

核准日期：2006 年 10 月
修改日期：2007 年 02 月
2010 年 08 月
2010 年 11 月
2015 年 02 月
2015 年 05 月
2017 年 03 月
2019 年 02 月

盐酸缬更昔洛韦片使用说明书

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：盐酸缬更昔洛韦片
商品名称：万赛维® Valcyte®
英文名称：Valganciclovir Hydrochloride Tablets
汉语拼音：Yan Suan Xie Geng Xi Luo Wei Pian

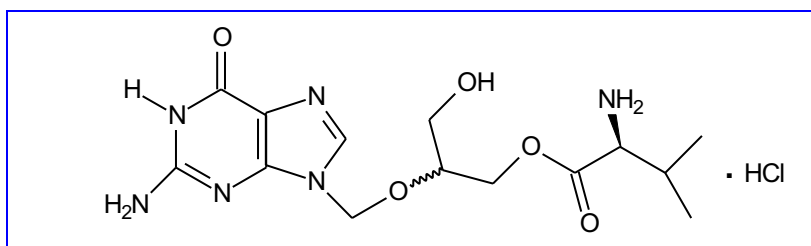
【成份】

化学名称：

1.L-缬氨酸-2[(2-氨基-1,6-二氢-6-氧-9H-嘌呤-9-基)甲氧基]-3-羟-丙酯，单盐酸盐。

2.9-[[2-羟-1-(羟甲基)羟乙基]甲基]鸟嘌呤核苷 L-缬氨酸单酯，单盐酸盐。

化学结构式：



分子式：C₁₂H₂₂N₆O₅ · HCl

分子量：390.83

【性状】

本品为粉红色卵圆形薄膜包衣口服片。

【适应症】

盐酸缬更昔洛韦片适用于治疗成人获得性免疫缺陷综合症（AIDS）患者的巨细胞病毒（CMV）视网膜炎。

盐酸缬更昔洛韦片适用于预防存在 CMV 感染风险的实体器官移植患者的 CMV 感染。

【规格】

450mg(以缬更昔洛韦计)

【用法用量】

注意-避免药物过量的基本要求是严格按推荐剂量给药。

标准剂量

盐酸缬更昔洛韦片口服给药，应与食物同服（参见【药代动力学】—特殊人群的药代动力学，吸收）。盐酸缬更昔洛韦片可迅速大量的转化成更昔洛韦。以更昔洛韦测定的盐酸缬更昔洛韦片的生物利用度比口服更昔洛韦高 10 倍，因此应严格遵守以下所述的盐酸缬更昔洛韦片用量和用法说明（参见【注意事项】和【药物过量】）。

CMV 视网膜炎的治疗

成人患者

CMV 视网膜炎的诱导治疗

对于活动性 CMV 视网膜炎患者，推荐剂量是 900mg（两片 450mg 的片剂），每天两次，服 21 天。延长诱导治疗可能增加骨髓毒性的风险（参见【注意事项】）。

CMV 视网膜炎的维持治疗

在诱导治疗后，或对于非活动性 CMV 视网膜炎患者，推荐剂量是 900mg（两片 450mg 的片剂），每天一次。视网膜炎恶化的患者可重复诱导治疗（参见 CMV 视网膜炎的诱导治疗）。维持治疗的时限应因人而异。

儿科患者

尚未通过充分的和良好对照的儿科患者临床研究确定盐酸缬更昔洛韦片治疗儿童 CMV 视网膜炎的安全性和有效性。

移植患者 CMV 感染的预防

成人患者

对于肾脏移植患者，推荐剂量是 900mg（两片 450mg 的片剂），每天一次，从移植后 10 天内开始，直至移植后 200 天。

对于已接受肾脏以外的实体器官移植的患者，推荐剂量是 900mg（两片 450mg 的片剂），每天一次，从移植后 10 天内开始，直至移植后 100 天。

特殊剂量指南

老年患者

尚未针对 65 岁以上成年患者开展研究，在老年患者人群中的安全性和有效性尚未确立。鉴于肾脏清除率随年龄增长而下降，老年患者给予盐酸缬更昔洛韦片时应特别注意其肾脏状态（参见表 1 和【药代动力学】-老年患者）。

成年肾功能受损患者

应密切监测血清肌酐或估算的肌酐清除率水平。对于成年患者应按下表 1 所示根据肌酐清除率调整剂量（参见【药代动力学】—特殊人群的药代动力学和【注意事项】）。

表 1：肾功能受损患者片剂服用剂量

CrCl(ml/min)	诱导剂量	维持剂量/预防剂量
≥60	900mg 每天 2 次	900mg 每天 1 次
40-59	450mg 每天 2 次	450mg 每天 1 次
25-39	450mg 每天 1 次	450mg 每 2 天 1 次
10-24	450mg 每 2 天 1 次	450mg 每周 2 次
<10	不推荐	不推荐

可按下面公式根据血清肌酐估算肌酐清除率：

$$\text{男性的肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}[\text{岁}]) \times (\text{体重}[\text{kg}])}{(72) \times (0.011 \times \text{血清肌酐}[\mu\text{mol} / \text{L}])}$$

女性的肌酐清除率=0.85×男性数值

肝功能受损患者

尚未在肝功能受损患者中确立盐酸缬更昔洛韦片的安全性和有效性(参见【药代动力学】—特殊人群药代动力学，肝损伤)。

【不良反应】

临床试验

缬更昔洛韦是更昔洛韦的前体药物，口服后迅速转化成更昔洛韦。因此已知的与更昔洛韦有关的不良反应预计也会在应用盐酸缬更昔洛韦片时发生。所有在盐酸缬更昔洛韦片临床研究中观察到的不良反应在应用更昔洛韦时也都曾观察到。所以，不良反应表中纳入了通过静脉或口服更昔洛韦或服用缬更昔洛韦后报告的药物不良反应(参见表 2)。

缬更昔洛韦/更昔洛韦治疗的患者中，最严重和最常见药物不良反应为血液学反应，包括中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症。

不良反应列表里显示的发生频率情况来自更昔洛韦(GAN1697, GAN1653, 2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041)或缬更昔洛韦(WV15376, WV15705)临床试验中维持治疗的患者群体(n=1704)。速发过敏反应、粒细胞缺乏症和粒细胞减少症除外，这三者的发生频率的情况来自上市后经验。频率以百分比示，CIOMS 频率类别分别定义为十分常见(≥1/10)、常见(≥1/100-<1/10)、偶见(≥1/1000-<1/100)、罕见(≥1/10000-<1/1000)以及十分罕见(<1/10000)。

除视网膜脱离(仅 CMV 视网膜炎患者报告)外，缬更昔洛韦/更昔洛韦的总体安全性在 HIV 和器官移植人群中一致。然而某些反应的发生率略有差异。缬更昔洛韦相关的腹泻风险高于静脉注射更昔洛韦。HIV 患者中更常报告发热、各种念珠菌属感染、抑郁、重度中性粒细胞减少症(ANC<500/μL)和皮肤反应。器官移植者更常报告肾和肝功能障碍。

表 2 接受维持治疗的 HIV 患者中更昔洛韦/缬更昔洛韦不良反应报告频率表 (n=1704)

ADR (MedDRA) 系统器官分类	百分比	频率分类
感染及侵染类疾病:		
各种念珠菌感染, 包括口腔念珠菌病	22.42%	十分常见
上呼吸道感染	16.26%	
脓毒症	6.92%	常见
流行性感冒	3.23%	

尿路感染	2.35%	
蜂窝织炎	1.47%	
血液及淋巴系统疾病:		
中性粒细胞减少症	26.12%	十分常见
贫血	19.89%	
血小板减少症	7.34%	常见
白细胞减少	3.93%	
全血细胞减少症	1.06%	
骨髓功能衰竭	0.29%	偶见
再生障碍性贫血	0.06%	罕见
粒细胞缺乏症*	0.02%	
粒细胞减少症*	0.02%	
免疫系统疾病:		
超敏反应	1.12%	常见
速发过敏反应*	0.02%	罕见
代谢及营养类疾病:		
食欲减退	12.09%	十分常见
体重降低	6.46%	常见
精神病类:		
抑郁	6.69%	常见
意识模糊状态	2.99%	
焦虑	2.64%	
激动	0.59%	偶见
精神异常	0.23%	
思维异常	0.18%	
幻觉	0.18%	
各类神经系统疾病:		
头痛	17.37%	十分常见
失眠	7.22%	常见
周围神经病	6.16%	
头晕	5.52%	
感觉错乱	3.58%	
感觉减退	2.58%	
惊厥发作	2.29%	
味觉障碍 (味觉紊乱)	1.35%	
震颤	0.88%	偶见
眼器官疾病:		
视觉损害	7.10%	常见
视网膜剥离**	5.93%	
玻璃体飞蛾症	3.99%	
眼痛	2.99%	
结膜炎	1.58%	
黄斑水肿	1.06%	
耳及迷路类疾病:		
耳痛	1.17%	常见
耳聋	0.65%	偶见
心脏器官疾病:		

心律不齐	0.47%	偶见
血管类疾病:		
低血压	2.05%	常见
呼吸系统、胸及纵膈疾病:		
咳嗽	18.31%	十分常见
呼吸困难	11.80%	
胃肠系统疾病:		
腹泻	34.27%	十分常见
恶心	26.35%	
呕吐	14.85%	
腹痛	10.97%	
消化不良	4.81%	常见
肠胃气胀	4.58%	
上腹痛	4.58%	
便秘	3.70%	
口腔溃疡	3.17%	
吞咽困难	2.93%	
腹胀	2.41%	
胰腺炎	1.64%	
肝胆系统疾病:		
血碱性磷酸酶升高	3.58%	常见
肝功能异常	3.23%	
天门冬氨酸氨基转移酶升高	1.88%	
丙氨酸氨基转移酶升高	1.23%	
皮肤和皮下组织类疾病:		
皮炎	11.80%	十分常见
盗汗	7.92%	常见
瘙痒	4.58%	
皮疹	2.52%	
脱发	1.29%	
皮肤干燥	0.94%	偶见
荨麻疹	0.70%	
肌肉骨骼及结缔组织疾病:		
背痛	4.46%	常见
肌痛	3.52%	
关节痛	3.35%	
肌肉痉挛	2.99%	
肾脏及泌尿系统疾病:		
肾损害	2.52%	常见
肾肌酐清除率降低	2.35%	
血肌酐升高	1.88%	
肾衰	0.76%	偶见
血尿	0.70%	
生殖系统及乳腺疾病:		
男性不育	0.23%	偶见
全身性疾病及给药部位反应:		
发热	33.51%	十分常见
疲劳	18.96%	

疼痛	5.81%	常见
寒颤	5.40%	
不适	2.11%	
乏力	2.00%	
胸痛	0.88%	偶见

*这些不良反应频率来源于上市后经验

**仅 CMV 视网膜炎治疗的 HIV 患者报告了视网膜脱离

对某些特定的不良反应的描述

中性粒细胞减少症

根据治疗前的中性粒细胞计数无法预测中性粒细胞减少症的风险。中性粒细胞减少症一般发生在诱导治疗第 1 周或第 2 周。细胞计数一般在停药或减少剂量后 2-5 天内恢复正常（参见【注意事项】）。

血小板减少症

基线血小板计数低的患者（ $<100000/\mu\text{l}$ ），形成血小板减少症的风险增高。因免疫抑制药物治疗引起的医源性免疫抑制者，其血小板减少症风险高于 HIV 患者（参见【注意事项】）。重度血小板减少症可能与潜在危及生命的出血相关。

治疗时长或不同适应症对不良反应发生率的影响

相比接受缬更昔洛韦或口服更昔洛韦治疗的实体器官移植患者，在接受缬更昔洛韦治疗的 CMV 视网膜炎患者（16%）中，重度中性粒细胞减少症（ $\text{ANC}<500/\mu\text{L}$ ）更为常见。接受缬更昔洛韦或口服更昔洛韦至移植后 100 天的患者，其重度中性粒细胞减少症发生率分别为 5% 和 3%，而接受缬更昔洛韦至移植后 200 天的患者，其重度中性粒细胞减少症发生率为 10%。

研究发现相比 CMV 视网膜炎患者，缬更昔洛韦及口服更昔洛韦治疗至移植后 100 天或 200 天的实体器官移植患者，其血清肌酐增幅更大。而肾功能受损更常见于实体器官移植患者。

盐酸缬更昔洛韦片的总体安全性在预防长达 200 天的高风险肾移植患者中未发生改变。200 天组报告的白细胞减少症发生率略高，两组报告的中性粒细胞减少症、贫血症和血小板减少症发生率相似。

儿科患者

国外已开展的儿科患者临床试验，包括在 179 例有 CMV 感染风险的实体器官移植儿科患者（年龄自 3 周龄至 16 岁）和 133 例伴有症状的先天性 CMV 疾病的新生儿（年龄 2 天到 31 天）患者中进行的对盐酸缬更昔洛韦的研究，更昔洛韦暴露时间从 2 天到 200 天不等。

儿科患者总体安全性与成人类似。在两项儿科研究报告的中性粒细胞减少症的发生率略高于成人，但在儿科人群中的中性粒细胞减少症与感染性不良事件一般不相关。

在肾移植的儿科患者中，缬更昔洛韦的暴露延长至 200 天，不良事件发生率也并没有随之升高。

先天性 CMV

先天性 CMV 不是本品获批的适应症。然而在有先天性 CMV 的新生儿和婴儿中进行的研究提供了盐酸缬更昔洛韦在这一患者人群中的安全性数据。研究表明本品和赛美维的安全性与缬更昔洛韦/更昔洛韦的已知安全性一致。主要毒性为中性粒细胞减少症，在某一研究

的 24 例受试者中，9 人（38%）在更昔洛韦治疗期间出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症（一人需停止治疗）。多数事件是可控的，可持续进行抗病毒治疗。在此非对比性研究中，所有新生儿的生长测量（头围、体重和身长）都被记录，都随时间推移而增加。口服缬更昔洛韦最常见的治疗相关的不良事件为中性粒细胞减少症、贫血、肝功异常和腹泻，这些事件都更常见于安慰剂组。与治疗相关的严重不良事件仅为中性粒细胞减少症和贫血，均更常见于安慰剂组。两个治疗组之间在各个时间点随时间的生长速率（平均头围、体重和身长）未观察到统计学或临床显著性差异。

实验室化验异常

在成人 CMV 视网膜炎患者和实体器官移植患者接受缬更昔洛韦直至移植后 100 天所报告的实验室异常如表 3。在高危肾移植患者中预防周期延长至 200 天，实验室异常的发生率是相当的。

实体器官移植（SOT）儿科患者中报告的实验室异常见表 4。肾移植儿科患者接受治疗至第 200 天时的重度中性粒细胞减少症（ANC<500/ μ L）的发生率高于肾移植儿科患者治疗至第 100 天以及肾移植成人患者治疗至第 100 天或第 200 天的发生率。

表 3：成人患者实验室检查异常

实验室化验异常	CMV 视网膜炎患者			实体器官移植患者		
				用药至移植后 100 天		
	缬更昔洛韦 (n=370)	缬更昔洛韦 (n=244)	口服更昔洛韦 (n=126)	缬更昔洛韦 (n=244)	口服更昔洛韦 (n=126)	口服更昔洛韦 (n=126)
	%	%	%	%	%	
中性粒细胞减少症 (ANC/ μ l)						
<500	16	5	3			
500-<750	17	3	2			
750-<1000	17	5	2			
贫血（血红蛋白 g/dl）						
<6.5	7	1	2			
6.5-<8.0	10	5	7			
8.0-<9.5	14	31	25			
血小板减少症（血小板数/ μ l）						
<25,000	3	0	2			
25,000-<50,000	5	1	3			
50,000-<100,000	21	18	21			
血清肌酐（mg/dl）						
>2.5	2	14	21			
>1.5-2.5	11	45	47			

表 4：国外儿科实体器官移植患者的实验室检查异常

实验室化验异常	SOT 儿科患者缬更昔洛韦用药	
	给药至移植后 100 天	给药至移植后 200 天
	n=63 %	n=56 %
中性粒细胞减少症（ANC/ μ l）		
<500	5	30
500-<750	8	7
750-<1000	5	11
贫血（血红蛋白 g/dl）		

<6.5	0	0
6.5-<8.0	14	5
8.0-<9.5	38	29
血小板减少症（血小板数/ μ l）		
<25,000	0	0
25,000-<50,000	10	0
50,000-<100,000	3	4
血清肌酐（mg/dl）		
>2.5	2	5
>1.5-2.5	11	20

上市后经验

上市后的安全性报告与更昔洛韦和缙更昔洛韦临床试验中观察到的安全性数据相似（参见【不良反应】）。

【禁忌】

已知对缙更昔洛韦、更昔洛韦或药品中任何其他成分有过敏反应的患者不能应用盐酸缙更昔洛韦片。

【注意事项】

交叉过敏反应

由于更昔洛韦与阿昔洛韦和喷昔洛韦的化学结构相似，这些药物之间可能存在交叉过敏反应。因此，已知对阿昔洛韦或喷昔洛韦（或对这些药物的前体药，伐昔洛韦或泛昔洛韦）过敏者，应慎重给予盐酸缙更昔洛韦片。

致突变、致畸、致癌、生育能力和避孕

在动物实验中发现更昔洛韦有致突变、致畸、致癌和损伤生育能力的作用。因此认为盐酸缙更昔洛韦片对人体有潜在的致畸和致癌作用，可能引起先天缺陷和癌症。开始缙更昔洛韦治疗前，应提醒患者其对胎儿的潜在风险，以采取适当的避孕措施。基于临床和非临床研究，盐酸缙更昔洛韦片也被认为可能引起暂时性或永久性的抑制精子生成（参见特殊人群用药-有生育能力的男性和女性，【药理毒理】-临床前安全性数据、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【不良反应】和【注意事项】-保存和处理）

骨髓抑制

有血细胞减少或药物相关血细胞减少病史的患者及正在接受放射治疗的患者应慎用盐酸缙更昔洛韦片。

盐酸缙更昔洛韦片（和更昔洛韦）治疗的患者观察到发生重度白细胞减少症、中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、全血细胞减少症、骨髓衰竭和再生障碍性贫血的病例。如果中性粒细胞绝对计数少于 $500/\mu$ l，或血小板计数少于 $25000/\mu$ l，或血红蛋白低于 8g/dl 的情况下都不能开始盐酸缙更昔洛韦片的治疗（参见【不良反应】）。

在治疗过程中建议对所有患者监测全血细胞计数和血小板计数。对于有严重白细胞减少症、中性粒细胞减少症、贫血和/或血小板减少症的患者，建议采用血细胞生长因子治疗和/或考虑暂停治疗（参见【不良反应】）。

与其他药物合用

在合用亚胺培南-西司他丁和更昔洛韦的患者中有惊厥发作的报道。盐酸缙更昔洛韦片

不应该与亚胺培南-西司他丁合用，除非可能获得的益处高于潜在的危险性（参见【药物相互作用】）。

齐多夫定和盐酸缬更昔洛韦片都可能引起中性粒细胞减少和贫血。有些患者可能不能耐受这两种药物全剂量合用（参见【药物相互作用】）。

与盐酸缬更昔洛韦片合用时，去羟肌苷的血浆浓度可能会升高；因此应密切监测患者的去羟肌苷毒性（参见【药物相互作用】）。

盐酸缬更昔洛韦片和其他已知有骨髓抑制或与肾功能受损相关的药物合用时，会导致毒性增加（参见【药物相互作用】）。

以更昔洛韦测定的盐酸缬更昔洛韦片的生物利用度比更昔洛韦胶囊高 10 倍。盐酸缬更昔洛韦片不能 1: 1 的替换更昔洛韦胶囊。以前服用更昔洛韦胶囊要改用盐酸缬更昔洛韦片剂的患者，应被告知如果服用超过处方剂量的盐酸缬更昔洛韦片则有药物过量的风险。（参见【用法用量】和【药物过量】）。

药物滥用与药物依赖性

尚无盐酸缬更昔洛韦片药物滥用和药物依赖性信息。

对驾驶和机械操作能力的影响

应用盐酸缬更昔洛韦片和/或更昔洛韦后有报道出现惊厥发作、眩晕和意识模糊等不良反应（参见【不良反应】）。如果这些情况发生，可能会影响需要保持警觉的活动，包括患者驾驶汽车和操作机器的能力。

特殊人群用药

有生育能力的男性和女性

生育力

动物研究中，发现更昔洛韦可损害生育力（参见临床前安全性数据-生育能力损害）。临床研究中，肾移植病人接受盐酸缬更昔洛韦片预防 CMV 感染达 200 天，并与未治疗对照组进行对比。在盐酸缬更昔洛韦片治疗期间，精子生成受到抑制。治疗中止后约 6 个月随访时，治疗患者中平均精子密度与未治疗对照组观察结果相似。盐酸缬更昔洛韦片治疗患者中，在基线时具有正常精子密度的所有患者（n=7）和精子密度较低的 13 例患者中的 8 例，在治疗停止后精子密度正常。对照组中，基线时具有正常精子密度的所有患者（n=6）和精子密度较低的 4 例患者中的 2 例，随访结束时精子密度正常。

避孕

建议育龄妇女在治疗期间及治疗后的至少 30 天，采用有效避孕措施。性活跃的男性患者建议在盐酸缬更昔洛韦片治疗期间和停药后至少 90 天采用避孕套避孕，除非女性伴侣不存在怀孕的风险（参见【注意事项】和【药理毒理】-临床前安全性数据-生殖毒性）。

肾功能受损患者

对肾功能受损的患者，需要按照肌酐清除率调整剂量（参见【用法用量】-特殊剂量指南和【药代动力学】-特殊人群的药代动力学）。

肝功能受损患者

尚未在肝功能受损患者中确立盐酸缬更昔洛韦片的安全性和有效性（参见【用法用量】

-特殊剂量指南和【药代动力学】-特殊人群药代动力学)。

保存和处理

不能将片剂掰开或压碎。考虑到盐酸缬更昔洛韦片对人有潜在的致畸和致癌作用，在处理破损的片剂时应特别谨慎。避免皮肤或粘膜直接接触破损或压碎的片剂。一旦发生接触，应使用肥皂和水彻底冲洗皮肤，用无菌水彻底冲洗眼睛，若无无菌水可用清水替代。

在包装所示的失效日期（EXP）以后不能应用本药品。

未使用或过期药物的处置

应最大限度减少向环境排放药物。药物不可随废水处置，并避免和家庭垃圾一起丢弃。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

还没有建立妊娠妇女使用盐酸缬更昔洛韦片的安全性数据。但更昔洛韦很容易透过人胎盘。妊娠妇女应避免应用盐酸缬更昔洛韦片，除非药物对母亲的益处超过对胎儿的潜在风险。

由于缬更昔洛韦快速的大量转化成更昔洛韦，还没有重复进行其生殖毒性的研究。在动物实验中，更昔洛韦与生殖毒性和致畸性相关（参见【药理毒理】-临床前安全性数据-生殖毒性）。

没有在生产 and 分娩中安全使用盐酸缬更昔洛韦片的信息。

缬更昔洛韦或更昔洛韦对围产期和产后婴儿的发育影响还未研究，但不能忽视更昔洛韦可能分泌到乳汁中从而引起哺乳婴儿的严重不良反应。尚无人类数据，但动物实验数据表明哺乳期大鼠乳汁内有更昔洛韦分泌。因此，在考虑盐酸缬更昔洛韦片对哺乳母亲带来可能的获益时，应该决定是中断用药还是中断哺乳。

【儿童用药】

由于盐酸缬更昔洛韦片在中国儿童患者中的安全性和有效性尚未建立，因此不推荐盐酸缬更昔洛韦片用于儿童。

【老年用药】

尚无老年患者用药的安全性和有效性资料。鉴于肾脏清除率随年龄增长而下降，老年患者给予盐酸缬更昔洛韦片时应特别注意其肾脏状态（参见【用法用量】和【药代动力学】-特殊人群的药代动力学）。

【药物相互作用】

与盐酸缬更昔洛韦片的药物相互作用

盐酸缬更昔洛韦片是更昔洛韦的前体药物，因此服用盐酸缬更昔洛韦片时也会出现与更昔洛韦相关的药物相互作用。

亚胺培南-西司他丁

合用更昔洛韦和亚胺培南-西司他丁有惊厥发作的报道，这两种药物间的药效动力学相互作用不能被忽视。这两种药不应该合用，除非可能的获益远超过潜在的风险（参见【注意事项】）。

潜在的药物相互作用

当更昔洛韦/缬更昔洛韦与其他已知有骨髓抑制作用的药物或跟肾功能损害有关的药物

合用时，毒性可能会增加。其中包括核苷类似物（如：齐多夫定、去羟肌苷和司他夫定）、免疫抑制剂（如：环孢菌素、他克莫司和吗替麦考酚酯）、抗肿瘤药（如：多柔比星、长春碱、长春新碱和羟基脲）及抗感染药物（甲氧苄啶/磺胺类、氨苄砒、两性霉素 B、氟胞嘧啶和喷他脒）。因此，只有潜在的获益大于风险时才考虑缬更昔洛韦和这些药物合用（参见【注意事项】）。

丙磺舒

丙磺舒和口服更昔洛韦合用将导致肾脏对更昔洛韦的清除率有统计学意义的显著下降（20%），使机体对药物暴露统计学显著增加（40%）。这些变化与涉及肾小管分泌竞争作用机制一致。因此对合用缬更昔洛韦和丙磺舒的患者，应密切监测更昔洛韦的毒性。

齐多夫定

齐多夫定和更昔洛韦都可能引起中性粒细胞减少症和贫血，同时合用这些药有可能发生药理学相互作用，有些患者可能不能耐受这两种药物足量合用（参见【注意事项】）。

去羟肌苷

当静脉给予更昔洛韦同时合用去羟肌苷时，发现去羟肌苷的血浆浓度升高。当更昔洛韦的静脉给药剂量为 5 和 10mg/kg/日时，观察到去羟肌苷的药时曲线下面积升高 38~67%，证实了合并使用这些药物时产生药代动力学相互作用。对更昔洛韦的血药浓度无显著影响。应密切监测患者去羟肌苷的毒性（如：胰腺炎）（参见【注意事项】）。

【药物过量】

缬更昔洛韦和静脉注射更昔洛韦过量的经验

预测缬更昔洛韦过量可能导致肾毒性增加（参见【注意事项】和【用法用量】）。临床试验中和上市后应用中都有静脉注射更昔洛韦过量的报道，部分甚至导致死亡。有些病例无不良事件报告，但绝大多数患者有以下一个或几个不良事件：

- 血液学毒性：骨髓抑制，包括全血细胞减少症，骨髓衰竭，白细胞减少症，中性粒细胞减少症，粒细胞减少症
- 肝脏毒性：肝炎，肝功能疾病
- 肾脏毒性：原有肾功能受损的患者血尿恶化，急性肾损伤，肌酐升高
- 胃肠道毒性：腹痛，腹泻，呕吐
- 神经毒性：全身震颤，惊厥发作

对缬更昔洛韦过量患者，血液透析和水化可能有助于降低血药浓度（参见【药代动力学】）。

【临床试验】

- **CMV 视网膜炎的临床疗效：**

在感染 CMV 视网膜炎和获得性免疫缺陷综合征（AIDS）患者中进行的盐酸缬更昔洛韦片的临床研究表明，盐酸缬更昔洛韦片和静脉注射更昔洛韦对 CMV 视网膜炎的诱导治疗疗效相当。

研究中，新诊断的 CMV 视网膜炎患者随机分配到盐酸缬更昔洛韦片组或静脉更昔洛韦组进行诱导治疗。在第四周时两组中 CMV 视网膜炎有进展的患者比例相同。

在诱导治疗后，该研究中的两组患者都继续接受盐酸缬更昔洛韦片每天 900mg 的维持治疗。在分别接受盐酸缬更昔洛韦片或静脉更昔洛韦诱导治疗后用盐酸缬更昔洛韦片维持治疗的患者中，从随机到 CMV 视网膜炎进展的平均时间（中位时间）分别为 226（160）天和

219 (125) 天。

口服盐酸缬更昔洛韦片可以达到使用静脉更昔洛韦推荐剂量给药后相似的机体更昔洛韦暴露水平，这在 CMV 视网膜炎的治疗中是有效的。更昔洛韦的药时曲线下面积 (AUC) 与 CMV 视网膜炎进展的时间相关。

• **移植后 CMV 病毒感染的预防**

在心脏、肝脏和肾脏移植后 CMV 易感 (D+/R-) 高危患者中进行了双盲双模拟的活性对照临床试验，患者在移植后的 10 天内开始服用盐酸缬更昔洛韦片 (900mg 一天一次) 或口服更昔洛韦 (1000mg 一天三次)，直到移植后 100 天。研究疗效委员会判断的 CMV 感染包括 CMV 综合征和组织浸润性感染，在移植后的 6 个月内 CMV 感染发生率在盐酸缬更昔洛韦片组 (n=239) 为 12.1%，在口服更昔洛韦组 (n=125) 为 15.2%。盐酸缬更昔洛韦片组停止预防治疗后 (100 天后) 发生的 CMV 感染病例绝大多数晚于更昔洛韦组。在移植后的 6 个月内急性排斥反应的发生率在盐酸缬更昔洛韦片组为 29.7%，在口服更昔洛韦组 (n=125) 为 36.0%。

对 326 例肾脏移植后 CMV 易感 (D+/R-) 高危患者进行双盲的安慰剂对照试验来评估本品预防 CMV 由移植后 100 天延长至 200 天的疗效和安全性。患者按照 1:1 随机分组，一组接受本品 (900mg，每天 1 次) 从移植 10 天内直至移植后 200 天的治疗，另一组接受本品 (900mg，每天 1 次) 从移植 10 天内直至移植后 100 天的治疗以及随后的 100 天安慰剂治疗。

延长本品对 CMV 的预防治疗直至移植后 200 天的研究证实，对于高危肾脏移植患者在移植后前 12 个月内预防 CMV 感染，200 天的给药方案优于 100 天的给药方案。

患者在移植后前 12 个月内发生 CMV 感染的比例，见表 5。

表 5 肾脏移植患者 CMV 感染¹的比例 (12 个月，意向治疗人群)

	缬更昔洛韦 900mg，每天 1 次，接 受 100 天治疗	缬更昔洛韦 900mg，每天 1 次，接 受 200 天治疗	Cochran- Mantel- Haenszel p-值
确诊或假定为 CMV 感染的患者 ²	71/163 (43.6%)	36/155 (23.2%)	0.0001
确诊 CMV 感染的患者	60/163 (36.8%)	25/155 (16.1%)	<0.0001

¹CMV 感染是指具有 CMV 综合征或组织浸润性感染。

²确诊 CMV 感染是指临床确诊的 CMV 感染。

如果没有第 52 周评估或者在此时间点之前没有确诊 CMV 感染，病人就被假定为 CMV 感染。

移植后 12 个月的移植物存活率，在 100 天给药方案为 98.2% (160/163)，200 天给药方案为 98.1% (152/155)。移植后 12 个月活检证实的急性排斥发生率，100 天给药方案为 17.2% (28/163)，200 天给药方案为 11.0% (17/155)。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

缬更昔洛韦是更昔洛韦的左旋缬氨酰胺酯 (前体药物)，是两种非对映异构体 (RS、SS) 的混合物，口服后可被小肠和肝内的酯酶迅速转化成更昔洛韦。更昔洛韦是一个合成的 2'-

脱氧鸟苷酸的类似物，在体外和体内均可抑制人巨细胞病毒（CMV）的复制。

在巨细胞病毒（CMV）感染的细胞中，更昔洛韦首先被病毒的蛋白激酶 UL97 磷酸化成单磷酸更昔洛韦，再被细胞内的蛋白激酶进一步磷酸化成三磷酸更昔洛韦，然后在细胞内被缓慢代谢（半衰期 18h）。由于磷酸化过程很大程度上依赖病毒的蛋白激酶，所以更昔洛韦的磷酸化优先发生于被病毒感染的细胞中。更昔洛韦通过三磷酸更昔洛韦抑制病毒 DNA 聚合酶（pUL54）来抑制病毒活性。

抗病毒活性

细胞培养下人疱疹病毒对抗病毒药物的敏感性与抗病毒治疗的临床反应的定量关系尚未确定，尚无标准化的病毒敏感性试验。采用细胞培养下抑制病毒生长降低 50%所需药物浓度（EC₅₀）描述的敏感性试验结果，会因包括试验方法在内的多种因素而出现很大差异。因此，报道的更昔洛韦抑制细胞培养的人 CMV（实验室株和临床分离株）复制的 EC₅₀ 值在 0.08~22.9μM 之间（0.02~5.75μg/mL）。在一项 130 株临床分离株敏感性试验中观察到的敏感性分布和范围为：0~1μM（35%），1.1~2μM（20%），2.1~3μM（27%），3.1~4μM（13%），4.1~5μM（5%），>5μM（<1%）。更昔洛韦在更高的浓度下可抑制培养的哺乳动物细胞增殖，CC₅₀ 范围在 40~>1000μM（10.21~>250μg/mL）之间，骨髓来源集落形成细胞敏感性更高，CC₅₀ 在 2.7~12μM（0.69~3.06μg/mL）之间。

病毒耐药性

细胞培养：已在细胞培养中筛选出对更昔洛韦敏感性降低的 CMV 分离株。在更昔洛韦的存在下，CMV 病毒株的生长导致了病毒蛋白激酶 pUL97（M460I/V、L595S、G598D 和 K599T）和病毒 DNA 聚合酶 pUL54（D301N、N410K、F412V、P488R、L516R、C539R、L545S、V812L、P829S、L862SF、D879G 和 V946L）发生氨基酸置换突变选择。

体内：持续治疗或预防给予缙更昔洛韦，病毒可通过 pUL97 和/或 pUL54 突变选择而产生更昔洛韦耐药性。更昔洛韦临床耐药性的数据有限，并且可能存在多种耐药途径。在临床分离株中，7 种公认的 pUL97 置换突变（M460V/I、H520Q、C592G、A594V、L595S 和 C603W）是最常报道的与更昔洛韦耐药相关的置换突变。这些置换突变和文献中不常报道或临床试验中不常见的其它置换突变在下表中列出。

表 6 更昔洛韦治疗或预防失败的 CMV 患者中观察到的耐药性相关氨基酸置换突变汇总

pUL97	L405P、A440V、M460I/V/T/L、V466G/M、C518Y、H520Q、P521L、del 590-593、A591D/V、C592G、A594E/G/T/V/P、L595F/S/T/W、del 595、del 595-603、E596D/G/Y、K599E/M、del 600-601、del 597-600、del 601-603、C603W/R/S/Y、C607F/S/Y、I610T、A613V
pUL54	E315D、N408D/K/S、F412C/L/S、D413A/E/N、L501F/I、T503I、K513E/N/R、D515E、L516W、I521T、P522A/L/S、V526L、C539G、L545S/W、Q578H/L、D588E/N、G629S、S695T、I726T/V、E756K、L773V、V781I、V787L、L802M、A809V、T813S、T821I、A834P、G841A/S、D879G、A972V、del 981-982、A987G

备注：更昔洛韦耐药性可能存在许多其它途径。

在一项研究中，对于有巨细胞病毒疾病（D+/R-）高患病风险的肾移植成人患者，将缙更昔洛韦预防 CMV 时间从移植后 100 天延长至 200 天，对已知的更昔洛韦耐药相关的氨基酸置换突变情况进行了评估。在 100 天组中符合耐药性分析标准的 5 名受试者以及 200 天组中符合耐药性分析标准的 4 名受试者中，检测到已知的更昔洛韦耐药相关的氨基酸置换突变。在 6 例受试者的 pUL97 中检测到以下耐药相关的氨基酸置换突变：100 天组：A440V、M460V、C592G；200 天组：M460V、C603W。在 3 例受试者 pUL54 中检测到以下耐药相关的氨基酸置换突变：100 天组：E315D，200 天组：E315D、P522S。总的来说，与预防给药完成后相比，在预防给药期间的患者中可更频繁的检测到已知的更昔洛韦耐药相关氨基酸置换突变（给药期间：5/12[42%] vs 给药后：4/58[7%]）。对于临床反应差或治疗中发生持续病毒排出的患者，需考虑发生病毒耐药性的可能性。

交叉耐药性

更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸在培养细胞中选择的氨基酸置换突变的交叉耐药性已有报道。一般来讲，导致更昔洛韦和西多福韦有交叉耐药的 pUL54 中氨基酸置换突变位于病毒 DNA 聚合酶的核酸外切酶结构域和区域 V 内。而对膦甲酸有交叉耐药性的氨基酸置换突变则是多样化的，但集中在区域 II（密码子 696-742）和 III（密码子 805-845）之间。导致对更昔洛韦和西多福韦及/或膦甲酸敏感性降低的氨基酸突变汇总于下表。

表 7 在更昔洛韦、西多福韦和/或膦甲酸之间有交叉耐药性的 pUL54 氨基酸突变汇总

与西多福韦交叉耐药	D301N、N408D/K、N410K、F412C/L/S/V、D413E/N、P488R、L501I、T503I、K513E/N、L516R/W、I521T、P522S/A、V526L、C539G/R、L545S/W、Q578H、D588N、I726T/V、E756K、L773V、V812L、T813S、A834P、G841A、del 981-982、A987G
与膦甲酸交叉耐药	F412C、Q578H/L、D588N、V715A/M、E756K、L773V、V781I、V787L、L802M、A809V、V812L、T813S、T821I、A834P、G841A/S、del 981-982

已发现发位于 pUL97 340-400 氨基酸位置的突变可获得更昔洛韦耐药性，对于经检测并不包含此区域的耐药性数据，应谨慎解释。

毒理研究

遗传毒性

缙更昔洛韦可增加小鼠淋巴瘤细胞突变。在小鼠微核试验中，缙更昔洛韦可导致染色体断裂。缙更昔洛韦在 Ames 试验中未见致突变作用。

更昔洛韦在体外可增加小鼠淋巴瘤细胞突变和人淋巴细胞 DNA 损伤。在小鼠微核试验中，更昔洛韦可导致染色体断裂。更昔洛韦在 Ames 试验中未见致突变作用。

生殖毒性

缙更昔洛韦可转化为更昔洛韦，因此预期缙更昔洛韦有与更昔洛韦相似的生殖毒性。

雌性小鼠给予更昔洛韦 90mg/kg/日(基于 AUC, 约为人给予 5mg/kg 暴露量的 1.7 倍)，可导致交配行为减少、生育力降低和胚胎死亡率升高。每日经口或静脉给予更昔洛韦，可导

致雄性小鼠生育力降低及小鼠和犬的无精症，动物出现毒性的最低剂量的系统暴露量（AUC）约为人推荐静脉给药剂量时暴露量的 0.03-0.1 倍。缬更昔洛韦在小鼠、大鼠和犬中可见对精子生成的类似影响。这些反应在较低的剂量下可恢复，但在较高的剂量下不能恢复。基于以上研究结果，认为更昔洛韦（和缬更昔洛韦）可能会暂时性或永久性抑制人精子生成。

在 2 倍人暴露量（基于人单次静脉输注给予更昔洛韦 5mg/kg 的 AUC）的给药剂量下，更昔洛韦可导致妊娠小鼠和妊娠兔出现母体毒性和胚胎-胎仔毒性及兔的致畸性。至少 85% 的兔和小鼠存在胚胎吸收。兔中可见胚胎-胎仔死亡增加、胎仔生长延迟、胎仔多脏器畸形 [包括：腭（腭裂）、眼（无眼/小眼）、脑（脑积水）、颌（短颌）及肾和胰腺（器官发育不全）]。小鼠中也可见胚胎-胎仔死亡增加。

雌性小鼠于交配前、妊娠期和哺乳期每日静脉注射给予更昔洛韦，在约为 1.7 倍人暴露量（基于 AUC）的给药剂量下，可见雄性后代睾丸和精囊发育不全，以及胃非腺体区病理改变。

从离体人胎盘模型获得的数据显示，更昔洛韦可透过人胎盘，通过被动扩散转运，且在 1~10mg/ml 浓度范围内不会饱和。

致癌性

缬更昔洛韦未进行长期致癌性试验。但由于缬更昔洛韦口服后可迅速、大量转化为更昔洛韦，因此，与更昔洛韦类似，缬更昔洛韦也是一种潜在致癌物。

小鼠经口给予更昔洛韦，在人推荐静脉给药剂量 5mg/kg 平均药物暴露量的 0.1 和 1.4 倍剂量下（基于血浆 AUC），可见致癌性。在较高剂量下，雄性小鼠包皮腺、雄性和雌性小鼠前胃（非腺性粘膜）和雌性小鼠生殖组织（卵巢、子宫、乳腺、阴蒂腺和阴道）及肝脏的肿瘤发生率明显升高；在较低剂量下，雄性小鼠包皮腺和副泪腺、雄性和雌性小鼠前胃和雌性小鼠肝脏的肿瘤发生率轻度升高。更昔洛韦应被视为人类潜在致癌物。

【药代动力学】

缬更昔洛韦的药代动力学特点在 HIV 和 CMV 血清阳性的患者、AIDS 并有 CMV 视网膜炎的患者和实体器官移植的患者中进行了评价。

服用缬更昔洛韦后决定机体更昔洛韦暴露量的参数是生物利用度和肾脏功能。服用缬更昔洛韦后更昔洛韦的生物利用度在各种研究人群（成人及儿童）中是相似的。心脏、肝脏和肾脏移植患者根据成人肾脏功能调整方案及儿科给药剂量方案口服缬更昔洛韦后机体更昔洛韦暴露量相似。

仅在进餐情况下，口服缬更昔洛韦 450~2625mg 与更昔洛韦 AUC 成剂量比例关系。

吸收

缬更昔洛韦是更昔洛韦的前体药物，能很好地从胃肠道吸收并快速在小肠壁和肝内代谢成更昔洛韦。从口服给药缬更昔洛韦转化来的更昔洛韦的生物利用度大约 60%。缬更昔洛韦的全身暴露少而且是一过性的，24 小时曲线下面积（AUC₂₄）和峰浓度（C_{max}）分别仅为更昔洛韦的约 1%和 3%。

当与食物同服 900mg 推荐剂量的缬更昔洛韦时，平均更昔洛韦 AUC₂₄ 和 C_{max} 都增大了，分别约为 30%和 14%。因此建议盐酸缬更昔洛韦片与食物同服（参见【用法用量】）。

分布

由于缬更昔洛韦迅速转化成更昔洛韦，缬更昔洛韦的蛋白结合率难以测定。静脉给药后更昔洛韦的稳态分布容积是 $0.680 \pm 0.161/\text{kg}$ 。静脉注射更昔洛韦的分布容积与体重和稳态分布容积值 $0.54\text{-}0.87\text{L}/\text{kg}$ 存在关联。更昔洛韦渗入脑脊髓液。更昔洛韦浓度为 0.5 和 $51\mu\text{g}/\text{mL}$ 时，血浆蛋白结合率为 $1\%\text{-}2\%$ 。

代谢

缬更昔洛韦快速水解成更昔洛韦；没有发现其他的代谢产物。
更昔洛韦本身代谢程度不明显。

清除

口服缬更昔洛韦后，药物迅速水解成更昔洛韦。更昔洛韦通过血液循环经肾小球滤过和肾小管主动分泌而清除。肾功能正常的患者，24 小时内尿液回收到的未代谢型静脉更昔洛韦超过 90% 。肾功能正常的患者，缬更昔洛韦给药后的峰后血浆浓度下降，半衰期介于 0.4h 至 2.0h 之间。这些患者的更昔洛韦血浆浓度会下降，半衰期为 $3.5\text{-}4.5$ 小时，与直接更昔洛韦静脉给药后观察结果相似。

特殊人群的药代动力学

老年患者

未研究缬更昔洛韦或更昔洛韦在 65 岁以上成年患者中的药代动力学。

肾功能受损患者

针对 24 例仅有肾功能受损的健康人士评价了 900mg 缬更昔洛韦单剂口服用药后的更昔洛韦药代动力学。

表8 不同程度肾功能受损患者单次口服900mg盐酸缬更昔洛韦片剂后的更昔洛韦药代动力学参数

估算的肌酐清除率 (mL/min)	N	表观清除率 (mL/min) 平均值 $\pm\text{SD}$	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 平均 值 $\pm\text{SD}$	半衰期 (小时) 平均 值 $\pm\text{SD}$
51-70	6	249 ± 99	50.5 ± 23	4.9 ± 1.4
21-50	6	136 ± 64	100 ± 54	10.2 ± 4.4
11-20	6	45 ± 11	252 ± 64	21.8 ± 5.2
≤ 10	6	12.8 ± 8	407 ± 83	68.1 ± 35

肾功能下降导致从缬更昔洛韦转化来的更昔洛韦的清除下降，从而终末半衰期相应延长。因此，对肾功能受损的患者需要调整剂量（参见【用法用量】-特殊剂量指南和【注意事项】）。

进行血液透析的患者

血液透析很容易清除更昔洛韦。缬更昔洛韦给药治疗的患者，其血液透析间期得到的数据显示透析清除率估算值为 $138\text{mL}/\text{min} \pm 9.1\%$ ($N=3$) 且透析中药物半衰期估计为 3.47h ($N=6$)。

3 小时透析疗程可清除 55%的更昔洛韦。

稳定的肝脏移植受者

一个开放的 4 组交叉试验 (n=28) 研究了缙更昔洛韦在稳定的肝移植患者中的药代动力学。在进餐情况下, 口服单剂 900mg 缙更昔洛韦后, 更昔洛韦的生物利用度约 60%。更昔洛韦的 AUC_{0-24h} 与肝移植患者更昔洛韦 5mg/kg 静脉给药相当。

肝损伤

未就接受缙更昔洛韦治疗的肝损伤患者开展药代动力学研究, 也无相关群体 PK 数据。

囊性纤维化患者

在 I 期药代动力学研究中, 有或无囊性纤维化的肺移植受者 (N=31) 接受 900mg/天的盐酸缙更昔洛韦片作为移植后预防疗法的一部分, 研究评估了更昔洛韦稳态系统暴露水平。研究显示囊性纤维化对肺移植受者的更昔洛韦总体平均系统暴露水平无统计学显著影响。肺移植受者的更昔洛韦暴露水平同其它器官移植受者有效预防 CMV 感染所示的暴露水平相当。

【贮藏】

本品应贮存于 30°C 以下。
药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

60 片/瓶

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20160358

【批准文号】

进口药品注册证号: H20150330

【生产企业】

公司名称: Roche Pharma (Schweiz)Ltd.

地 址: Schoenmattstrasse 2 CH-4153 Reinach Switzerland

生 产 厂: Patheon Inc.

地 址: 2100 Syntex Court, CDN-Mississauga, Ontario, Canada, L5N 7K9

包 装 厂: F.Hoffmann-La Roche AG

地 址: Wurmisweg 4303 Kaiseraugst Switzerland

国内联系: 上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市龙东大道 1100 号

电 话：021-28922888

传 真：021-50801800

咨询电话：8008208780（固话）或 4008208780（手机）（人工接听时间工作日周一至周五 9:00-17:00）

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