

伊速达®

玛舒拉沙韦片说明书

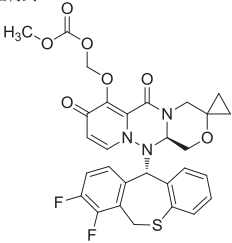
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：玛舒拉沙韦片
商品名称：伊速达
英文名称：Suraxavir Marboxil Tablets
汉语拼音：Mashulashawei Pian

【成份】

本品活性成份为玛舒拉沙韦
化学名称：(((R)-12'-((S)-7, 8-二氟-6, 11-二氢二苯并[b, e]呋草萘-11-基)-6', 8'-二氧代-6', 8', 12', 12a'-四氢-1'-H, 4'-H-螺[环丙烷-1, 3'-[1, 4]喹啉并[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：C₂₉H₂₅F₂N₃O₃S
分子量：597.59
辅料：共聚维酮、交联聚维酮、微晶纤维素、乳糖、交联羟甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂富马酸钠和薄膜包衣预混剂（胃溶型）。
【性状】
本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色至淡黄色。

【适应症】

适用于既往健康的12岁及以上青少年和成人单纯性甲型和乙型流感患者的治疗，不包括存在流感相关并发症高风险的患者。

【规格】20mg

【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】）。体重≥40kg 的患者，单次口服 40mg。
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。

特殊人群用药

肾功能损害

尚未在肾功能损害患者中开展临床试验。根据健康受试者物质平衡研究，轻、中度肾功能损害患者无需调整剂量，重度肾功能损害患者慎用本品。

肝功能损害

轻度（Child-Pugh A 级）肝功能不全患者无需调整剂量；中度肝功能不全（Child-Pugh B 级）患者慎用本品；尚未在重度肝功能损害患者中开展临床试验，重度肝功能损害患者不推荐使用本品。（参见【临床药理】）

【不良反应】

本品的总体安全性特征基于 1 项 II 期和 1 项 III 期临床试验（研究 GP681-202002 和 GP681-202201）中 540 例接受本品治疗的单纯性流感患者的数据，其中青少年和成人受试者（≥12 岁）519 例（96%）。表 1 列出了在 2 项临床试验汇总分析中，接受本品治疗的受试者中发生率至少为 1% 的常见不良反应。

表 1 两项单纯性流感临床试验中，接受本品治疗的受试者中发生率至少为 1% 的常见不良反应

系统器官分类 不良反应	本品 (N=540)	安慰剂 (N=264)
各类检查		
中性粒细胞计数降低	11%	9%
白细胞计数降低	6%	6%
胃肠系统疾病		
腹泻	6%	5%
恶心	2%	1%
呕吐	1%	1%
心脏器官疾病		
窦性心律失常	4%	2%
窦性心动过缓	4%	3%
代谢及营养类疾病		
高甘油三酯血症	3%	2%

【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】

过敏反应

如果发生或疑似发生类似过敏的反应或症状，应给予适当的治疗。本品禁用于已知对本品发生过敏反应的患者（参见【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

尚未进行研究来评价本品对驾驶和操作机械能力影响的研究。

体重≥80kg 人群

III 期研究中纳入了 79 例体重≥80kg 的受试者，其中 50 例使用了 40mg 本品治疗，症状缓解的中位时间为 36.43 小时（95%CI：29.90, 41.07），与总人群中观察到的结果具有可比性。该人群中报告的不良事件与总人群中报告的不良事件相似。但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，舒拉沙韦暴露量有下降趋势。

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毒敏性的可用信息。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力

在非临端的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临床研究。本品对妊娠女性的潜在风险尚未可知。处于妊娠期或计划妊娠的女性应避免使用本品。

在胚胎-胎仔发育影响研究中，玛舒拉沙韦口服给药的暴露量约为推荐人体剂量 [40mg/人] 下舒拉沙韦全身暴露量的 17.5 倍（大鼠）和 2.2-2.8 倍（家兔）时，大鼠或家兔中未见对胚胎/胎仔的不良影响（参见【药理毒理】）。

哺乳期用药

尚不清楚本品及其活性代谢物舒拉沙韦是否会分泌至人乳汁中。在大鼠围产期研究进行 20-500mg/kg 用药时，本品及其代谢物会分泌至哺乳期大鼠乳汁中。本品治疗时应避免母乳喂养（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

本品临床试验中 56 例青少年（12~17 岁）单纯性流感患者使用本品 40mg 后，流感症状缓解时间中位值为 36.7h（总人群为 41.95h），不良反应的发生率为 35.71%（总人群为 28.35%），与总人群中观察到的结果数据具有可比性。用法用量参见【用法用量】。本品适用于 11 岁及以下儿童人群的安全性有效性尚未充分确立。

【老年用药】

目前尚无>65 岁以上的老年流感患者使用本品的数据。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

CYP3A4 酶参与了本品代谢过程。

本品与诱导 CYP3A4 酶的药物合用可能会降低活性代谢产物舒拉沙韦的血浆浓度。未考察 CYP3A4 酶诱导剂对本品的影响，如发生联用，可能导致本品有效性降低。本品与抑制 CYP3A4 酶的药物合用可能会升高活性代谢产物舒拉沙韦的血浆浓度，与强效、中效 CYP3A4 酶抑制剂联用时应剂量减半。

·与强效 CYP3A4 酶抑制剂伊曲康唑联用

本品开展了与强效 CYP3A4 酶抑制剂伊曲康唑的药物相互作用研究。与玛舒拉沙韦片 20mg 单独给药相比，多次口服伊曲康唑胶囊 200mg 和玛舒拉沙韦片 20mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的 C_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别升高约 38%、115%、155%，半衰期 t_{1/2} 延长，T_{max} 中位值相近。

表 2 与强效 CYP3A4 酶抑制剂伊曲康唑联用药代参数

参数	玛舒拉沙韦片 20mg (N=12)	伊曲康唑胶囊 0.2g+玛舒拉沙韦片 20mg (N=12)
C _{max} (ng/mL)	19.2796 (58.48%)	23.5198 (34.29%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	1040.120 (39.44%)	2151.494 (28.88%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	1122.891 (38.25%)	2844.723 (21.95%)
t _{1/2} (h)	65.805 (18.31%)	107.873 (10.61%)
T _{max} (h)	4.0 (2, 6)	4.5 (3, 6)

·表中数据为算数均值（%CV），其中 T_{max} 为中位数（范围）。后文表格相同。
·与中效 CYP3A4 酶抑制剂（如氟康唑、维拉帕米）联用
本品开展了中效 CYP3A4 酶抑制剂（如氟康唑、维拉帕米）的药物相互作用定量药理学研究。与基于生理药代动力学（PBPK）模型模拟结果，与玛舒拉沙韦片 20mg 单独给药相比，多次口服氟康唑 200mg 与玛舒拉沙韦片 20mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的 C_{max}、AUC 分别升高约 51%、182%；多次口服维拉帕米 80mg 与玛舒拉沙韦片 20mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的 C_{max}、AUC 分别升高约 65%、135%。
·与弱效 CYP3A4 酶抑制剂（如西咪替丁、氟伏沙明）联用
本品开展了与弱效 CYP3A4 酶抑制剂（如西咪替丁、氟伏沙明）的药物相互作用定量药理学研究。基于生理药代动力学（PBPK）模型模拟结果，与玛舒拉沙韦片 20mg 单独给药相比，多次口服西咪替丁 400mg 与玛舒拉沙韦片 20mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的 C_{max}、AUC 分别升高约 3%、4%；多次口服氟伏沙明 50mg 与玛舒拉沙韦片 20mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的 C_{max}、AUC 分别升高约 7%、5%。

本品对其他药物的影响

体外研究显示，在临床相关浓度水平下，本品对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 等无显著的抑制作用，对外排转运蛋白 P-gp 和 BCRP 无显著的抑制作用，对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 等无显著的诱导作用。

体外研究显示，在临床相关浓度水平下，本品原形药玛舒拉沙韦对 OATP1B1 和 OATP1B3 的转运活性具有抑制作用，活性代谢产物舒拉沙韦对转运体的抑制效力较弱，预期在体内对 OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 或 MATE2K 等无显著抑制作用。考虑到玛舒拉沙韦在体内迅速转化为舒拉沙韦，预期本品对上述转运体无显著抑制作用，与对应转运体底物药物发生显著相互作用的可能性较小。

·与 OATP1B1、OATP1B3、OAT3 和 BCRP 指针对底物（瑞舒伐他汀）联用

本品开展了与 OATP1B1、OATP1B3、OAT3 和 BCRP 指针对底物（瑞舒伐他汀）的药物相互作用研究。与瑞舒伐他汀钙片 10mg 单独给药相比，单次口服瑞舒伐他汀钙片 10mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，瑞舒伐他汀的 C_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别降低约 25%、22%、20%。T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。

表 3 与瑞舒伐他汀联用药代参数

参数	瑞舒伐他汀钙片 10mg (N=12)	瑞舒伐他汀钙片 10mg+玛舒拉沙韦片 40mg (N=10)
C _{max} (ng/mL)	11.1735 (52.88%)	8.4462 (43.56%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	110.475 (47.42%)	89.524 (43.71%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	114.127 (47.31%)	93.808 (41.98%)
t _{1/2} (h)	19.729 (40.59%)	22.734 (58.78%)
T _{max} (h)	4.0 (2, 5)	4.0 (2, 5)

·与 P-gp 指针对底物（地高辛）联用

本品开展了与 P-gp 指针对底物（地高辛）的药物相互作用研究。与地高辛片 0.25mg 单独给药相比，单次口服地高辛片 0.25mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，地高辛的 C_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别降低约 19%、11%、7%。T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。

表 4 与地高辛联用药代参数

参数	地高辛片 0.25mg (N=12)	地高辛片 0.25mg+玛舒拉沙韦片 40mg (N=11)
C _{max} (pg/mL)	2067.5438 (35.54%)	1629.7354 (20.84%)
AUC _{0-∞} (h·pg/mL)	15503.372 (16.39%)	13823.064 (18.56%)
AUC _{0-∞} (h·pg/mL)	19212.295 (13.50%)	17042.927 (15.53%)
t _{1/2} (h)	36.988 (11.36%)	33.364 (20.14%)
T _{max} (h)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 3)

·与临床用药（奥司他韦）联用

本品开展了与磷酸奥司他韦胶囊的药物相互作用研究。与玛舒拉沙韦片 20mg 单独给药相比，多次口服磷酸奥司他韦胶囊 75mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的 C_{max} 几何均值降低约 1%，AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别升高约 0.2%、1%。T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。

表 5 与奥司他韦联用舒拉沙韦药代参数

参数	玛舒拉沙韦片 40mg (N=18)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg+玛舒拉沙韦片 40mg (N=18)
C _{max} (ng/mL)	35.3663 (55.64%)	33.1476 (35.70%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	1791.321 (26.09%)	1791.910 (24.37%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	1916.735 (25.31%)	1945.072 (23.50%)
t _{1/2} (h)	60.042 (18.62%)	68.416 (23.26%)
T _{max} (h)	4.5 (2, 6)	5.0 (3, 6)

与磷酸奥司他韦胶囊 75mg 单独给药相比，单次口服磷酸奥司他韦胶囊 75mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，奥司他韦的 C_{max} 几何均值降低约 9%，AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别升高约 11%、12%，T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。多次口服磷酸奥司他韦胶囊 75mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，奥司他韦的 C_{max} 几何均值降低约 6%，AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别升高约 9%、9%，T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。

表 6 与玛舒拉沙韦联用奥司他韦药代参数

参数 (单次给药)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg (N=18)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg+玛舒拉沙韦片 40mg (N=18)
C _{max} (ng/mL)	82.5253 (50.19%)	75.8114 (47.31%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	149.199 (21.76%)	165.081 (21.78%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	151.097 (21.61%)	168.363 (21.57%)
t _{1/2} (h)	1.698 (25.84%)	1.977 (29.44%)
T _{max} (h)	0.5 (0.5, 2)	0.5 (0.5, 4)
参数 (多次给药)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg (N=18)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg+玛舒拉沙韦片 40mg (N=18)
C _{max,ss} (ng/mL)	101.9203 (45.41%)	97.2584 (53.24%)
AUC _{0-∞,ss} (h·ng/mL)	180.428 (22.08%)	195.522 (22.57%)
AUC _{0-∞,ss} (h·ng/mL)	185.950 (21.79%)	203.198 (22.27%)
t _{1/2,ss} (h)	2.790 (20.19%)	2.852 (29.35%)
T _{max,ss} (h)	0.5 (0.5, 2)	0.5 (0.5, 2)

与磷酸奥司他韦胶囊 75mg 单独给药相比，单次口服磷酸奥司他韦胶囊 75mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，奥司他韦羧酸的 C_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别降低约 6%、8%、3%，T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。多次口服磷酸奥司他韦胶囊 75mg 和玛舒拉沙韦片 40mg 后，奥司他韦羧酸的 C_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均值分别降低约 2%、1%、2%，T_{max}、半衰期 t_{1/2} 相近。

表 7 与玛舒拉沙韦联用奥司他韦羧酸药代参数

参数 (单次给药)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg (N=18)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg+玛舒 拉沙韦片 40mg (N=18)
C _{max} (ng/mL)	308.7983 (25.13%)	290.1682 (24.64%)
AUC ₀₋₄ (h·ng/mL)	2430.495 (21.30%)	2228.084 (20.07%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	3277.284 (5.53%)	2968.949 (6.73%)
t _{1/2} (h)	3.719 (18.81%)	3.472 (9.73%)
T _{max} (h)	4.5 (2, 6)	5 (3, 8)
参数 (多次给药)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg (N=18)	磷酸奥司他韦胶囊 75mg+玛舒 拉沙韦片 40mg (N=18)
C _{max,ss} (ng/mL)	477.6106 (17.22%)	464.6991 (17.22%)
AUC _{0-4,ss} (h·ng/mL)	4071.260 (14.04%)	4023.999 (16.37%)
AUC _{0-∞,ss} (h·ng/mL)	4312.859 (NA)	4197.987 (14.26%)
t _{1/2,ss} (h)	4.349 (NA)	4.313 (0.44%)
T _{max,ss} (h)	3.0 (2, 5)	3.5 (2, 6)

【药物过量】
临床经验

在临床试验中，没有发现提示药物依赖、药物滥用以及有关药物过量使用的报告。由于暂无与不良事件相关的过量用药病例，暂不探讨玛舒拉沙韦的药物依赖性、药物滥用和过量使用的情况。

管理
已知无的本品特效解毒剂。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舒拉沙韦。

【临床试验】
药代动力学
已在中国健康受试者中开展了玛舒拉沙韦片的药代动力学研究。

吸收
健康受试者空腹单次口服玛舒拉沙韦片 20~80mg，原形药物玛舒拉沙韦的血浆浓度低于定量下限。主要活性代谢产物舒拉沙韦在血浆中较快出现，T_{max}中位值约为 3.0~4.5h。尚未确定本品的绝对生物利用度。

活性代谢产物舒拉沙韦的峰浓度（C_{max}）和曲线下面积（AUC）随着剂量的增加而增加，药代动力学（PK）特征未呈剂量线性关系。

表 8 健康受试者口服玛舒拉沙韦片舒拉沙韦药代参数

给药剂量	20mg	40mg	60mg	80mg
PK 参数（算数均值（CV%））				
C _{max} (ng/mL)	23.63 (29.34%)	68.87 (31.64%)	84.52 (52.65%)	109.99 (28.05%)
C _{24h} (ng/mL)	13.48 (29.35%)	39.92 (22.65%)	40.83 (42.44%)	53.00 (27.75%)
C _{72h} (ng/mL)	7.49 (24.53%)	16.06 (27.12%)	25.57 (38.13%)	23.51 (22.29%)
AUC ₀₋₄ (ng · h/mL)	1509.63 (21.84%)	3595.47 (21.17%)	4384.83 (38.55%)	5067.38 (19.31%)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	1639.63 (22.09%)	3867.57 (20.83%)	4572.37 (37.78%)	5290.55 (19.59%)
T _{max} (h)	4.5 (4, 8)	4.5 (3, 6)	3.0 (2, 8)	3.0 (2, 5)
t _{1/2} (h)	75.90 (16.99%)	74.51 (34.53%)	59.82 (14.12%)	58.09 (18.54%)
CL/F (L/h)	12.73 (23.04%)	10.68 (17.81%)	15.67 (54.93%)	15.67 (20.79%)
Vz/F (L)	1389.05 (27.99%)	1149.24 (41.57%)	1370.77 (56.31%)	1298.79 (20.59%)
T _{max} : 中位值（最小值~最大值）。				

- 食物影响
与空腹状态相比，玛舒拉沙韦片 40mg 与高脂高热餐同服后，活性代谢产物舒拉沙韦的 T_{max} 中位值稍延长 (3.5h vs 5.0h)，半衰期 t_{1/2} 无显著差异 (62.235h vs 59.250h)，C_{max}、AUC₀₋₄、AUC_{0-∞} 分别降低约 21%、16%、17%。食物对本品的吸收速度和程度有一定的影响，可能不具有临床意义的意义。

分布
健康受试者空腹单次口服玛舒拉沙韦片 20~80mg 后，活性代谢产物舒拉沙韦的表现分布容积 V_d/F 算数均值约为 1149~1389L。体外研究显示，活性代谢产物舒拉沙韦的血清蛋白（主要为白蛋白）结合率为 95.1%~97.3%。
空腹单次口服 [¹⁴C] 玛舒拉沙韦混悬液 40mg (约 100μCi) 后，全血和血浆中总放射性物质浓度比约为 0.93~1.43。

代谢
健康受试者空腹单次口服玛舒拉沙韦后，原形药物玛舒拉沙韦快速水解代谢。单次口服 [¹⁴C] 玛舒拉沙韦混悬液 40mg (约 100μCi) 后，血浆中总放射性物质和主要活性代谢产物舒拉沙韦的中位 T_{max} 均为 5.5h。
体外研究显示，原形药物主要通过芳基乙酰胺脱乙酰酶在肝脏中转化为活性代谢产物舒拉沙韦，其次是羧酸酯酶 2。舒拉沙韦主要通过 CYP3A4 酶代谢。
在人体内共鉴定了 8 个代谢产物。血浆中主要放射性物质为 O- 去烷基化代谢产物（舒拉沙韦），约占血浆总放射性物质的 80.4%，其他代谢产物有舒拉沙韦（进一步形成单氧化物和葡萄糖醛酸结合物（O- 去烷基化并单氧化代谢产物、O- 去烷基化后的葡萄糖醛酸结合物），约占血浆总放射性物质的 19.6%。

尿液中总放射性物质主要为 O- 去烷基化并单氧化代谢产物、O- 去烷基化后的葡萄糖醛酸结合物，粪便中总放射性物质主要为原形药物、O- 去烷基化代谢产物、O- 去烷基化并单氧化代谢产物、O- 去烷基化后的葡萄糖醛酸结合物。

排泄
健康受试者空腹单次口服 [¹⁴C] 玛舒拉沙韦混悬液 40mg (约 100μCi) 后，0~336h 时间段内粪便和尿液的对放射性物质总回收率约为 90.1%。总放射性物质主要通过粪便排出，约占给药量的 84.1%，部分经尿液排出，约占给药量的 6.0%。

健康受试者空腹单次口服玛舒拉沙韦片 20~80mg，主要活性代谢产物舒拉沙韦的半衰期 t_{1/2} 为 58.1h~75.9h，表观清除率 CL/F 约为 10.7~15.67L/h。

特殊人群

- 体重
基于 II 期临床研究数据的相关性分析显示，活性代谢产物舒拉沙韦的血浆药物浓度随受试者体重增加而降低。“体重与 C_{24h}”的相关性进行分析结果显示，与成人相比，体重≥80kg 成人的活性代谢产物舒拉沙韦 C_{24h} 降低约 30%，体重≥40kg 儿童及青少年的活性代谢产物舒拉沙韦 C_{24h} 升高约 2%，体重 20~40kg 儿童及青少年的活性代谢产物舒拉沙韦 C_{24h} 升高约 51%。

- 群体药代动力学 (PopPK) 分析显示，体重是影响本品 PK 特征的显著协变量。PopPK 模拟结果显示，对于体重 20~40kg 的 5~11 岁儿童，在单次口服 40mg 剂量下，药物暴露量 (C_{24h}、C_{120h}、AUC_{24h}、AUC_{120h}、C_{max}) 较成人升高约 2 倍。

- 性别
尚未开展临床研究考察性别对本品 PK 特征的影响。PopPK 分析显示，性别不是影响本品 PK 特征的显著协变量。

- 种族
本品仅在中国人群中开展相关临床研究，尚无除中国人群以外的其他人群的药物暴露数据。

- 年龄
PopPK 分析显示，年龄不是影响本品 PK 特征的显著协变量。

- 儿科人群

尚未考察本品在 5 岁以下儿童人群中的 PK 特征。

对于 5~18 岁儿童和青少年人群，本品的 PK 特征主要与体重相关（详见“体重”）。

- 老年人群

尚未考察本品在 65 岁以上老年人群中的 PK 特征。

- 肾功能不全
尚未在肾功能不全受试者中开展临床研究。健康受试者物质平衡研究显示，本品部分经尿液排出，约占给药量的 6.0%，预计肾功能不全对本品的 PK 特征影响较小。

- 肝功能不全
一项单剂量、开放性的临床评估评估了轻、中度肝功能不全受试者单次口服玛舒拉沙韦片 40mg 后主要活性代谢产物舒拉沙韦的 PK 特征。
与肝功能正常受试者相比，轻度肝功能不全 (Child-Pugh 分级为 A 级) 受试者血浆舒拉沙韦的 C_{max} 均值均值升高约 1.5%，AUC₀₋₄、AUC_{0-∞} 均值分别降低约 13.0%、12.9%。

与肝功能正常受试者相比，中度肝功能不全 (Child-Pugh 分级为 B 级) 受试者血浆舒拉沙韦的 C_{max}、AUC₀₋₄、AUC_{0-∞} 均值分别升高约 103.63%、55.23%、57.26%。中度肝功能不全患者慎用本品，必要时应考虑适当降低本品给药剂量。

表 9 肝功能不全受试者单次口服玛舒拉沙韦片药代参数

参数	肝功能正常受试者 (N=8)	轻度肝功能不全 受试者 (N=8)	中度肝功能不全 受试者 (N=8)
C _{max} (ng/mL)	35.80 (29.79%)	37.49 (38.06%)	75.09 (42.06%)
AUC ₀₋₄ (h·ng/mL)	2071.53 (22.67%)	1967.51 (29.01%)	3468.57 (25.45%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	2269.52 (19.56%)	2125.56 (27.22%)	3801.47 (24.23%)
t _{1/2} (h)	72.36 (30.96%)	75.80 (29.25%)	77.54 (19.91%)
T _{max} (h)	4.00 (3.00, 5.00)	2.99 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 3.00)

尚未在重度肝功能不全受试者中开展临床研究。重度肝功能不全患者不推荐使用本品。

遗传药理学
尚未开展相关研究。

【临床试验】
在 I 项 II 期和 I 项 III 期临床试验（研究 GP681-202002 和 GP681-202201），共纳入 804 例受试者，其中青少年和成人 (≥12 岁) 774 例，占 96%。评价了本品用于治疗无流感相关并发症高风险因素的单纯度流感患者的有效性。
- 研究 GP681-202201

研究 GP681-202201 是一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照 III 期临床研究，本研究旨在无并发症的急性流行性感冒患者中评价本品口服单剂量给药对比安慰剂的有效性和安全性。在 2022-2023 年北半球流感季节，共有 588 名中国患者被随机分配并接受治疗。两个因素的分层后，分别按 2:1 的比例随机接受本品 40mg 剂量或安慰剂治疗。本研究中的主要流感病毒株为甲型流感病毒 H3N2 亚型 (60.15%)，其次为甲型 H1N1 亚型 (39.47%) 和乙型流感病毒 (0.38%)。主要有效性终点为至症状（咳嗽、咽痛、头痛、鼻塞、发热或寒颤、肌肉或关节酸痛及疲劳）缓解时间。
- 至症状缓解时间（见表 10）

表 10 甲/乙流感患者总人群至流感症状缓解时间（本品与安慰剂比较）			
至流感症状缓解时间（中位值 [小时]）			
本品 40 mg (95% CI) N=352	安慰剂 (95% CI) N=175	本品 40mg 和安慰剂之间的差值 (差值的 95%CI)	Wilcoxon 检验 P 值
41.95 (38.720, 45.050)	63.00 (52.100, 67.770)	-20.297 (-26.760, -11.600)	0.002

次要终点包括退热和至病毒清除转阴时间等。
- 退热
本品治疗组的退热中位时间为 19.67 小时 (95% CI: 18.250, 20.670)，安慰剂组为 28.27 小时 (95% CI: 22.450, 34.170)。

- 抗病毒活性
本品 40mg 组至病毒清除的中位时间（通过培养法测定）为 22.00 小时 (95%CI: 21.75, 22.43)，安慰剂组为 46.9 小时 (95% CI: 40.77, 53.08)，P<0.001。各时间点病毒 RNA 载量（经 RT-PCR 检测）与基线比较的变化值，本品 40mg 服药后第 2 天、第 3 天和第 5 天试验组下降幅度均大于安慰剂组。

【药理毒理】
作用机制
玛舒拉沙韦是一种前药，通过水解转化为活性代谢产物舒拉沙韦，发挥抗流感病毒活性。舒拉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）的核酶内切酶活性，从而抑制流感病毒复制。

抗病毒活性
舒拉沙韦对多种实验室流感病毒株，包括甲型 (H1N1、H3N2)、乙型流感 (B/Lee/40)、禽流感冒病毒 (H5N1、H5N6、H6N1、H7N4、H7N9、H9N2、H10N8) 具有抗病毒活性，EC₅₀ 为 0.22~16.82nM。
在 MDCK 细胞病毒空斑减少试验中，舒拉沙韦对中国临床分离的甲型 H1N1、甲型 H3N2 和乙型流感病毒的 EC₅₀ 范围分别为 0.36~3.33nM、0.29~0.32nM 和 3.04~3.14nM。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：使用流感病毒 A/WSN/33 (H1N1) 感染 MDCK 细胞后筛选舒拉沙韦耐药株，筛选到第 7 代时，耐药筛选病毒株扩增失败。对耐药筛选病毒株和野生病毒株 PA 基因进行选择比对，显示耐药筛选病毒株无靶基因突变。根据文献已知耐药突变变为病毒 RNA 聚合酶复合物的 PA 蛋白中可能发生氨基酸置换 I38T (PA I38T)；在对 PA I38T 突变的 A/PR/8/34 (H1N1) 耐药毒株的研究中，突变毒株对舒拉沙韦的敏感性相比野生型毒株降低了约 42 倍，说明 PA I38T 是舒拉沙韦可能的耐药突变位点。
临床试验：在临床试验中，发现了细胞培养中对舒拉沙韦敏感性下降的给药后相关位点发生氨基酸置换的甲型和乙型流感病毒株（表 11）。在 2 项临床试验中，甲型/H1N1、甲型/H3N2 和乙型流感病毒感染中发生与舒拉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 0.72% (1/138)、0.94% (2/213) 和 0% (0/128)。

表 11 与舒拉沙韦敏感性下降相关的 PA 氨基酸置换	甲型/H1N1	甲型/H3N2	乙型
流感类型/ 亚型			
氨基酸置换 (发生置换例数/ 总例数)	I38T (1/138)	I38T (2/213)	无 (0/128)

交叉耐药性：由于病毒蛋白靶点不同，预计舒拉沙韦与神经氨酸酶 (NA) 抑制剂、M2 质子泵抑制剂（金刺烷胺类）或聚合酶 PB2 亚基抑制剂不存在交叉耐药性。研究结果也表明舒拉沙韦对 NA 抑制剂奥司他韦耐药的 A/Weiss/43 (H1N1) 流感病毒株和聚合酶 PB2 亚基抑制剂 VX-787 耐药 A/PR/8/34 (H1N1) 流感病毒株仍具有强效抗病毒活性。表型交叉耐药性评价的临床相关性尚未确立。

毒理研究
- 遗传毒性
玛舒拉沙韦及其活性代谢产物舒拉沙韦的 Ames 试验结果为阳性，中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验结果为阴性。玛舒拉沙韦的小鼠微核试验结果为阴性。
- 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 6 天、雄性大鼠自交配前 2 周至交配期间（最多 2 周）经口给予玛舒拉沙韦 50、150 和 500 mg/kg / 天，未见对生育力、交配行为或早期胚胎发育的影响。最高剂量下舒拉沙韦的系统暴露量 (AUC 约为性成熟期 (RHD) 40mg 暴露量 AUC_{0-24h} 的 3.5~5.3 倍。
在胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠自妊娠第 6 天至第 15 天经口给予玛舒拉沙韦 50、150 或 500mg/kg/ 天 [高剂量下舒拉沙韦系统暴露量 (AUC) 约为 RHD 下暴露量的 17.5 倍]，免自妊娠第 6 天至第 19 天经口给予玛舒拉沙韦 30、100 或 300 mg/kg/ 天 [高剂量下舒拉沙韦系统暴露量 (AUC) 约为 RHD 下暴露量的 2.2~2.8 倍]，未见对胚胎/胎仔的不良影响。

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 天经口给予玛舒拉沙韦 20、100 或 500 mg/kg/ 天 [高剂量下母体舒拉沙韦系统暴露量 (AUC) 约为 RHD 下暴露量的 16.9~19.0 倍]，子代未见明显影响。伴随围产期毒性试验测定了哺乳期大鼠在产后 / 哺乳期第 14 天给药 2h 后的乳汁药物浓度，玛舒拉沙韦和舒拉沙韦均可分泌至乳汁中，乳汁中舒拉沙韦浓度随着给药剂量的增加而增加，约为同时时间点母体血液浓度的 2 倍。

- 致癌性
尚未开展玛舒拉沙韦的致癌性研究。
- 其他
21 日龄大鼠连续 29 天经口给予玛舒拉沙韦 50、150、500 mg/kg/ 天，各剂量下可见可逆的血清 γ-谷氨酰基转移酶 (GGT) 轻度升高、肝脏重量升高和轻微至轻度肝细胞空泡化，其他未见明显异常。

【贮藏】
遮光，密封，不超过 30℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】
聚酰胺 / 铝 / 聚氧乙稀冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔包装。4 片 / 板，1 板 / 盒；2 片 / 板，1 板 / 盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】
YBH05192025

【批准文号】
国药准字 H20250009

【上市许可持有人】
名 称：江西科睿药业股份有限公司
注册地址：江西省赣州市章贡区青峰大道 188 号
邮政编码：341000
电话号码：400-0797-606 (质量)

【生产企业】
企业名称：江西科睿药业股份有限公司
生产地址：江西省赣州市章贡区青峰大道 188 号
邮政编码：341000
电话号码：400-0797-606 (质量)