：一面凹刻有“ 772”字样，另一面凹刻有“20”字样。

玛巴洛沙韦片 40mg：一面凹刻有“BXM40”字样。

【适应症】

本品适用于既往健康的成人和 5 岁及以上儿童单纯性甲型和乙型流感患者，或存在流感相关并发症高风险的成人和 12 岁及以上儿童流感患者。

【规格】

(1) 20mg; (2) 40mg

【用法用量】

在症状出现后 48 小时内单次服用本品，可与或不与食物同服（参见【临床药理】）。应避免本品与乳制品、钙强化饮料、含高价阳离子的泻药、抗酸药或口服补充剂（如，钙、铁、镁、硒或锌）同时服用。

本品适用于成人、青少年和儿童（≥5 岁），基于体重的给药方案如表 1 所示：

表 1. 基于体重的给药方案（≥20kg）

患者体重 (kg)	推荐单次口服剂量
≥20kg 至 <80 kg	40 mg
≥80 kg	80 mg

剂量调整： 不建议降低本品的剂量。

肾功能损害

尚未在肾功能损害患者中研究本品的安全性与有效性。在肌酐清除率（CrCl）≥50 mL/min 的患者中，群体药代动力学分析未发现肾功能对巴洛沙韦的药代动力学产生有临床意义的影响。尚未评价重度肾损害对玛巴洛沙韦或其活性代谢物巴洛沙韦的药代动力学的影响。

肝功能损害

无需调整轻度（Child-Pugh A 级）至中度（Child-Pugh B 级）肝功能损害患者的用药剂量（参见【临床药理】）。尚未在重度肝功能损害患者中对本品进行研究。

【不良反应】

临床试验

本品的总体安全性特征基于 19 项临床试验中 2598 例接受本品治疗的受试者的数据。其中成人和青少年受试者 2272 例，儿科受试者（<12 岁）326 例。

流感的治疗

安全性特征基于在成人和青少年患者中开展的 3 项安慰剂对照临床研究的合并数据（研究 1518T0821、1601T0831 和 1602T0832），这 3 项研究中共 1640 例患者接受本品治疗。这些患者包括既往健康的成人和青少年，以及发生流感相关并发症风险较高的患者，例如老年患者和慢性心脏病或呼吸系统疾病患者。1334 例患者（81.3%）为 ≥18 岁

至≤64岁成人，209例患者（12.7%）为≥65岁成人，97例患者（5.9%）为青少年（≥12岁至<18岁）。其中，1440名患者接受40 mg和80 mg剂量的本品，各100名患者接受10 mg或20 mg剂量。高危患者与既往健康成人和青少年的安全性特征类似。

表2列出了在3项临床试验中，接受本品治疗的成人和青少年受试者中发生率至少为1%的不良事件（不考虑因果关系）。

表2. 急性无并发症流感3项临床研究中，接受本品治疗的成人和青少年受试者中发生率至少为1%的不良事件

不良事件	本品 (N=1,440)	安慰剂 (N = 1,136)
腹泻	3%	4%
支气管炎	3%	4%
恶心	2%	3%
鼻窦炎	2%	3%
头痛	1%	1%

基于一项活性对照、双盲研究(CP40563)，在该研究中，共有115例患者接受了推荐剂量的本品，研究结果显示未在1至<12岁的儿童中发现药物不良反应。

上市后经验

在本品上市后使用期间，发现以下不良反应。由于这些反应是自愿报告，其来源的人群大小未知，所以无法可靠估计其发生率或确定其与本品暴露之间的因果关系。

全身：面部、眼睑或舌头肿胀、发音困难、血管性水肿、速发过敏反应、速发过敏反应性休克、类速发过敏反应。

皮肤及皮下组织类疾病：皮疹、荨麻疹、多形性红斑。

胃肠道系统疾病：呕吐、血性腹泻、黑粪症、结肠炎。

精神病：谵妄、行为异常和幻觉。

【禁忌】

本品禁用于已知对本品或任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

超敏反应

在本品的上市后用药经验中报告了速发过敏反应、荨麻疹和血管性水肿病例。如果发生或疑似发生类似过敏的反应，应给予适当的治疗。本品禁用于已知对本品发生超敏反应的患者（参见【不良反应】和【禁忌】）。

细菌性感染的风险

没有证据表明本品对除流感病毒以外其他病原体引起的疾病有效。严重细菌性感染可能以流感样症状起病，与流感并存或作为流感并发症出现。没有证据表明，本品可防止发生此类并发症。处方医师应警惕潜在的继发性细菌性感染，并在合适时给予治疗。

对驾驶和机械操作能力的影响

尚未开展对驾驶和机械操作能力影响的研究。

其他

流感病毒会随着时间发生变化，诸如病毒类型或亚型、出现耐药性或病毒毒力变化等因素可能削弱抗病毒药物的临床获益。在决定是否使用本品时，应考虑有关流行的流感病毒株药敏性的可用信息。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力

动物研究中未观察到本品对生育力有影响（参见【药理毒理】）。

妊娠期用药

尚未在妊娠女性中进行充分且对照良好的临床研究。本品对妊娠女性的潜在风险尚未可知。妊娠期内应避免使用本品，除非潜在获益大于对胎儿的潜在风险。

在动物繁殖研究中，玛巴洛沙韦口服给药的暴露量约为最大推荐人体剂量（MRHD）下巴洛沙韦全身暴露量的 5 倍（大鼠）和 7 倍（家兔）时，大鼠或家兔中未观察到对发育的不良影响。给予妊娠家兔高剂量水平本品，引发母体毒性，导致家兔流产，轻微骨骼异常发生率增加，但无致畸性。在大鼠中未见此类效应（参见【药理毒理】）。

生产和分娩

目前尚未确立本品在生产与分娩时的用药安全性。

哺乳期用药

尚不清楚本品及其活性代谢物巴洛沙韦是否会分泌至人乳汁中。进行 1 mg/kg 用药时，本品或其代谢物分泌至哺乳期大鼠乳汁中。

因此，应在考虑了本品对哺乳母亲的潜在获益以及对婴儿的潜在风险后，做出停止哺乳或启动本品治疗的决定。

【儿童用药】

目前尚无 12 岁以下中国儿童使用本品的数据。已在 12 岁及以上、体重至少为 40 kg 的儿童患者中确定了用本品治疗急性单纯性流感的安全性和有效性（参见【临床试验】）；在境外进行的临床试验中，5 至 < 12 岁儿童中的安全性和有效性结果与在成人中观察到的结果一致。对于 ≥ 20 kg 的患者，用法用量参见【用法用量】。

【老年用药】

已有本品治疗年龄 ≥ 65 岁且体重至少为 40 kg 的老年流感患者的安全性和有效性。参见【用法用量】【临床药理】【临床试验】和【药理毒理】。

【药物相互作用】

预期本品或其活性代谢物巴洛沙韦与细胞色素 P450（CYP 酶）底物、抑制剂或诱导剂，UDP-葡萄糖醛酸基转移酶（UGT）酶抑制剂、或肠道、肾脏或肝脏转运剂之间无临床显著药物-药物相互作用。

其他药物对本品或其活性代谢物巴洛沙韦的影响

含多价阳离子制剂可降低巴洛沙韦的血浆浓度。本品不应与含多价阳离子泻药或抗酸药、或含有铁、锌、硒、钙、镁的口服补充剂一起使用。

伊曲康唑是一种 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂, 可使巴洛沙韦的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别增加 1.33 倍和 1.23 倍。这些增幅被认为无临床意义。

丙磺舒, 一种 UGT 酶抑制剂, 使巴洛沙韦的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别降低 21% 和 25%。这些降幅被认为无临床意义。

本品或其活性代谢物巴洛沙韦对其他药物的影响

体外研究中, 在临床相关浓度水平下, 本品或其活性代谢物巴洛沙韦并不会对以下任何 CYP 或 UGT 家族同工酶产生抑制作用: CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 和 UGT2B15 同工酶。体外研究中, 在临床相关浓度水平下, 本品和巴洛沙韦并不会对 CYP1A2、CYP2B6、和 CYP3A4 产生显著诱导作用。体外转运体研究中, 在临床相关浓度水平下, 本品和巴洛沙韦均抑制外排转运蛋白 (P-gp)。巴洛沙韦而非本品抑制 BCRP。

体外转运体研究表明, 巴洛沙韦对转运体的抑制效力较弱, 预期巴洛沙韦在体内对 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、或 MATE2K 等转运体无明显的抑制作用, 因此预期巴洛沙韦和作为这些转运体底物的药物之间无相关药代动力学相互作用。

40 mg 本品单次给药并不会对咪达唑仑 (一种 CYP3A4 底物) 的药代动力学产生影响, 表明本品或巴洛沙韦预期并不会影响以 CYP3A4 作为底物的合并用药的药代动力学。

80 mg 本品单次给药并不会对地高辛 (一种 P-gp 底物) 的药代动力学产生影响, 表明本品或巴洛沙韦预期并不会影响以 P-gp 作为底物的合并用药的药代动力学。

80 mg 本品单次给药使瑞舒伐他汀 (一种 BCRP 底物) 的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别下降 18% 和 17%。这些降幅被认为并不具有临床意义, 表明本品或巴洛沙韦预期并不会对以 BCRP 作为底物的合并用药的药代动力学产生影响。

与疫苗的相互作用

尚未评价本品与鼻内流感减毒活疫苗 (LAIV) 同时使用的情况。同时使用抗病毒药物可能会抑制 LAIV 的病毒复制, 从而降低 LAIV 疫苗接种的有效性。尚未评价流感灭活疫苗与本品之间的相互作用。

【药物过量】

临床经验

本品用药过量报告来自本品的临床试验和上市后经验。在报告药物过量的大多数病例中, 未报告不良事件。由于与不良事件相关的过量用药病例数目有限, 不足以确定过量用药可能引起的症状。

管理

无已知的本品特效解毒剂。若发生用药过量事件, 应基于患者的体征和症状启动标准支持性医疗护理。

由于血清蛋白结合率较高，透析不可能大量去除巴洛沙韦。

【临床药理】

口服给药后，主要通过芳基乙酰胺脱乙酰酶作用，在胃肠道、肠上皮细胞和肝脏中本品大量转化为其活性代谢物巴洛沙韦。本品血浆浓度极低或低于定量检测限（< 0.100 ng/mL）。

日本健康成人受试者在空腹和进食状态下单次口服 40mg 本品后的巴洛沙韦药代动力学参数总结参见表 3。高加索健康成人受试者在空腹状态下单次口服 80mg 本品后的巴洛沙韦药代动力学参数总结参见表 4。中国健康成人受试者在空腹状态下单次口服 40mg 或 80mg 本品后（不基于体重给药）的巴洛沙韦药代动力学参数总结参见表 5。

表 3. 日本健康成人受试者在空腹和进食状态下单次口服 40mg 本品后的巴洛沙韦药代动力学参数

参数	几何均值 (CV%)	
	空腹	进食
N	14	14
C _{max} (ng/mL)	130 (24.1)	67.6 (40.0)
T _{max} ^a (hr)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (0.50, 5.00)
AUC _{0-last} (ng · hr/mL)	6932 (19.2)	4406 (38.8)
AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	7086 (19.6)	4540 (39.1)
t _{1/2,z} (hr)	93.9 (21.6)	97.5 (22.8)
CL/F (L/hr)	4.78 (19.6)	7.45 (39.1)
V _z /F (L)	647 (19.1)	1050 (35.6)

^a 中位值（最小值、最大值）

表 4. 高加索健康成人受试者在空腹状态下单次口服 80mg 本品后的巴洛沙韦药代动力学参数（研究 1612T081C）

参数	几何均值 (CV%)
N	12
C _{max} (ng/mL)	145 (25.4)
AUC _{0-last} (ng · hr/mL)	6305 (21.2)
AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	6551 (22.5)
t _{1/2,z} (hr)	79.1 (22.4)
CL/F (L/hr)	10.3 (22.5)

表 5. 中国健康成人受试者在空腹状态下单次口服 40mg 或 80mg 本品后（不基于体重给药）的巴洛沙韦药代动力学参数总结

参数	40mg	80 mg
N	16	16
C _{max} (ng/mL)	108 (24.2)	207 (38.3)
T _{max} (hr) ^a	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 5.00)
AUC _{0-last} (ng · hr/mL)	6442 (24.3)	9218 (29.2)
AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	6955 (25.5)	9643 (29.4)

AUC _{0-t} (ng · hr/mL)	6442 (24.3)	9218 (29.2)
t _{1/2} (hr)	99.7 (18.0)	88.9 (17.1)
CL/F (L/hr)	4.87 (25.5)	7.02 (29.4)

采用非房室分析推导参数。

数值以几何平均值（几何 CV%）表示

^a 中位值（最小值-最大值）。

研究结果表明，中国受试者的总体 PK 特征与之前在 I 期研究中亚裔健康受试者以及关键 III 期研究（T0831 和 T0832）中亚裔患者观察到的结果相似。

吸收

单次口服 80mg 本品后，巴洛沙韦的血浆浓度达峰时间（T_{max}）约为空腹服药后 4 小时。尚未确定本品的绝对生物利用度。

食物效应

健康志愿者空腹和餐后（约 400~500 kcal，其中 150 kcal 来自脂肪）接受本品给药的食物效应研究表明进食状态下巴洛沙韦的 C_{max} 和 AUC 分别下降 48%和 36%。在进食状态下 T_{max} 未发生变化。在流感患者的临床研究中，本品与或不与食物同服，没有观察到临床相关的疗效差异。

分布

在体外研究中，巴洛沙韦与人血清蛋白（主要为白蛋白）的结合率为 92.9%至 93.9%。单次口服 80mg 本品后，高加索患者中的巴洛沙韦表观分布容积约为 1180 升，日本受试者中为 647 升。

代谢

体外研究表明胃肠道、肠上皮和肝脏中本品至巴洛沙韦的转化主要基于芳基乙酰胺脱乙酰酶进行，而巴洛沙韦主要通过 UGT1A3 代谢，CYP3A4 的作用较小。

在人体质量平衡研究中，单次口服 40mg [¹⁴C]标记本品后，巴洛沙韦占总放射性血浆 AUC 的 82.2%。也在血浆中检出巴洛沙韦葡糖苷酸（总放射性血浆 AUC 的 16.4%）和（12aR、5R、11S）巴洛沙韦亚砷（总放射性血浆 AUC 的 1.5%），确认本品通过酯水解进行体内代谢以形成巴洛沙韦，巴洛沙韦随后代谢形成亚砷和一种葡糖苷酸。

排泄

本品和巴洛沙韦在人体中主要通过粪便途径排泄。单次口服 40mg [¹⁴C]标记的本品后，粪便中排泄的总放射性物质占总给药放射性剂量的 80.1%，尿液中排泄 14.7%。经尿液排泄的巴洛沙韦量为总给药剂量的 3.3%。

清除

本品单次口服给药后，高加索患者中巴洛沙韦的表观终末消除半衰期（t_{1/2,z}）为 79.1 小时，日本受试者中为 93.9 小时，参见表 3 和表 4。

线性/非线性

空腹状态下单次口服本品后，在 6mg 至 80mg 剂量范围内显示出线性药代动力学特征。

特殊人群药代动力学

体重

群体药代动力学分析表明体重是一个显著协变量，随着体重增加，巴洛沙韦暴露量下降，因此，成人和儿童患者均应根据体重调整剂量。成人和青少年中，体重 40 kg 至 < 80 kg 患者的剂量为 40 mg，体重 \geq 80 kg 患者为 80 mg。在 5 至 < 12 岁儿童中，体重 \geq 20 kg 的剂量为 40 mg。当按推荐的基于体重的方案给药时，在各体重组之间未观察到暴露量存在有临床意义的差异。

性别

群体药代动力学分析显示性别对巴洛沙韦药代动力学无影响，无需根据性别进行剂量调整。

人种

基于群体药代动力学分析，除体重之外，人种是巴洛沙韦表观清除率 CL/F 的显著协变量，非亚裔中巴洛沙韦暴露量比亚裔中暴露量降低约 35%。当按推荐剂量给药时，这项差异无临床意义，故无需基于人种进行剂量调整。

年龄

一项利用 1-64 岁受试者临床试验中的血浆巴洛沙韦浓度进行的群体药代动力学分析表明，对于巴洛沙韦药代动力学，年龄不是具有临床意义的协变量。

儿童人群

在 1 至 < 12 岁患儿中收集的巴洛沙韦药代动力学数据表明，体重调整后的给药方案（体重 < 20 kg 时，2 mg/kg； \geq 20 kg 时，40 mg）与成人和青少年 40 mg 剂量的巴洛沙韦药物暴露水平相似。

尚未确定本品在 < 1 岁患儿中的药代动力学。

老年人群

采集的 \geq 65 岁患者的药代动力学数据显示与年龄 \geq 12 岁至 64 岁患者的巴洛沙韦药物暴露量类似。

肾功能损害

尚未在肾功能损害患者中研究本品的安全性与有效性。在肌酐清除率 (CrCl) \geq 50 mL/min 的患者中，群体药代动力学分析未发现肾功能对巴洛沙韦的药代动力学产生有临床意义的影响。尚未评价重度肾损害对玛巴洛沙韦或其活性代谢物巴洛沙韦的药代动力学的影

响。

透析不可能大量去除巴洛沙韦。

肝功能损伤

中度肝损害（Child-Pugh B 级）患者相较健康对照受试者的巴洛沙韦 C_{max} 和 AUC 几何均值比（90%置信区间）分别为 0.80（0.50 - 1.28）和 1.12（0.78 - 1.61）。由于中度肝损害（Child-Pugh B 级）患者对比正常肝功能健康对照受试者的巴洛沙韦药代动力学特征无临床显著性差异，因此轻度或中度肝损害患者无需进行剂量调整

尚未评价重度肝损害患者的药代动力学特征。

免疫应答

尚未开展流感疫苗与本品的相互作用研究。在天然获得性和实验性流感研究中，本品治疗未损害感染后正常的体液抗体应答。

【临床试验】

流感的治疗

既往健康的成人和青少年患者

研究 1601T0831

研究 1601T0831 是一项随机、双盲、多中心、安慰剂和活性对照研究，本研究旨在既往健康成人和青少年（年龄 ≥ 12 岁至 ≤ 64 岁）流感患者中评价本品单次口服给药对比安慰剂或奥司他韦的有效性和安全性。

在 2016-2017 年北半球流感季节，共有 1436 名患者被随机分配并接受治疗。患者基于体重（分别 < 80 kg 或 ≥ 80 kg）随机接受 40 mg 或 80 mg 本品治疗，奥司他韦 75 mg 每日两次持续 5 天治疗（若年龄 ≥ 20 岁）或安慰剂治疗。本研究中的主要的流感病毒株为甲型流感病毒 H3 亚型（84.8%至 88.1%），其次是乙型（8.3%至 9.0%）和甲型 H1N1pdm 亚型（0.5%至 3.0%）。主要有效性终点为至症状（咳嗽、咽痛、头痛、鼻塞、发热或寒战、肌肉或关节痛及疲乏）缓解时间。观察到本品对比安慰剂的主要终点具有统计学意义和临床意义的改善，参见表 6。

表 6. 既往健康的流感患者中的至症状缓解时间（本品与安慰剂比较）

至症状缓解时间（中位值[小时]）			
本品 40/80 mg (95% CI) N=455	安慰剂 (95% CI) N=230	本品和安慰剂之间的差异 (差异的 95%CI)	P 值
53.7 (49.5, 58.5)	80.2 (72.6, 87.1)	-26.5 (-35.8, -17.8)	< 0.0001

CI: 置信区间

本品治疗组与奥司他韦治疗组相比，至症状缓解时间无统计学差异（分别为 53.5 h vs 53.8 h），参见表 7。

表 7. 既往健康流感患者 (≥ 20 岁) 至症状缓解时间 (本品与奥司他韦比较)

至症状缓解时间 (中位值[小时])			
本品 40/80 mg (95% CI) N=375	奥司他韦 (95% CI) N=377	本品与奥司他韦的差异 (差异的 95% CI)	P 值
53.5 (48.0, 58.5)	53.8 (50.2, 56.4)	-0.3 (-6.6, 6.6)	0.7560

CI: 置信区间

次要终点包括退热时间和基于培养评估的至病毒排毒停止时间 (通过病毒滴度测定)

退热

在研究药物给药后, 与安慰剂组相比, 本品治疗组的发热消退更快。接受本品治疗的患者中的退热中位时间为 24.5 小时 (95% CI: 22.6, 26.6), 而接受安慰剂的患者中为 42.0 小时 (95% CI: 37.4, 44.6)。观察到本品治疗组对比奥司他韦组的发热持续时间无差异。

抗病毒活性

接受本品治疗的患者显示出病毒滴度迅速降低。本品治疗组至病毒排毒停止的中位时间 (通过病毒滴度测定) 为 24.0 小时 (95% CI: 24.0, 48.0), 而奥司他韦治疗组为 72.0 小时 (95% CI: 72.0, 96.0), 安慰剂组为 96.0 小时 (95% CI: 96.0, 96.0)。

青少年患者

该研究为既往健康的 12 岁及以上、体重至少为 40 kg 的青少年患者本品的安全性和有效性提供了支持。在该项 III 期试验中, 117 例 12~17 岁的青少年被随机分组并接受本品 (N=76) 或安慰剂 (N=41) 治疗。发生流感的 12~17 岁青少年中, 本品 (N=63) 或安慰剂 (N=27) 组的至症状缓解的中位时间分别为 54.1 小时 (95% CI: 43.5, 80.7) 和 92.7 小时 (95% CI: 64.1, 118.0), 与总试验人群中观察到的结果具有可比性。青少年中报告的不良事件与成人中报告的不良事件相似。

研究 1518T0821

该项 II 期研究旨在既往健康成人 (年龄 ≥ 20 岁至 ≤ 64 岁) 流感患者中评价本品单次口服给药对比安慰剂的有效性和安全性。在 2015-2016 年北半球流感季, 日本共 400 例患者被随机分配至本品 3 个剂量 (10、20 或 40 mg) 组或安慰剂组接受治疗。主要流感病毒株为甲型 H1N1pdm 亚型 (61%至 71%), 其次为乙型 (21%至 24%) 和甲型 H3N2 亚型 (5%至 13%)。

与安慰剂组相比, 所有剂量组至症状缓解的中位时间显著较短 ($p < 0.05$)。40 mg 剂量组至症状缓解的中位时间为 49.5 小时 (95% CI: 44.5, 64.4), 而安慰剂组为 77.7 小时 (95% CI: 67.6, 88.7)。

退热

与安慰剂组相比, 所有剂量组退热的中位时间显著降低。40 mg 剂量组的中位时间为 28.9 小时 (95% CI: 24.5, 34.7), 而安慰剂组为 45.3 小时 (95% CI: 35.6, 54.0)。病

毒终点结果与研究 1601T0831 一致。

高风险患者

研究 1602T0832

研究 1602T0832 是一项随机、双盲、多中心、安慰剂和活性对照研究，该研究旨在流感并发症高风险（例如，哮喘或慢性肺病、内分泌疾病、心脏病、年龄 ≥ 65 岁、代谢性疾病、病态性肥胖）的成人和青少年（年龄 ≥ 12 岁）流感患者中评价本品单次口服给药对比安慰剂或奥司他韦的有效性和安全性。

将共 2184 例患者随机分组接受单次口服 40 mg 或 80 mg 本品（根据体重 40kg 至 <80 kg 或 ≥ 80 kg）、每天两次奥司他韦 75 mg 共 5 天或安慰剂治疗。本研究中的主要流感病毒为甲型 H3 亚型（46.9%至 48.8%）和乙型（38.3%至 43.5%）。主要有效性终点为至流感症状（咳嗽、咽痛、头痛、鼻塞、发热或寒战、肌肉或关节痛及疲乏）改善时间。观察到本品对比安慰剂的主要终点具有统计学意义的改善，参见表 8。

表 8. 至流感症状改善时间（本品与安慰剂比较）

至流感症状改善时间（中位值[小时]）			
本品 40/80 mg (95% CI) N=385	安慰剂 (95% CI) N=385	本品与安慰剂的差异 (差异的 95% CI)	P 值
73.2 (67.5, 85.1)	102.3 (92.7, 113.1)	-29.1 (-42.8, -14.6)	< 0.0001

本品治疗组与奥司他韦治疗组相比，至流感症状改善时间无统计学差异（分别为 73.2 h vs 81.0 h），参见表 9。

表 9. 至流感症状改善时间（本品与奥司他韦比较）

至流感症状改善时间（中位值[小时]）			
本品 40/80 mg (95% CI) N=385	奥司他韦 (95% CI) N=388	本品与奥司他韦的差 异 (差异的 95% CI)	P 值
73.2 (67.5, 85.1)	81.0 (69.4, 91.5)	-7.7 (-22.7, 7.9)	0.8347

病毒亚型

对于甲型 H3 亚型病毒感染患者（主要病毒株），本品治疗组至流感症状改善中位时间短于安慰剂组，但与奥司他韦治疗组相比并非如此（参见表 10）。在乙型病毒感染患者亚组中，本品治疗组至流感症状改善中位时间短于安慰剂组和奥司他韦治疗组。

表 10. 按流感病毒亚型列出的至症状改善时间

中位症状改善时间（小时）[95%CI]			
病毒	本品	安慰剂	奥司他韦
甲型 H3 亚型	75.4 [62.4, 91.6]	100.4 [88.4, 113.4]	68.2 [53.9, 81.0]

	N= 180	N= 185	N= 190
乙型	74.6 [67.4, 90.2] N= 166	100.6 [82.8, 115.8] N= 167	101.6 [90.5, 114.9] N= 148

退热

研究药物给药后，本品治疗组中发热的患者比例减少速度比安慰剂组更快。本品治疗组的退热中位时间为 30.8 小时（95% CI: 28.2, 35.4），而安慰剂组为 50.7 小时（95% CI: 44.6, 58.8）。观察到本品治疗组与奥司他韦治疗组之间无明显差异。

流感相关并发症的发生率

本品治疗组流感相关并发症（死亡、住院、鼻窦炎、中耳炎、支气管炎、和/或肺炎）的总发生率为 2.8%（11/388 例患者），而安慰剂组为 10.4%（40/386 例患者），奥司他韦治疗组为 4.6%（18/389 例患者）。本品治疗组的流感相关并发症发生率低于安慰剂组主要是由于支气管炎（分别为 1.8%和 6.0%）和鼻窦炎（分别为 0.3%和 2.1%）发生率更低所致。

本品治疗组需要系统性抗生素用于流感继发感染治疗的患者比例（3.4%）低于安慰剂组（7.5%），且这 2 组之间的差异具有统计学意义（ $p = 0.0112$ ）。本品治疗组需要接受系统性抗生素治疗的患者比例与奥司他韦治疗组患者比例（3.9%）相当。

抗病毒活性

本品治疗组流感并发症高危患者显示病毒滴度快速下降，至病毒排毒停止时间显著缩短。本品治疗组至病毒排毒停止的中位时间（通过病毒滴度测定）为 48 小时，而安慰剂组和奥司他韦组为 96 小时。

青少年患者

该试验为 12 岁及以上、体重至少为 40 kg 的青少年患者提供了本品的安全性和有效性的支持，其中，有 38 例 12~17 岁的青少年被随机分组并接受本品（N=21）或安慰剂（N=17）治疗。在数量有限的发生流感的 12~17 岁青少年受试者中，接受本品（188.3 小时（95% CI: 52.8, NE））或安慰剂（191.5 小时（95% CI: 44.8, 223.9））治疗的患者（分别为 N=13 和 N=12）的至流感症状改善的中位时间相似。青少年中报告的不良事件与成人中报告的不良事件相似。

≥ 65 岁老年患者

该研究中 209 例（29%）受试者的年龄为 65 岁及以上。本品组（N=112）中 65 岁及以上的受试者中至流感症状改善的中位时间为 70.0 小时（95% CI: 62.4, 85.3），安慰剂组（N=102）的中位时间为 87.8 小时（95% CI: 69.6, 102.1）。在此人群中观察到的安全性特征与总试验人群中报告的情况相似，恶心除外，老年受试者中恶心报告率为 6%，而 18~64 岁的受试者中报告率为 1%。

儿童患者

研究 CP40563

Ministone-2 (CP40563) 是一项随机、双盲、多中心、活性对照研究，旨在评价单次口服本品与奥司他韦相比在既往健康的流感样症状儿童患者（1 至 < 12 岁）中的安全性、有效性和药代动力学。

共有 173 例患者以 2:1 的比例随机单次口服基于体重的本品（体重 < 20 kg 的患者为 2 mg/kg，体重 ≥ 20 kg 的患者为 40 mg）或奥司他韦（基于体重的剂量），持续 5 天。存在促发并发症的宿主因素的患者（14%（25/173））被纳入研究。本研究中的主要流感病毒株为 A/H3 亚型。主要终点是比较本品单次给药与奥司他韦每日两次给药 5 天的安全性。次要终点是基于流感体征和症状（咳嗽和鼻部症状、至恢复正常健康和活动的时间以及发热持续时间）缓解时间在内的疗效终点，以比较本品与奥司他韦的有效性。

两个治疗组间至流感体征和症状缓解的时间相当，见表 11。

表 11. 流感体征和症状缓解的时间

至症状缓解时间（中位值[小时]）	
玛巴洛沙韦 （95% CI） N=80	奥司他韦 （95% CI） N=43
138.1 (116.6, 163.2)	150.0 (115.0, 165.7)

本品组（41.2 小时 [95% CI：24.5, 45.7]）和奥司他韦组（46.8 小时 [95% CI：30.0, 53.5]）的中位发热持续时间相当。

抗病毒活性

接受本品治疗的患者显示病毒滴度快速降低。在本品组中，通过病毒滴度测定的至病毒脱落停止的中位时间为 24.2 小时 (95%CI：23.5, 24.6, N = 67)，在奥司他韦组中为 75.8 小时 (95%CI：68.9, 97.8, N = 37)。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

玛巴洛沙韦是一种前药，通过水解转化为活性代谢产物巴洛沙韦，发挥抗流感病毒活性。巴洛沙韦抑制聚合酶酸性（PA）蛋白（病毒基因转录所需 RNA 聚合酶复合物中的一种流感病毒特异性酶）的核酸内切酶活性，从而抑制流感病毒复制。在一项 PA 核酸内切酶试验中，巴洛沙韦对甲型流感病毒的 50%抑制浓度（IC₅₀）为 1.4 至 3.1 nM（n=4），对乙型

流感病毒为 4.5 至 8.9 nM (n=3)。对巴洛沙韦敏感性下降的病毒在 PA 蛋白上发生了氨基酸置换。

抗病毒活性

在 MDCK 细胞空斑减少试验中，确定了巴洛沙韦抗甲型和乙型流感病毒实验室病毒株和临床分离株的抗病毒活性。巴洛沙韦对甲型 H1N1、甲型 H3N2 和乙型流感病毒的中位 50%有效浓度 (EC₅₀) 分别为 0.73 nM (n=31; 范围: 0.20–1.85 nM)、0.83 nM (n = 33; 范围: 0.35–2.63 nM) 和 5.97 nM (n=30; 范围: 2.67–14.23 M)。在 MDCK 细胞病毒滴度下降试验中，巴洛沙韦对甲型 H1N1 及甲型 H3N2 流感病毒、甲型 H5N1 及甲型 H7N9 禽流感病毒、乙型流感病毒的 90%有效浓度 (EC₉₀) 范围分别为 0.46 至 0.98nM、0.80 至 3.16nM、2.21 至 6.48 nM。细胞培养物中的抗病毒活性与人体临床治疗反应之间的相关性尚未确定。

耐药性

细胞培养：在持续增加巴洛沙韦浓度的情况下，通过对细胞培养中病毒连续传代，选择出对巴洛沙韦药敏性降低的甲型流感病毒分离株。在病毒 RNA 聚合酶复合物的 PA 蛋白中发生的氨基酸置换 I38T (A/H1N1 和 A/H3N2) 和 E199G (A/H3N2) 导致甲型流感病毒对巴洛沙韦的敏感性降低。

临床试验：

成人和≥12岁青少年受试者的临床试验：

在临床试验中，发现了细胞培养中对巴洛沙韦敏感性下降的相关位点发生给药后氨基酸置换的甲型和乙型流感病毒株（表 12）。在确诊流感病毒感染的成人和青少年受试者中，根据试验 T0821、T0831 和 T0832 的汇总数据，甲型/H1N1、甲型/H3N2 和乙型流感病毒感染中与巴洛沙韦敏感性下降相关的给药后氨基酸置换的总发生率分别为 5% (6/134)、11% (53/485) 和 1% (2/224)。

5至<12岁儿童受试者的临床试验：

在 5 至<12 岁儿童受试者中与巴洛沙韦敏感性下降相关的给药后氨基酸置换选择发生率较≥12 岁受试者更高的流感病毒。在 4 项 5 至<12 岁儿童受试者的临床试验汇总数据中，甲型/H1N1、甲型/H3N2 和乙型流感病毒感染中检出此类病毒的总发生率分别为 17% (2/12)、18% (17/93) 和 0% (0/13)。

<5岁儿童受试者的临床试验：

在<5 岁儿童受试者中观察到最高发生率的给药后耐药。在<5 岁受试者的 4 项临床试验汇总数据中，甲型/H1N1、甲型/H3N2 和乙型流感病毒感染中发生与巴洛沙韦敏感性下降相关的给药后氨基酸突变的总发生率分别为 24% (4/17)、65% (32/49) 和 0% (0/17)。

表 12. 与巴洛沙韦敏感性下降相关的 PA 氨基酸置换

流感类型/亚型	甲型/H1N1	甲型/H3N2	乙型
氨基酸置换	E23K/R、 I38F/N/T	E23G/K、A37T、 I38M/T、E199G	I38T

临床试验中，在给药前呼吸道样本的病毒中未发现与巴洛沙韦敏感性下降相关的给药后氨基酸置换。治疗后出现的耐药性与流感病毒反弹和病毒脱落时间延长相关；然而，目前尚不清楚脱落时间延长对临床结局和病毒传播潜力的影响。

巴洛沙韦耐药频率和此类耐药病毒的流行率可能具有季节性和区域性变化。

交叉耐药性

由于病毒蛋白靶点不同，巴洛沙韦与神经氨酸酶（NA）抑制剂或 M2 质子泵抑制剂（金刚烷胺类）预期不存在交叉耐药性。NA 抑制剂奥司他韦对巴洛沙韦敏感性下降的病毒具有抗病毒活性，包括携带 PA/E23K 或 PA/I38F/T 突变的甲型 H1N1 病毒株，携带 PA/E23G/K、PA/A37T、PA/I38M/T 或 PA/E199G 突变的甲型 H3N2 病毒株，携带 PA/I38T 突变的乙型流感病毒株。流感病毒可能同时携带与巴洛沙韦敏感性下降相关的 PA 氨基酸置换和与 NA 抑制剂及 M2 质子泵抑制剂耐药性相关的突变。巴洛沙韦对 NA 抑制剂耐药病毒株具有抗病毒活性，包括携带 NA/H275Y 突变的甲型 H1N1 和甲型 H5N1 病毒株、携带 NA/E119V 和 NA/R292K 突变的甲型 H3N2 病毒株、携带 NA/R292K 突变的甲型 H7N9 病毒株、携带 NA/R152K 和 NA/D198E 突变的乙型流感病毒株。表型交叉免疫性评价的临床相关性尚未确立。

毒理研究

遗传毒性

玛巴洛沙韦及其活性代谢产物巴洛沙韦在体外和体内遗传毒性试验（包括 Ames 试验、哺乳动物细胞体外微核试验和啮齿类动物体内微核试验）结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力和早期胚胎发育试验中，雌性大鼠自交配前 2 周至妊娠第 7 天、雄性大鼠自交配前 4 周至交配期间给予玛巴洛沙韦 20、200 或 1000 mg/kg/天，未见对生育力、交配行为或早期胚胎发育的影响。最高剂量下药物系统暴露量（AUC）约为最大推荐剂量（MRHD）的 5 倍。

大鼠自妊娠第 6 天至第 17 天经口给予玛巴洛沙韦 20、200 或 1000 mg/kg/天，兔自妊娠第 7 天至第 19 天经口给予玛巴洛沙韦 30、100 或 1000 mg/kg/天。大鼠最高剂量达 1000 mg/kg/天[巴洛沙韦系统暴露量（AUC）约为 MRHD 下暴露量的 5 倍]未见对胚胎/胎仔的不良影响。兔在母体毒性剂量（1000 mg/kg/天，19 只妊娠动物中 2 只流产）下可见胎

仔骨骼变异。中剂量（100 mg/kg/天，巴洛沙韦系统暴露量（AUC）约为 MRHD 下暴露量的 7 倍）下未见对兔产生母体毒性或胚胎/胎仔不良影响。

在围产期毒性试验中，大鼠自妊娠第 6 天至产后/哺乳期第 20 天经口给予玛巴洛沙韦 20、200 或 1000 mg/kg/天（高剂量下母体巴洛沙韦系统暴露量（AUC）约为 MRHD 下暴露量的 5 倍），子代未见明显影响。

在哺乳期试验中，泌乳大鼠在产后/哺乳期第 11 天经口给予玛巴洛沙韦（1 mg/kg），巴洛沙韦及其相关代谢产物可分泌至乳汁中，乳汁中在给药后 2 小时达到最高药物浓度，约为母体血药浓度的 5 倍。

致癌性

尚未开展玛巴洛沙韦的致癌性研究。

【贮藏】

密闭，不超过 25℃ 保存。

【包装】

铝塑包装。

（1）20mg：2 片/盒；（2）40mg：1 片/盒；2 片/盒。

【有效期】

48 个月

【执行标准】

20mg 规格：进口注册标准 JX20200051

40mg 规格：进口注册标准 JX20210043

【批准文号】

20mg 规格：国药准字 HJ20210027

40mg 规格：国药准字 HJ20210028

【上市许可持有人】

名称：Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址：Gartenstrasse 9 4052 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Shionogi Pharma Co., Ltd.

生产地址：2-5-1, Mishima, Settsu, Osaka 566-0022, Japan

【包装厂】

名称：Sharp Packaging Services, LLC

地址：22-23 Carland Rd, Conshohocken, PA 19428, USA

【境内联系机构】

名称：上海罗氏制药有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间：周一至周五 9：00—17：00）

传真号码：021-50801800

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

www.roche.com.cn