

【核准日期】
【修改日期】

盐酸安妥沙星片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

【禁忌】

- 1、禁用于对安妥沙星或喹诺酮类药物过敏者。
- 2、禁用于癫痫患者。
- 3、禁用于孕妇及哺乳期妇女、18岁以下患者。
- 4、禁用于有潜在的心律失常或QT间期延长患者，如严重的心动过缓或急性心肌缺血患者。

【警告】

为减少细菌耐药性的产生，保持盐酸安妥沙星和其它抗菌药物的抗菌活性，只有在证实或高度怀疑细菌感染时方可使用盐酸安妥沙星治疗。

由于喹诺酮类药物文献资料显示，QT间期延长可能引起心律失常，因此，本品应避免用于患有无法纠正的低钾血症患者及接受IA类（如奎尼丁、普鲁卡因胺）或III类（胺碘酮、索他洛尔）抗心律失常药物治疗的患者。

盐酸安妥沙星和可延长心电图QT间期的药物（西沙比利，红霉素，抗精神病药和三环类抗抑郁药等）联合用药不排除有延长QT间期的效应。因此，应避免与这些药物合用。

【药品名称】

通用名称：盐酸安妥沙星片

商品名称：优朋

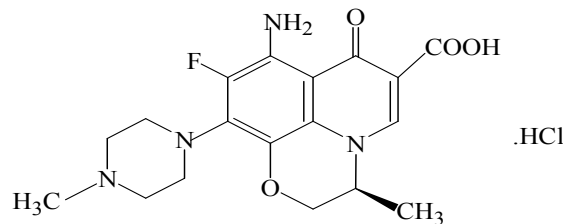
英文名称：Antofloxacin Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Antuoshaxing Pian

【成份】

本品主要成份为盐酸安妥沙星，其化学名称为：(S)-(-)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-de]-[1,4]苯并噁嗪-6-羧酸盐。

化学结构式：



分子式：C₁₈H₂₁FN₄O₄·HCl

分子量：412.8

【性状】

本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后显亮黄色。

【适应证】

本品适用于治疗由敏感菌引起的下列感染：

- 1、慢性支气管炎急性发作：由肺炎克雷伯菌引起的慢性支气管炎急性发作；
- 2、急性肾盂肾炎：由大肠埃希菌引起的急性肾盂肾炎；
- 3、急性膀胱炎：由大肠埃希菌引起的急性膀胱炎；
- 4、伤口感染：由金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌引起的伤口感染；

5、多发性毛囊炎：由金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌引起的多发性毛囊炎。

【规格】

0.1g(以C₁₈H₂₁FN₄O₄计)。

【用法用量】

口服。成人首剂0.4g一次，以后0.2g，一日1次，疗程7~14天。

使用本品时，不得增加单次剂量和改变用法。

【不良反应】

根据本品已完成的II期与III期临床试验共计493例患者的使用情况，盐酸安妥沙星主要不良反应为轻度和中度(90%以上)。整个试验过程中共有5例(1.0%)患者因不良反应退出试验，其中4例因恶心、头晕、皮疹、头痛等轻度不良反应，1例因中性粒细胞降低而退出试验，退出试验的5例患者在停药后反应逐渐消失，停药1周随诊临床症状、体征以及化验检查均恢复正常。整个临床试验过程中未见严重不良事件。

根据本品已完成的II期与III期临床试验的总结中常见不良反应(其药物相关程度分为五级：与药物有关、很可能与药物有关、可能与药物有关、与药物无关和无关，其中与药物有关、很可能与药物有关、可能与药物有关计算为不良反应)的分析结果，按不良反应发生的例次列表如下：

II期与III期临床试验不良反应总结

不良反应	安妥沙星组(N=493)	
	例次	发生百分率
临床不良反应		
消化系统异常		
胃部不适	10	2.03
恶心	9	1.83
纳差	2	0.41
呕吐	1	0.20
腹痛	1	0.20
大便干	1	0.20
神经系统异常		
头晕	9	1.83
头痛	4	0.81
失眠	3	0.61
嗜睡	3	0.61
眩晕	1	0.20
全身反应及其它异常		
皮疹	4	0.81
口干	2	0.41
尿频	1	0.20
双下肢水肿	1	0.20
心慌	1	0.20
乏力	1	0.20
实验室检查异常		
谷丙转氨酶(ALT)升高	7	1.42
谷草转氨酶(AST)升高	3	0.61
谷氨酰转肽酶(GGT)升高	3	0.61
总胆红素(TBIL)升高	2	0.41
乳酸脱氢酶(LDH)升高	1	0.20
白细胞减少	1	0.20
中性粒细胞降低	1	0.20
血糖升高	1	0.20

常见不良反应(发生率 $\geq 1\% < 10\%$):

消化系统:恶心、胃部不适、谷丙转氨酶(ALT)升高;
神经系统:头晕。

少见不良反应(发生率 $\geq 0.1\% < 1\%$):

全身反应:乏力、双下肢水肿;
心血管系统:心慌、室性早搏;
消化系统:口干、纳差、呕吐、腹痛、大便干, 谷草转氨酶(AST)升高、谷氨酰转氨酶(GGT)升高、总胆红素(TBIL)升高;
泌尿系统:尿频;
神经系统:头痛、失眠、嗜睡、眩晕;
皮肤和附件:皮疹;
血液系统:白细胞减少、中性粒细胞降低;
代谢和营养:血糖升高、乳酸脱氢酶(LDH)升高。

上述不良反应发生率低,患者一般均能耐受,治疗结束后症状逐渐缓解并恢复正常。临床应用盐酸安妥沙星发觉异常时应注意观察,必要时可停止用药并进行适当处置。

【禁忌】

- 1、禁用于对盐酸安妥沙星或喹诺酮类药物过敏者。
- 2、禁用于癫痫患者。
- 3、禁用于孕妇及哺乳期妇女、18岁以下患者。
- 4、禁用于有潜在的心律失常或QT间期延长患者,如严重的心动过缓或急性心肌缺血患者。

【注意事项】

- 1、盐酸安妥沙星对心电图QT间期的影响

参照“ICH E14

:非抗心律失常药物致QT/QTc改变与心律紊乱临床评价指导原则”进行的全面QT/QTc I期临床研究:研究采用随机、双盲与开放、四交叉给药方法,在中国志愿者中评价连续5天应用盐酸安妥沙星片对健康受试者QT/QTc间期和心律影响。24例受试者(男女各12名)先后服用400mg盐酸安妥沙星、200mg盐酸安妥沙星、400mg莫西沙星和安慰剂。每次试验一周,两次试验间隔10天。在给药前、给药期间、给药结束时多次描记心电图,每个时间点描记三次;同时采集血样本测定血药浓度进行药代动力学分析;按方案要求进行安全性检查。结果显示:盐酸安妥沙星400mg和莫西沙星400mg给药后都可引起QTc延长,但盐酸安妥沙星引起的QTc延长较莫西沙星短且没有达到危险程度,3例服用莫西沙星受试者的QTc间期的延长超出了规定范围。盐酸安妥沙星200mg治疗达稳态时的血药浓度对心脏QT/QTc间期没有明显影响。盐酸安妥沙星可引起QTc延长,但没有达到危险程度,其血药浓度与QT间期延长之间没有相关性。

已进行的II、III期临床研究结果表明:盐酸安妥沙星与盐酸左氧氟沙星相似,未见QTc间期延长超过60ms以及QTc间期超过500ms病例,QTc间期与基线比较未见显著性差异,QTc间期与QT间期在组间和组内前后比较也未见显著性差异。喹诺酮类药物文献资料显示,QT间期延长可能引起心律失常,因此,本品应避免用于患有无法纠正的低钾血症患者及接受IA类(如奎尼丁、普鲁卡因胺)或III类(胺碘酮、索他洛尔)抗心律失常药物治疗的患者。

盐酸安妥沙星和可延长心电图QT间期的药物(西沙比利,红霉素,抗精神病药和三环类抗抑郁药等)联合用药不排除有延长QT间期的效应。因此,应避免与这些药物合用。

- 2、肾功能不全者应慎用

由于缺乏肾功能严重损伤患者使用盐酸安妥沙星时的药代动力学和药效学的的数据,不推荐本品在这类患者中使用。

- 3、严重肝功能不全者慎用

由于缺乏肝功能严重损伤患者使用盐酸安妥沙星时的药代动力学和药效学的的数据,不推荐本品在这类患者中使用。

4、有中枢神经系统疾病患者慎用

有接受喹诺酮类药物后发生惊厥、中毒性精神病的报道。喹诺酮类药物可使颅内压升高，刺激中枢神经系统从而产生烦躁、焦虑、多动、头晕、幻觉等症状，这些症状可能在首次用药时就发生。如果患者出现反应，应立即停药，并采取适当的治疗措施，及时就诊。

5、有报道接受某些喹诺酮类药物后引起周围神经病变，患者自觉感觉迟钝、疲乏、疼痛、烧灼感、麻刺感、麻木等感觉异常，出现后应立即停药，防止不可逆情况发生。

6、已有报道，患者在接受某些喹诺酮类药物后发生光毒性反应。虽然本品已进行的动物试验和临床试验中，未见本品在推荐剂量水平发生光毒性。但为保证医疗顺利实施，应避免过度日光或人工紫外线照射。如果出现晒伤样反应或发生皮肤损害，应及时就诊。

7、尽管本品在 I、II、III 期临床试验中尚未见到类似其他喹诺酮类药物引起的肩部、手部和跟腱损害，但如果患者在接受本品治疗时有疼痛感、发炎，出现肌腱炎和/或肌腱断裂等应停用本品，在未明确除外肌腱炎和/或肌腱断裂前，患者应休息，并停止体育锻炼。特别是在老年患者和使用激素治疗的患者中，一旦出现肌腱疼痛或炎症，患者需要停止服药并休息患肢，尽快就诊。

8、某些喹诺酮类药物已有引起高血糖和低血糖不良反应的报道，通常发生于合用口服降糖药(如优降糖)或使用胰岛素的糖尿病患者。因此，建议这类患者使用本品时应注意监测血糖。如发生血糖异常改变，应立即停药并就诊。

9、若发生过敏，应立即停药，并根据临床具体情况采取以下药物或方法治疗：过敏性休克可采用肾上腺素及其它抢救措施，包括吸氧、静脉输液、抗组织胺药、皮质类固醇等。

10、有报道在使用包括喹诺酮类等广谱抗菌药物后出现伪膜性肠炎，因此，在使用盐酸安妥沙星治疗中如患者出现严重的腹泻时，应考虑伪膜性肠炎的可能性，立即停药，予以止泻、调整肠道菌群、补液等适当的治疗措施。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

盐酸安妥沙星对孕妇及哺乳期妇女的疗效和安全性尚未建立。因此，盐酸安妥沙星禁用于孕妇和哺乳期妇女。

【儿童用药】

盐酸安妥沙星对儿童和青少年的疗效和安全性尚未确定。动物实验(幼鼠)中发现喹诺酮类药物对承重关节有异常损伤。因此，盐酸安妥沙星禁用于18岁以下患者。

【老年用药】

本品主要经肾脏排泄(参见“药代动力学”)，因高龄患者大多肾功能低下，可能会出现血药浓度增加。因此，应注意用药剂量，慎重给药。

【药物相互作用】

本品与茶碱进行的药物相互作用研究表明，盐酸安妥沙星与其他喹诺酮类药物相似，能抑制茶碱的代谢，安妥沙星显著增加茶碱的血药浓度，约增加30%，伴随尿中茶碱的两种代谢物的排泄量显著增加，茶碱的排泄量增加。安妥沙星单次用药对茶碱的影响较小，而多次用药表现出较强的抑制作用，提示安妥沙星可能是茶碱代谢酶的机制性抑制剂。因此，临床上尽量避免合用。如需同时应用，应监测茶碱的血药浓度，据以调整剂量。

考虑到喹诺酮类药物可能会与镁或铝制剂、甾体类消炎药物等存在相互作用的报道，由于本品尚未进行与含镁或铝的抗酸剂、硫酸铝、金属阳离子(如铁)、含锌的多种维生素制剂、华法令或其衍生物、非甾体类抗炎药物、口服降血糖药、环孢菌素、地高辛、丙磺舒同时使用的药物相互作用的研究。因此，临床上尽量避免合用。

【药物过量】

本品未进行药物过量的相关研究，但喹诺酮类药物过量时，可能出现以下症状：恶心、呕吐、胃痛、胃灼热、腹泻、口渴、口腔炎、蹒跚、头晕、头痛、全身倦怠、麻木感、发冷、发热、锥体外系症状、兴奋、幻觉、抽搐、谵狂、小脑共济失调、颅内压升高(头痛、呕吐、淤血性乳头症状)、代谢性酸中毒、血糖增高、ALT/AST/ALP增高、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增加、血小板减少、溶血性贫血、血尿、软骨/关节障碍、白内障、视力障碍、色觉异常及复视。一旦服用过量盐酸安妥沙星时，应根据患者情况采取以下急救措施及解毒药：

(1) 洗胃；

(2) 吸附药：活性炭(40~60g加水200ml口服)；

(3) 泻药:硫酸镁(30g加水200ml),或其他缓泻药;

(4)

输液(加保肝药物):代谢性酸中毒给以碳酸氢钠注射液,尿碱化给以碳酸氢钠注射液,以增加本品由肾脏的排泄;

(5) 强制利尿:给予呋喃苯氨酸注射液;

(6) 对症治疗:抽搐时应予以安定等镇静药物治疗。

【临床试验】

(一) I期耐受性试验

在36名受试者中进行了盐酸安妥沙星单次给药耐受性试验,包括50mg组6人,100mg组8人,200mg组8人,400mg组8人,500mg组6人。研究结果显示所有受试者对盐酸安妥沙星的耐受性良好,受试者无任何不适主诉,未出现过敏或光敏反应,血尿常规、生化检查绝大多数指标都在正常范围内,虽个别指标在正常范围以外,但无临床意义,脑电图结果全部正常。心电图结果显示,200mg组有1名受试者用药后6小时QT间期延长(536ms),QTc轻度延长(474ms),用药24小时后恢复正常,考虑本例心电图QTc延长与用药有关,其他受试者(包括大剂量500mg组)的心电图均正常。

(二) II期临床试验

本品II期临床试验采用多中心、区组随机、双盲双模拟、平行对照试验设计,盐酸安妥沙星片首剂0.4g,以后0.2g,一日1次,疗程7~14天。本品II期临床试验计划入组288例,实际入组284例,其中盐酸安妥沙星组(A组)完成126例,未入PPS人数14例,剔除1例,FAS人群为140例,PPS人群为126例,SS人群为137例;左氧氟沙星组(B组)完成128例,未入PPS人数14例,剔除1例,FAS人群为142例,PPS人群为128例,SS人群为140例。

1. 有效性结果

两组病人的一般资料(性别、年龄、病种、病情、基础疾病和疗程等)方面,试验组和对照组患者之间均无统计学差异;两组间基线均衡性良好,具有可比性。

(1) 总体有效性

研究者对全部病例,AECB和肾盂肾炎治疗结束后1天、治疗结束后7天的临床疗效、细菌学疗效和综合疗效进行了临床评价和统计学分析,具体结果为:治疗结束后1天盐酸安妥沙星组与盐酸左氧氟沙星组FAS人群的临床治愈率分别为60.7%和55.6%,PPS人群的临床治愈率分别为66.7%和60.9%;二组FAS人群的细菌学清除率分别为88.7%和86.8%,PPS人群的细菌学清除率分别为95.9%和92.5%;二组FAS人群的综合疗效痊愈率分别为62.3%和54.4%,PPS人群的综合疗效痊愈率分别为67.0%和58.5%。治疗结束后7天二组FAS人群的临床治愈率分别为67.1%和65.5%,PPS人群的临床治愈率分别为73.8%和71.1%;二组FAS人群的细菌学清除率分别为89.6%和89.5%,PPS人群的细菌学清除率分别为95.9%和94.3%;二组FAS人群的综合疗效痊愈率分别为70.8%和65.8%,PPS人群的综合疗效痊愈率分别为76.3%和69.8%。上述结果比较,组间比较无统计学显著差异($P>0.05$)。

(2) 各病种有效性

① 治疗慢性支气管炎急性发作(AECB):

盐酸安妥沙星组68例,盐酸左氧氟沙星组70例进入FAS人群;盐酸安妥沙星组62例,盐酸左氧氟沙星组66例进入PPS人群。在治疗结束后1天盐酸安妥沙星组与盐酸左氧氟沙星组FAS人群的临床治愈率分别为47.1%和41.4%,PPS人群的临床治愈率分别为50.0%和43.9%;二组FAS人群的细菌学治愈率分别为45.7%和37.3%,PPS人群的细菌学治愈率分别为46.5%和38.0%;二组FAS人群的细菌学清除率分别为91.3%和94.1%,PPS人群的细菌学清除率分别为95.3%和94.0%,对临床主要致病菌肺炎克雷伯菌的细菌清除率分别为100%和91.7%;二组FAS人群的综合疗效痊愈率分别为45.7%和37.3%,PPS人群的综合疗效痊愈率分别为46.5%和38.0%。

② 治疗肾盂肾炎:

盐酸安妥沙星组与盐酸左氧氟沙星组均有72例进入FAS人群;盐酸安妥沙星组64例,盐酸左氧氟沙星组62例进入PPS人群。盐酸安妥沙星组和盐酸左氧氟沙星组在治疗结束后1天FAS人群的临床治愈率分别为

73.6%和69.4%，PPS人群的临床治愈率分别为82.8%和79.0%；二组FAS人群的细菌学治愈率分别为76.7%和68.3%，PPS人群的细菌学治愈率分别为85.2%和76.8%；二组FAS人群的细菌学清除率分别为91.3%和94.1%，PPS人群的细菌学清除率分别为95.3%和94.0%，对临床主要致病菌大肠埃希菌的细菌学清除率分别为100%和90.9%；二组FAS人群的综合疗效痊愈率分别为86.7%和81.0%，PPS人群的综合疗效痊愈率分别为96.3%和91.1%。

从具体病种分析，对于盐酸安妥沙星组与盐酸左氧氟沙星组治疗AECB病例，其治疗结束后1天的临床治愈率、细菌清除率和综合疗效治愈率的非劣性分析(FAS和PPS)结果表明，盐酸安妥沙星疗效非劣于盐酸左氧氟沙星，即临床上盐酸安妥沙星治疗AECB的疗效不差于盐酸左氧氟沙星，而治疗结束后7天时的临床治愈率、细菌清除率和综合疗效治愈率不能得出盐酸安妥沙星疗效非劣于阳性对照药盐酸左氧氟沙星的结论。对于盐酸安妥沙星组与盐酸左氧氟沙星组治疗肾盂肾炎病例，其治疗结束后1天及治疗结束后7天的临床治愈率、细菌清除率和综合疗效治愈率的非劣性分析，盐酸安妥沙星疗效非劣于阳性对照药盐酸左氧氟沙星，即临床上盐酸安妥沙星治疗急性肾盂肾炎的疗效不差于盐酸左氧氟沙星。

2. 安全性结果

(1) 症状体征

试验组与药物相关的临床不良事件有22例，轻度16例，中度4例，重度2例，依次表现为恶心、呕吐、纳差、腹痛、头痛、头晕、眩晕、耳鸣、失眠、尿频、皮疹、皮肤瘙痒、双下肢水肿、乏力，发生率(以例数计)16.06%。对照组与药物相关的临床不良事件有8例，轻度6例，中度2例，重度0例，表现基本类似，发生率(以例数计)5.71%。

(2) 实验室检查

盐酸安妥沙星组与药物相关的实验室异常不良事件有13例，轻度11例，中度2例，重度0例，依次表现为ALT升高、AST升高、LDH升高、TBIL升高、GGT升高、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增加和室早。盐酸安妥沙星组与药物相关的实验室异常不良事件有13例，轻度11例，中度2例，重度0例，发生率(以例数计)9.49%。盐酸左氧氟沙星组与药物相关的实验室异常不良事件有12例，轻度11例，中度1例，重度0例，表现基本类似，但未见室早。

QTc间期

本次试验QTc间期计算的方法为：采用Bazett氏校正公式，一般测量6个心动周期求其平均值，测得QT后按Bazett氏公式($QTc=QT/R-\sqrt{R}$)求出QTc。在治疗后第1天和第7天，QTc间期与基线比较未见显著性差异，QTc间期与QT间期在组间和组内前后比较也未见显著性差异。

共有4例因不良事件退出试验，其中盐酸安妥沙星组有1例因头晕/恶心停药，很可能有关；1例皮疹、1例恶心/眩晕(均为可能有关)停用药物并退出试验；盐酸左氧氟沙星组中有1例因皮疹/失眠(可能有关)停用药物并退出试验，以上4例患者停药后自觉不适症状均改善或消失，未予特殊治疗。本临床试验过程中无严重不良事件报告。

血糖影响

本项研究中，盐酸安妥沙星组观察有2例次血糖升高(1.46%)，盐酸左氧氟沙星组有3例次血糖升高(2.14%)，均为轻度升高，其中4例为餐后血糖(盐酸安妥沙星组2例，盐酸左氧氟沙星组2例)，判断为无关；1例为可能无关。没有报告与研究药物有关的血糖影响。

临床试验过程中所发现的不良反应主要是轻度和中度，无严重不良事件报告，两组不良事件组间比较无统计学差异($P>0.05$)。

(三) III期临床试验

本品III期临床试验采用区组随机化、双盲双模拟、多中心、平行对照的临床试验设计方法，评价盐酸安妥沙星片和对照药盐酸左氧氟沙星片治疗急性细菌性感染包括呼吸系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染的安全性和有效性。主要观察与评价指标包括：临床疗效、细菌学疗效、综合疗效和临床不良反应与化验异常。给药方法为盐酸安妥沙星组首次0.4g，以后每次0.2g，一日1次，疗程7~14天，盐酸左氧氟沙星组每次0.2g，一日2次，疗程7~14天。

本品III期临床试验共入选719例，其中盐酸左氧氟沙星组(A组)入选360例，剔除2例；进入全分析集(FAS)358例，进入符合方案集(PPS)341例，安全集(SS)35

8例。盐酸安妥沙星组(B组)入选359例,剔除1例;进入全分析集(FAS)358例,进入符合方案集(PPS)330例,安全集(SS)356例。

对于呼吸系统感染,本试验共入选239例,其中盐酸左氧氟沙星组入选120例,未入PPS集5例,剔除1例;盐酸安妥沙星组入选119例,未入PPS集11例,无剔除病例。本试验纳入PPS集分析共222例,其中盐酸左氧氟沙星组114例,盐酸安妥沙星组108例;纳入FAS分析共238例,其中盐酸左氧氟沙星组、盐酸安妥沙星组均为119例;纳入SS分析共236例,其中盐酸左氧氟沙星组119例,盐酸安妥沙星组117例。

对于泌尿系统感染,本试验共入选240例,其中盐酸左氧氟沙星组入选120例,未入PPS集8例,剔除1例;盐酸安妥沙星组入选120例,未入PPS集9例,无剔除病例。本试验共纳入PPS集分析222例,其中盐酸左氧氟沙星组111例,盐酸安妥沙星组111例;纳入FAS分析共239例,其中盐酸左氧氟沙星组119例,盐酸安妥沙星组120例;纳入SS分析共238例,盐酸左氧氟沙星组、盐酸安妥沙星组均为119例。

对于皮肤软组织感染,本试验共入选239例,其中盐酸左氧氟沙星组入选120例,未入PPS集4例;盐酸安妥沙星组入选119例,未入PPS集8例。本试验共纳入PPS集分析227例,其中盐酸左氧氟沙星组116例,盐酸安妥沙星组111例;纳入FAS分析共239例,其中盐酸左氧氟沙星组120例,盐酸安妥沙星组119例。

1. 有效性结果

本品Ⅲ期临床试验在本品Ⅱ期临床试验的基础上进行,以中度呼吸道感染、泌尿系统感染和皮肤(包括皮肤软组织)感染的住院和门诊患者为受试者,在本品药效学、PK/PD研究及Ⅱ期临床试验结果基础上,按照主要病种依次进行临床疗效、细菌学疗效和综合疗效分析。呼吸系统感染分析病种为肺炎、慢性支气管炎急性发作以及入选例数最多的急性支气管炎,泌尿系统分析病种为急性肾盂肾炎、急性膀胱炎,皮肤感染分析病种为伤口感染和多发性毛囊炎。

(1) 总体疗效:

治疗急性细菌性感染包括呼吸道感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染的总体有效性:治疗结束后1天,盐酸安妥沙星组和盐酸左氧氟沙星组FAS人群的临床治愈率分别为

77.9%和76.5%, PPS人群的临床治愈率分别为81.5%和78.0%;二组FAS人群的细菌学清除率分别为

96.0%和96.9%, PPS人群的细菌学清除率分别为96.6%和98.4%;治疗结束后7天,盐酸安妥沙星组和盐酸左氧氟沙星组FAS人群的临床治愈率分别为

83.5%和84.4%, PPS人群的临床治愈率分别为86.7%和86.2%;二组FAS人群的细菌学清除率分别为

96.8%和97.3%, PPS人群的细菌学清除率分别为97.5%和98.8%。上述结果统计学分析差异无显著性($P>0.05$)。

(2) 各病种疗效

各病种的观察结果如表1、表2和表3。

表1. 治疗结束后1天呼吸道感染临床小结表

病种/疗效	FAS				PPS			
	盐酸左氧氟沙		盐酸安妥沙		盐酸左氧氟沙		盐酸安妥沙	
	N	疗效n(%)	N	疗效	N	疗效n(%)	N	疗效n(%)
肺炎	17	7(41.2)	14	11(78.6)	16	7(43.8)	14	11(78.6)
	8	7/8	5	5/5	7	7/7	5	5/5
	6	6/6	2	2/2	6	6/6	2	2/2
综合疗效:痊愈率	8	3/8	5	4/5	7	3/7	5	4/5
慢性支气管炎急性发作	17	10(58.8)	14	9(64.3)	17	10(58.8)	13	9(69.2)
	14	13(92.9)	13	13(100)	14	13(92.9)	12	12(100)
	5	4/5	3	3/3	5	4/5	3	3/3
综合疗效:痊愈率	14	9(64.3)	13	8(61.5)	14	9(64.3)	12	8(66.7)

急性支气管炎								
	62	54(87.1)	73	57(78.1)	60	54(90.0)	64	56(87.5)
	19	19(100)	34	33(97.1)	19	19(100)	32	31(96.9)
	7	7/7	12	12(100)	7	7/7	12	12(100)
	3	3/3	9	8/9	3	3/3	7	6/7
	3	3/3	5	5/5	3	3/3	5	5/5
综合疗效:痊愈率	19	18(94.7)	34	26(76.5)	19	18(94.7)	32	26(81.3)

N:可评价病例数或细菌分离数; n:治愈或痊愈的例数或细菌清除数。

表2. 治疗结束后1天泌尿系统感染临床小结表

病种/疗效	FAS				PPS			
	盐酸左氧氟沙		盐酸安妥沙		盐酸左氧氟沙		盐酸安妥沙	
	N	疗效n(%)	N	疗效	N	疗效n(%)	N	疗效n(%)
急性肾盂肾炎								
	64	52(81.3)	67	54(80.6)	59	50(84.7)	63	51(81.0)
	56	54(96.4)	51	50(98.0)	52	51(98.1)	48	47(97.9)
	30	29(96.7)	25	24(96.0)	27	27(100)	23	22(95.7)
综合疗效:痊愈率	56	45(80.4)	51	42(82.4)	52	43(82.7)	48	39(81.3)
急性膀胱炎								
	47	43(91.5)	47	42(89.4)	45	42(93.3)	43	40(93.0)
	28	27(96.4)	27	27(100)	26	26(100)	25	25(100)
	15	14(93.3)	15	15(100)	13	13(100)	12	12(100)
综合疗效:痊愈率	28	24(85.7)	27	24(88.9)	26	23(88.5)	25	22(88.0)

表3. 治疗结束后1天皮肤软组织感染临床小结表

病种/疗效	FAS				PPS			
	盐酸左氧氟沙		盐酸安妥沙		盐酸左氧氟沙		盐酸安妥沙	
	N	疗效n(%)	N	疗效	N	疗效n(%)	N	疗效n(%)
伤口感染								
	20	16(80.0)	13	12(92.3)	18	15(83.3)	13	12(92.3)
	18	17(94.4)	12	12(100)	16	16(100)	12	12(100)
	10	10(100)	10	10(100)	9	9(100)	10	10(100)
综合疗效:痊愈率	18	14(77.8)	12	12(100)	16	13(81.3)	12	12(100)
多发性毛囊炎								
	54	35(64.8)	60	39(65.0)	54	35(64.8)	57	37(64.9)
	50	49(98.0)	55	55(100)	50	49(98.0)	54	54(100)
	19	18(94.7)	20	20(100)	19	18(94.7)	20	20(100)
凝固酶阴性葡萄	15	15(100)	14	14(100)	15	15(100)	14	14(100)
综合疗效:痊愈率	50	32(64.0)	55	36(65.5)	50	32(64.0)	54	35(64.8)

肺炎入选病例数较少, 可以进行综合疗效评价病例仅5例, 目前的临床疗效尚不能说明对本病种的有效性。慢性支气管炎急性发作, 可以进行综合疗效评价病例12例, 研究结果可

初步确证盐酸安妥沙星治疗肺炎克雷伯菌引起的慢性支气管炎的有效性。急性支气管炎, 可以进行综合疗效评价病例32例, 结果表明盐酸安妥沙星与盐酸左氧氟沙星一样治疗由肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌引起的急性支气管炎临床有效。但基于该病种主要由鼻病毒、流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等引起, 偶尔由肺炎支原体、肺炎衣原体或百日咳博德特菌引起, 因此, 该病种未被纳入适应症。

盐酸安妥沙星与盐酸左氧氟沙星治疗急性肾盂肾炎以及急性膀胱炎, 两药疗效相似, 在临床疗效、细菌学疗效、综合疗效上均取得较好治疗效果。对于临床主要致病菌大肠埃希菌达到较好的清除。对上述病种进行的非劣效性分析结果显示, 对于急性膀胱炎, 治疗结束后1天综合疗效, PPS集不能得出非劣于对照药品, 但治疗结束后7天综合疗效, 可以得出非劣于对照药品; 对于急性肾盂肾炎, 治疗结束后1天、7天综合疗效, 盐酸安妥沙星组非劣于盐酸左氧氟沙星组。

盐酸安妥沙星与盐酸左氧氟沙星治疗由金黄色葡萄球菌以及凝固酶阴性葡萄球菌引起的伤口感染、多发性毛囊炎有效。治疗急性多发性毛囊炎治疗后7天的临床疗效、综合疗效较治疗结束后1天升高。对上述病种进行的非劣效性分析结果显示, 伤口感染、多发毛囊炎的疗效盐酸安妥沙星组非劣于盐酸左氧氟沙星组。

2. 安全性结果

本研究全组共有714例进入安全性评价, 盐酸左氧氟沙星组358例, 盐酸安妥沙星组356例。盐酸左氧氟沙星组358例中共有38例(10.61%)发生48例次(13.41%)不良事件, 与研究药物相关的不良事件为33例(9.2%)43例次(12.01%), 导致病例脱落的不良事件2例(0.56%)5例次(1.4%)。盐酸安妥沙星组356例, 共有36例(10.11%)发生47例次(14.04%)不良事件, 与研究药物相关的不良事件为29例(8.1%)38例次(10.67%), 导致病例脱落的不良事件2例(0.56%)3例次(0.84%)。不良反应程度大多为轻度和中度, 在继续用药或停药后缓解和改善。两组的不良反应发生率相似, 两组的不良事件的发生率、与药物相关的不良事件发生率经统计学检验无差异($P>0.05$)。

本研究重点对于安全性中的QT/QTc问题进行了详细分析。在病例核准过程中, 特别对以往机读有QT间期延长的7份病例进行了核准, 482号、586号受试者未进行终点的心电图评价, 按照前一个观察点数据评价后为正常心电图。其余Ⅲ期临床病例经心血管专科医生手工测量后没有发现心电图QTc明显延长。

【药理毒理】

药理作用

1. 抗菌作用机制

本品为左氧氟沙星结构改造的氟喹诺酮类抗菌药物。左氧氟沙星的主要作用机理是通过抑制细菌DNA旋转酶(细菌拓扑异构酶II)的活性, 阻碍细菌DNA的复制而达到抗菌作用。

2. 抗菌活性

抗菌实验结果表明, 本品对大部分的革兰阴性菌和革兰阳性菌均有抗菌活性。体外试验显示出对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、抗酸杆菌, 以及非典型致病菌如支原体、衣原体和军团菌均有抗菌活性。

安妥沙星对革兰阳性需氧菌有抗菌活性的细菌主要包括: 金黄色葡萄球菌(MSSA)、表皮葡萄球菌(MSSE)、中间型葡萄球菌、腐生葡萄球菌、A群链球菌(化脓性链球菌)和B群链球菌、无乳链球菌、肺炎链球菌、粪肠球菌。

对革兰阴性需氧菌有抗菌活性的细菌主要包括: 流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、聚团肠杆菌、肺炎克雷伯菌、臭鼻克雷伯菌、卡他莫拉菌、变形杆菌属、伤寒沙门菌、痢疾杆菌、粘质沙雷菌、枸橼酸杆菌、不动杆菌、铜绿假单胞菌、普鲁威登斯菌及嗜麦芽窄食单胞菌, 以及淋球菌。

体外抗菌活性研究显示: 本品对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)、甲氧西林耐药的表皮葡萄球菌(MRSE)的MIC₅₀均为2mg/L。对中间型葡萄球菌、腐生葡萄球菌、A群链球菌、B群链球菌具有较强抑制活性。本品在≤0.25mg/L浓度即可抑制50%的大肠埃希菌(环丙沙星敏感株)、不动杆菌(环丙沙星敏感株)、产气肠杆菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌、痢疾杆菌。本品对流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌(环丙沙星敏感株)、枸橼酸杆菌、普鲁威登斯菌及嗜麦芽窄食单胞菌、脆弱类杆菌、淋球菌同样具有较强抗菌活性。安妥沙星对临床分离致病菌的体外抗菌活性见下表。

安妥沙星对临床分离致病菌的体外抗菌活性

细 菌	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	MIC _{Range} (mg/L)
-----	--------------------------	--------------------------	-----------------------------

金黄色葡萄球菌(MSSA)	0.125	1	0.008-1
金黄色葡萄球菌(MRSA)	2	8	0.125-16
表皮葡萄球菌(MSSE)	0.125	1	0.008-1
表皮葡萄球菌(MRSE)	2	32	0.06-32
中间型葡萄球菌	0.25	2	0.125-2
腐生葡萄球菌	0.06	1	0.015-2
肺炎链球菌	2	16	0.125-16
A群链球菌(化脓性链球菌)	0.25	4	0.125-16
B群链球菌	0.25	4	0.03-64
粪肠球菌	1	16	0.25-64
嗜血流感杆菌	0.015	0.125	0.008-0.125
淋球菌	0.06	0.125	0.015-0.25
大肠埃希菌(CPLX敏感株)	0.25	2	0.015-2
大肠埃希菌(CPLX耐药株)	16	64	1->128
阴沟肠杆菌	0.5	64	0.015-128
产气肠杆菌	0.06	0.5	0.06->128
聚团肠杆菌	0.06	0.5	0.06-2
伤寒沙门菌	0.125	2	0.125-4
痢疾杆菌	0.25	1	0.008-2
变形杆菌属(CPLX敏感株)	0.125	0.25	0.004-0.5
变形杆菌属(CPLX耐药株)	8	16	4-32
肺炎克雷伯菌	0.06	8	<0.008-128
枸橼酸杆菌	32	64	0.25-64
粘质沙雷菌	0.25	2	0.06-8
铜绿假单胞菌(CPLX敏感株)	1	2	2
铜绿假单胞菌(CPLX耐药株)	8	32	2-32
不动杆菌属(CPLX敏感株)	0.03	0.25	0.015-2
不动杆菌属(CPLX耐药株)	4	16	2-16
嗜麦芽黄杆菌	0.5	4	0.25-4
普鲁威登斯菌	0.25	1	0.125-1
脆弱拟杆菌	0.5	2	0.125-2
白色念珠菌	>128	>128	>128

注:MSSA:甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌;MRSA:甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌;MSSE:甲氧西林敏感的表皮葡萄球菌;MRSE:甲氧西林耐药的表皮葡萄球菌;CPLX:环丙沙星。

杀菌试验显示,本品在1/2MIC、MIC、2MIC、4MIC浓度时就有显著的杀菌作用;与细菌作用24小时,可杀灭99%的细菌。

毒理研究

1. 急性毒性

小鼠一次口服盐酸安妥沙星LD₅₀为1929 mg/kg, 95% 可信限为1664~2235 mg/kg。小鼠一次静脉注射盐酸安妥沙星LD₅₀为:215.8 mg/kg, 95% 可信限为196.2~237.3 mg/kg。小鼠给药后主要表现为活动减少,脏器未见明显病理性改变。

大鼠口服盐酸安妥沙星 $LD_{50}>3000$ mg/kg;静脉注射盐酸安妥沙星 $LD_{50}>200$ mg/kg。毒性靶器官可能为肝脏、心以及肺,口服给药时对胃肠道有毒性作用。

2. 长期毒性

(1) 犬长期毒性试验

犬分别口服盐酸安妥沙星8、24、48mg/kg/天,连续给药3个月,停药恢复1个月。各给药组犬给药后均出现程度不同的后肢乏力,全身颤抖等,该表现有明显的剂量相关性,提示本品对动物的神经-肌肉系统有影响。高、中剂量组各有2只犬给药后见眼睑皮肤轻度浮肿,提示本品可能影响犬的水盐代谢。

Beagle犬口服安妥沙星72mg/kg/天,连续给药3个月。给药犬表现为后肢乏力、趴地、全身颤抖;脸部皮肤及双耳浮肿;给药第9周起体重增长减慢,进食量下降;给药后3个月,心率较给药前明显减慢,心电图QTc间期明显延长;血液生化检测见ALT、AST、Crea升高,TP和ALB降低;血液学检测未见异常。

给药组犬胆囊充盈,可见少许黑褐色泥沙样结石,肠系膜淋巴结、肠粘膜充血以及肝脏颜色变浅等。病理组织学检查显示:给药组肝脏见散在肝细胞小灶性坏死,伴炎细胞浸润,周围可见双核肝细胞数量稍增多,枯否氏细胞吞噬棕黄色色素颗粒现象增多;肠系膜淋巴结髓质窦内出血等。其余未见明显与药物相关的变化。

犬长毒试验中进行的毒代动力学试验结果显示,连续给药90天,未引起QT间期延长的48mg/kg组 C_{max} 和 AUC_{0-24} 分别为 $12.415\pm 2.08\mu\text{g/ml}$ 和 $126.5\pm 21.4\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$,引起QT间期延长的72mg/kg组 C_{max} 和 AUC_{0-24} 分别为 $27.54\pm 3.2\mu\text{g/ml}$ 和 $245.99\pm 49.9\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 。

连续90天给药,Beagle犬的胸骨骨关节软骨和长骨膝关节软骨进行病理切片观察,结果未见软骨细胞变性或基质丢失,与对照组相比未见明显差异。

上述两个犬的毒性研究,本品的主要毒性表现为:给药后导致后肢乏力、致脸部皮肤浮肿;Beagle犬口服72mg/kg连续3个月,心电图QTc间期延长;肝脏功能受损,病理学检查见肝细胞小灶性坏死。上述结果提示本品对犬的主要毒性靶器官为心、肝脏。

本试验的无毒性剂量为8mg/kg。

(2) 大鼠长期毒性

大鼠口服盐酸安妥沙星40、80、160mg/kg/天,连续给药3个月,停药恢复1个月。所有给药组大鼠均出现不规律的流涎,流涎的发生时间以及频率与剂量有明显相关;停药后,流涎现象消失。给药各组大鼠的血象、生化以及病理学检查等均未出现与给药相关的病理性改变。本实验表明,本品对大鼠的植物神经系统可能有影响。

大鼠长期给药的无毒性剂量为160mg/kg。

3. 遗传毒性

(1) 细胞染色体畸变试验:以本品对细胞的 IC_{50} 值作为最大浓度,依次倍比稀释三个浓度,分别在有或没有S9条件下考察本品对CHL细胞染色体的致畸变作用。结果:在所有的条件下,中、低浓度组染色体的畸变率均在5%以下,高浓度组(IC_{50})细胞的染色体畸变率 $\geq 5\%$,表明盐酸安妥沙星在高剂量下对CHL细胞有潜在诱导染色体畸变作用。

(2) 细胞基因突变试验:用V79细胞株检测盐酸安妥沙星对次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶位点(HGPRT)的致突变作用。在有或没有S9的条件下,盐酸安妥沙星300 $\mu\text{g/ml}$ 对V79细胞无诱发HGPRT基因突变的作用。

(3) 小鼠骨髓微核试验:小鼠口服1.0、0.5、0.25g/kg安妥沙星,连续给药2天,末次给药后24小时观察对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核形成的影响。结果本品不诱发骨髓嗜多染红细胞微核的形成。

上述资料提示:本品在较大剂量下可能有潜在的染色体致畸作用。

4. 生殖毒性

(1) 一般生殖毒性试验:雄性大鼠在精子生成期、雌性大鼠在卵母细胞生长发育期和胚胎早期给予盐酸安妥沙星,剂量在40-320mg/kg/d时,盐酸安妥沙星对雌性和雄性大鼠生殖能力无明显影响。

(2) 致畸敏感期毒性研究:盐酸安妥沙星无致畸作用,50mg/kg剂量为孕鼠和胚胎发育无毒剂量。

家兔在孕6-

18天经口给予盐酸安妥沙星40、80和160mg/kg/day,对家兔未显示明显的致畸作用。但80和160mg/kg组对母体有较为严重的胃肠道反应。本试验条件下,盐酸安

妥沙星对家兔无明显致畸作用,但对孕兔有明显的毒性反应。40mg/kg为本试验的无毒性反应剂量。

(3)围产期生殖毒性试验:大鼠围产期给药,剂量在40-320mg/kg/d范围内盐酸妥沙星除造成部分F0代母鼠给药后流涎外,对F0代母鼠的行为、活动、体重及胚胎无明显影响,对F1代大鼠生长发育、哺乳期存活能力、生理发育、神经行为能力、运动协调性、游泳衰竭时间、学习与记忆能力、自主活动、生殖能力及F2代仔鼠生存能力和生长发育等均无明显影响。320mg/kg为本试验的无毒性反应剂量。

5. 光毒性试验

Balb/c小鼠口服盐酸妥沙星50、100、200mg/kg三个剂量,连续给药7天,每天用紫外线照射,强度为21.6J/cm²。结果所有盐酸妥沙星剂量组未表现出明显的光毒性。与其它喹诺酮类药物比较,光毒性明显低于洛美沙星、司帕沙星和环丙沙星,与诺氟沙星相当。

6. 药代动力学

(1)分布:大鼠实验表明盐酸妥沙星在体内分布广,除脑和脂肪组织外,其他组织浓度均高于血浆药物浓度,其中以肺、脾、肠、胃和肾浓度最高,在肝和卵巢也有较高的浓度。

(2)代谢:大鼠实验显示在胆汁中发现高浓度的葡萄糖醛酸结合产物,提示人胆汁中也可能存在该代谢物。

(3)血浆蛋白结合:用平衡透析法测得盐酸妥沙星在人血浆中血浆蛋白结合率为17.52%,同多数喹诺酮类药物相似,盐酸妥沙星属于低蛋白结合率药物。

7.对豚鼠心室肌细胞延迟整流钾电流(I_K)的影响:用胶原酶消化豚鼠单个心室肌细胞,采用全细胞膜片钳记录的方法,观察不同浓度的盐酸妥沙星对I_K的影响,以相应浓度的乳酸左氧氟沙星做阳性对照。结果:盐酸妥沙星对I_K电流有抑制作用,并呈浓度依赖性。左氧氟沙星也有浓度依赖性的抑制I_K的作用。

【药代动力学】

健康受试者单次口服300、400和500mg盐酸妥沙星后,测得达峰时间(T_{max})分别为1.09±0.58, 1.40±0.48, 1.62±0.58

小时,说明药物吸收较快,峰浓度(C_{max})分别为2.91±0.43、3.53±0.52、4.32±0.10 mg/L。口服盐酸妥沙星后,盐酸妥沙星在人体内血药浓度-

时间曲线符合二房室模型特征,估算的分布半衰期(T_{1/2α})分别为7.46±3.44、7.49±1.91和9.77±4.60小时,消除半衰期(T_{1/2β})分别为20.3±4.35、20.22±3.33、20.61±4.58

小时,给药72小时内约有40~45%的盐酸妥沙星以原形从尿中排出。估算的三种剂量的曲线下面积(AUC_{0-t_n})

分别为44.23±6.49、59.67±12.19、80.05±15.79μg·h/ml,峰浓度、AUC_{0-t_n}

与剂量间存在很好的线性关系。研究结果表明,盐酸妥沙星在300-500mg剂量范围内,人体内的药代动力学符合线性动力学特征。

盐酸妥沙星300、400和500mg剂量主要药代动力学参数

参数	结果(Mean±SD)		
	300mg	400mg	500mg
C _{max} (mg/L)	2.91±0.43	3.53±0.52	4.32±0.10
T _{max} (h)	1.09±0.58	1.40±0.48	1.62±0.58
T _{1/2α} (h)	7.46±3.44	7.49±1.91	9.77±4.60
T _{1/2β} (h)	20.3±4.35	20.22±3.33	20.61±4.58
V/F(L/kg)	2.88±0.56	3.00±1.07	2.75±0.86
CL/F(L/h/kg)	0.10±0.02	0.10±0.03	0.09±0.02
AUC _{0-t_n} (μg·h/ml)	44.23±6.49	59.67±12.19	80.05±15.79
AUC _{0-∞} (μg·h/ml)	51.2±7.28	66.6±11.61	85.9±16.62
72h累积排泄%	45.63±14.14	43.60±17.54	40.03±9.98

V/F:总表观分布容积;CL/F:血浆清除率。

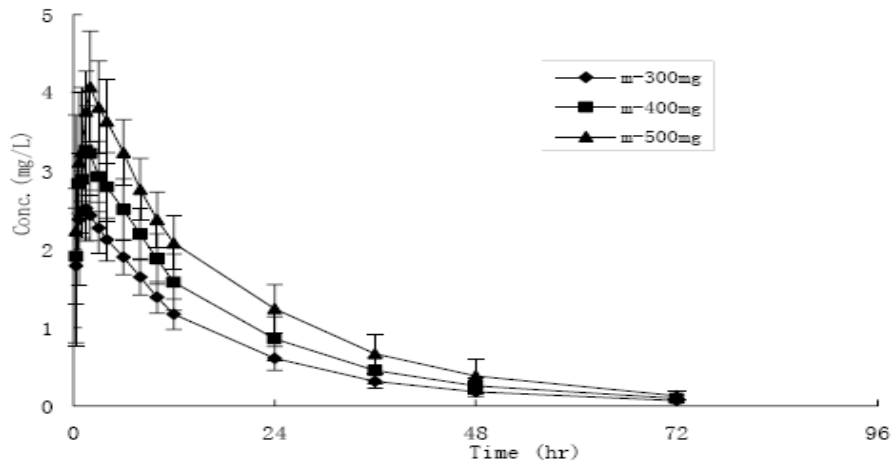


图1. 健康受试者单次口服300、400和500mg盐酸安妥沙星血药浓度-时间曲线
 每次口服300mg, 一日1次, 连续7天用药, 连续药代动力学试验研究结果显示:
 盐酸安妥沙星的血药浓度在用药4天达稳态, 稳态后的平均峰浓度为 4.49 ± 0.81 mg/L,
 稳态血药浓度 (C_{av}) 为 3.11 ± 0.52 mg/L,
 稳态血药浓度曲线下面积 (AUC_{ss}) 为 74.74 ± 12.58 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 120小时尿药累积排泄
 率为61.94%。

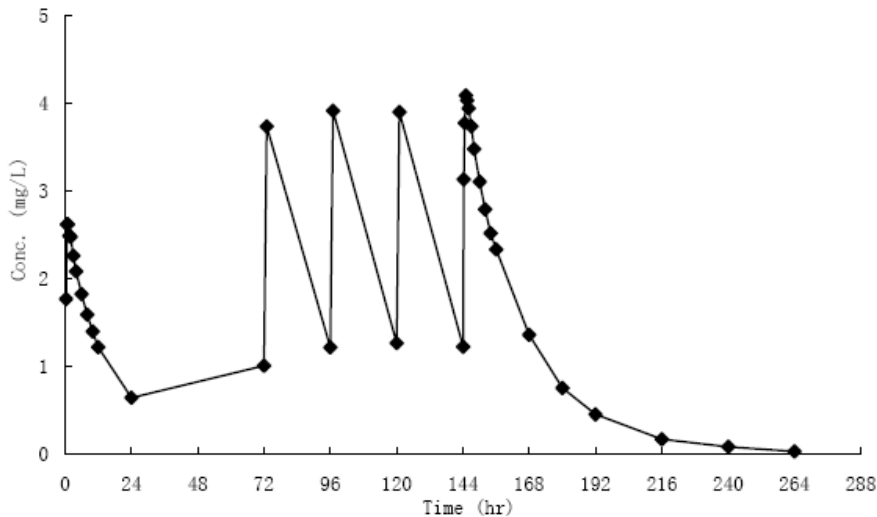


图2. 健康受试者连续口服300mg x 7天盐酸安妥沙星血药浓度-
 时间曲线
 每天给药1次, 每次200mg, 首次剂量加倍(400mg), 血药浓度可以在第2日达
 到稳态水平。血药浓度达峰时间为 1.5 ± 0.7 小时, 稳态峰浓度为 2.10 ± 0.39
 mg/L, 谷浓度 0.53 ± 0.25
 mg/L, 波动度为 1.6 ± 0.4 , 稳态血药浓度曲线下面积为 24.32 ± 6.03 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 120小
 时尿中累积排泄百分率为60.06%。

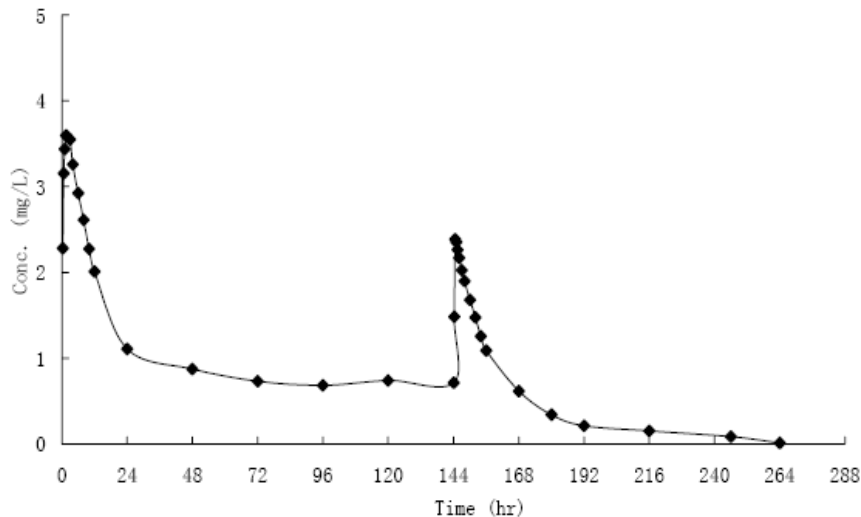


图3. 健康受试者首剂400mg, 连续口服200mg x 6天盐酸安妥沙星血药浓度-时间曲线

盐酸安妥沙星的药代特征如下:

吸收:

健康志愿者单次口服300, 400和500mg盐酸安妥沙星片的药代动力学研究结果显示:12名受试者三交叉试验口服300、400和500mg盐酸安妥沙星片后, 血药浓度达峰时间分别为 1.09 ± 0.58 , 1.40 ± 0.48 , 1.62 ± 0.58 小时, 药物吸收较快, 峰浓度分别为 2.91 ± 0.43 , 3.53 ± 0.52 , $4.32 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ 。口服安妥沙星后, 安妥沙星在人体内血药浓度-时间曲线符合二房室模型特征, 估算的分布半衰期 7.46 ± 3.44 、 7.49 ± 1.91 和 9.77 ± 4.60 小时, 说明药物在人体中的分布较慢, 消除半衰期分别为 20.3 ± 4.35 、 20.22 ± 3.33 、 20.61 ± 4.58 小时, 说明药物在体内消除比较慢。估算的三种剂量的 AUC_{0-t_n} 分别为 44.23 ± 6.49 、 59.67 ± 12.19 、 $80.05 \pm 15.79 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 峰浓度、 AUC_{0-t_n} 与剂量间存在很好的线性关系。在300-500mg范围内, 安妥沙星在人体内符合线性动力学特征, 消除半衰期长约20小时左右, 较左氧氟沙星的半衰期(6小时)长, 同剂量安妥沙星的体内暴露(AUC)也高于左氧氟沙星。

连续7天每日1次口服, 每次300mg连续给药的药代动力学研究结果显示, 血药浓度在给药4天时达稳态, 稳态后的平均谷浓度为 $4.49 \pm 0.81 \text{mg/L}$, 平均峰浓度为 $20.75 \pm 2.93 \text{mg/L}$ 。

比较单次和连续给药第7天的药代动力学研究结果表明, 单次和多次给药的半衰期没有差异, 说明连续给药的药物体内过程未发生明显改变。根据连续给药第1天和第6天的血药谷浓度计算得知蓄积因子为 1.91 ± 0.77 。连续给药第4天血药浓度即达稳态, $\text{DF}(\%)$ 为 102.13 ± 23.92 、蓄积因子为 1.91 ± 0.77 , 盐酸安妥沙星在体内基本没有蓄积。

每天给药1次口服, 每次200mg, 首次剂量加倍(400mg)的连续给药药代动力学研究结果表明, 首次剂量加倍可使血药浓度更快地达到稳态水平。血药浓度达峰时间 1.5 ± 0.7 小时, 稳态峰浓度为 $2.10 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$, 谷浓度 $0.53 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$, 波动度为 1.6 ± 0.4 , 稳态血药浓度曲线下面积 $24.32 \pm 6.03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 。

分布:

大鼠实验表明安妥沙星在体内分布广, 除脑和脂肪组织外, 其他组织浓度均高于血浆药物浓度, 其中以肺、脾、肠、胃和肾浓度最高, 在肝和卵巢也有较高的浓度, 提示在人体中也可能存在类似的现象。目前尚缺乏人体研究数据。

用平衡透析法测得安妥沙星在人血浆中血浆蛋白结合率为17.52%, 同多数喹诺酮类药物相似, 安妥沙星属于低蛋白结合率药物。安妥沙星在大鼠血浆中蛋白结合率为33%, 说明存在种属差异。

代谢:

人口服安妥沙星后, 在人体尿中发现3个I相代谢产物, 经LC-IT-TOF/MS技术初步鉴定为N-去甲基安妥沙星、N-氧化安妥沙星和N-

去甲基安妥沙星羟化产物,未发现去NH产物,基本代谢途径与氧氟沙星类似。在人尿中没有发现II相代谢物。

大鼠实验显示在胆汁中发现高浓度的葡萄糖醛酸结合产物,提示人胆汁中也可能存在该代谢物。目前尚缺乏人体研究数据。

排泄:

健康受试者单剂量口服 300、400和500mg安妥沙星后,72小时内尿中原形排泄分数分别为45.5%,43.6%和40.3%,三种剂量的尿中排泄分数相近。假定药物的口服生物利用度为100%,则有40-60%的药物在体内以原形物或/和代谢物的形式通过粪便排泄以及以代谢物形式经尿道排泄。

大鼠体内的原形排泄只有22%,80%左右以代谢形式消除。大鼠实验显示有1.8%的药物从胆汁排泄,6.4%的药物从粪中排泄,提示在人体中也有部分的药物可能从胆汁排泄或粪中排泄。目前尚缺乏人体研究数据。

影响因素:

性别因素

在5名健康女性和6名男性受试者中口服300mg盐酸安妥沙星药代动力学研究(同时评价食物对安妥沙星体内过程的影响)结果表明,受试者在禁食或餐后(酸奶:125g,肉包子1个,鸡蛋1个)30min内口服安妥沙星300mg,无论是进食给药,还是空腹给药,安妥沙星在男性和女性受试者中的药物代谢动力学参数都无显著性差异,提示安妥沙星的药物代谢动力学行为不存在性别差异。

食物因素

上述性别对药物药代动力学影响研究同时表明,除了达峰时间略有延迟外($P>0.05$),与禁食比较,餐后服药的药物代谢动力学参数无显著差异,提示正常进食不影响安妥沙星的药物代谢动力学行为。

【贮藏】

遮光,密封保存。

【包装】

双铝箔包装。6片/盒;10片/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

【批准文号】

【生产企业】

企业名称:安徽环球药业股份有限公司

生产地址:蚌埠市华光大道1185号

邮政编码:233010

电话号码:0552-4098318

传真号码:0552-4098962

网 址:<http://www.ahgp.com.cn>