

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

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

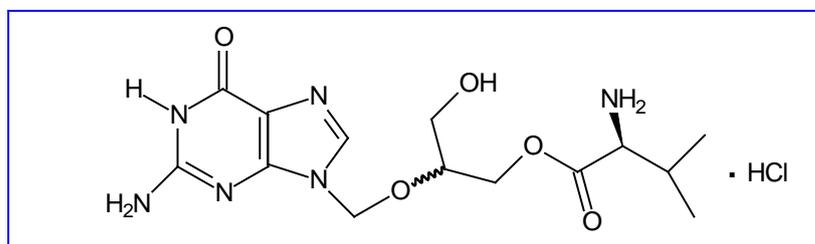
【成份】

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： $C_{12}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$

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高危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】-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更昔洛韦胶囊高 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】）。

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危险性（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（参见诱导治疗）。

移植患者 CMV 感染的预防

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

肾功能不全患者

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

表 1：肾功能不全患者片剂服用剂量

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

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

女性的肌酐清除率=0.85× 男性数值

进行血液透析的患者

对于进行血液透析的患者(CrCl< 10 ml/min)，无法给出推荐剂量。因此盐酸缬更昔洛韦

片不能用于此类患者（参见特殊人群的药代动力学和【注意事项】）。

重度白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少和全血细胞减少的患者

盐酸缬更昔洛韦片（和更昔洛韦）治疗的患者观察到发生重度白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、全血细胞减少、骨髓抑制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/ μl ，血小板计数少于 25,000/ μl ，或血红蛋白低于 8 g/dl 的情况下都不能开始盐酸缬更昔洛韦片的治疗（参见警告、【注意事项】和【不良反应】）。

【不良反应】

从临床试验中获得的经验

盐酸缬更昔洛韦片的使用经验

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事件在应用更昔洛韦时也都曾观察到。

成人患者

AIDS 患者 CMV 视网膜炎的治疗

在每组 79 例患者参加的随机应用缬更昔洛韦或静脉更昔洛韦治疗 28 天（21 天诱导治疗，7 天维持治疗）的临床试验中，两组的安全性数据有可比性。报告最多的不良事件是腹泻、中性粒细胞减少和发热。在口服缬更昔洛韦治疗组中，腹泻、口腔念珠菌感染、头痛和疲乏报告较多；而在静脉更昔洛韦治疗组中，恶心和注射部位相关事件报告较多（见表 2）。

表 2：随机研究中部分不良事件发生比率

不良事件	缬更昔洛韦治疗组 n=79	静脉更昔洛韦治疗组 n=79
腹泻	16 %	10 %
口腔念珠菌感染	11 %	6 %
头痛	9 %	5 %
疲乏	8 %	4 %
恶心	8 %	14 %
静脉血栓和血栓性静脉炎	--	6 %

表 3 所示的为发生率 $\geq 5\%$ 的不良事件，不论严重性和是否与药物有关，数据来源于接受盐酸缬更昔洛韦片治疗的 CMV 视网膜炎或实体器官移植患者的临床试验。

与表 3 相关的信息来源于两个临床试验（n=370），研究对象为接受盐酸缬更昔洛韦片 900mg 每天二次诱导治疗或 900mg 每天一次维持治疗的 CMV 视网膜炎的患者。这些患者中有约 65% 接受缬更昔洛韦治疗超过 9 个月（最长时间为 30 个月）。

两个临床试验中（n=370），不论严重性和是否与药物有关，在盐酸缬更昔洛韦片治疗组报告最多的不良事件（占患者的%）为腹泻（38%）、发热（26%）、恶心（25%）、中性粒细胞减少（24%）和贫血（22%）。不良事件大多数为轻度或中度。不论严重性如何，研究者报告最多的与盐酸缬更昔洛韦片有关（包括可能无关、可能有关和很可能有关）的事件是中性粒细胞减少（21%）、贫血（14%）、腹泻（13%）和恶心（9%）。

器官移植患者 CMV 感染的预防

表 3 所示的为发生率 $\geq 5\%$ 的不良事件, 不论严重性和是否与药物有关, 这组数据来源于一个临床试验, 实体器官移植患者接受缬更昔洛韦 (n=244) 或口服更昔洛韦 (n=126), 从移植后 10 天内开始, 直至移植后 100 天, 观察至停药后 28 天。不论严重性和是否与药物有关, 本临床试验中缬更昔洛韦片治疗组 (n=244) 报告最多的不良事件 (患者的%) 为腹泻 (30%)、震颤 (28%)、移植物排斥 (24%)、恶心 (23%)、头痛 (22%)、下肢水肿 (21%)、便秘 (20%)、背痛 (20%)、失眠 (20%)、高血压 (18%) 和呕吐 (16%)。这些不良事件也见于口服更昔洛韦患者, 且发生率相似。大多数不良事件为轻到中度。

出现在实体器官移植的临床试验中 (100 天给药方案) 而未在 CMV 视网膜炎的临床试验中出现的发生率 $\geq 2\%$ 的不良事件包括高血压 (18%)、血肌酐升高 (10%) 和代谢紊乱 (高血钾) (14%) 和肝功能异常 (9%)。这些不良事件的发生率与口服更昔洛韦相似, 可认为反映了基础疾病的病情表现。

在接受治疗直至移植后 100 天的实体器官移植患者中, 不论严重性如何, 研究者报告最多的与本品有关 (包括可能无关、可能有关和很可能有关) 的事件是白细胞减少 (9%)、腹泻 (7%)、恶心 (6%) 和中性粒细胞减少 (5%) 以及在接受治疗直至移植后 200 天的肾移植患者中的报告最多的事件是白细胞减少, 中性粒细胞减少, 贫血和腹泻。

表 3 : 在 CMV 视网膜炎或实体器官移植临床试验中接受缬更昔洛韦或更昔洛韦治疗, $\geq 5\%$ 患者出现的不良事件的发生率

	CMV 视网膜炎患者		接受治疗直至移植后 100 天的 实体器官移植患者	
	缬更昔洛韦 (n=370) %	缬更昔洛韦 (n=244) %	缬更昔洛韦 (n=244) %	口服更昔洛韦 (n=126) %
全身器官分类				
胃肠道病症				
腹泻	38	30		29
恶心	25	23		23
呕吐	20	16		14
腹痛	13	14		14
便秘	6	20		20
上腹痛	6	9		6
消化不良	4	12		10
腹胀	2	6		6
腹水	—	9		6
全身病症和用药局部				
发热	26	13		14
疲乏	20	13		15
下肢水肿	5	21		16
疼痛	3	5		7
水肿	1	11		9
周围性水肿	1	6		7
虚弱	4	6		6
血液和淋巴系统病症				
中性粒细胞减少	24	8		3
贫血	22	12		15
血小板减少	5	5		5
白细胞减少	4	14		7
感染				

口腔念珠菌感染	20	3	3
咽炎/鼻咽炎	12	4	8
鼻窦炎	10	3	—
上呼吸道感染	9	7	7
流感	9	—	—
肺炎	7	4	2
支气管炎	6	—	1
卡氏肺囊虫肺炎	6	—	—
泌尿系感染	5	11	9
神经系统疾病			
头痛	18	22	27
失眠	14	20	16
周围神经病变	7	1	1
感觉异常	6	5	5
震颤	2	28	25
眩晕	9	10	6
皮肤及皮下组织疾病			
皮炎(所有类型)	18	4	5
盗汗	7	3	4
瘙痒	6	7	4
痤疮	<1	4	6
皮疹(所有类型)	9	<1	-
呼吸、胸腔和纵隔疾病			
咳嗽	16	6	8
呼吸困难	9	11	10
咳痰	5	2	2
流涕	2	4	6
胸腔积液	<1	7	8
眼部疾病			
视网膜剥脱	13	—	—
视物模糊	6	1	4
精神疾病			
抑郁	9	7	6
观察指标			
体重下降	9	3	3
血肌酐升高	1	10	14
骨骼肌和结缔组织疾病			
背痛	8	20	15
关节痛	6	7	7
肌肉痉挛	2	6	11
肢体疼痛	3	5	7
肾脏和泌尿系疾病			
肾脏功能异常	1	7	12
排尿困难	2	7	6
免疫系统疾病			
移植物和移植排斥	—	24	30
代谢和营养异常			
厌食	5	3	-
恶病质	5	-	-
高血钾	<1	14	14

低血钾	2	8	8
低血镁	<1	8	8
高血糖	1	6	7
食欲下降	8	4	5
脱水	6	5	6
低磷血症	<1	9	6
低钙血症	<1	4	6
肝胆管疾病			
肝功能异常	3	9	11
外科和医疗操作			
术后并发症	1	12	8
术后疼痛	2	13	7
术后切口感染	1	11	6
外伤、中毒和操作并发症			
伤口引流增加	—	5	9
伤口裂开	<1	5	6
血管疾病			
低血压	1	3	8
高血压	3	18	15

在三个临床试验中(n=934)，考虑与盐酸缬更昔洛韦片应用有关，但发生率不到 5%的严重不良事件没有包含在以上两个表中, 如下列出:

血液和淋巴系统 :全血细胞减少、骨髓抑制、再生障碍性贫血, 发热性中性粒细胞减少。

泌尿生殖系统 : 肾肌酐清除率下降。

出血并发症 : 与血小板减少有关的可能威胁生命的出血。

中枢和周围神经系统 : 惊厥、精神异常、幻觉、意识模糊、易激动。

全身 : 缬更昔洛韦过敏反应。

接受缬更昔洛韦治疗的 CMV 视网膜炎患者发生重度粒细胞减少 (ANC <500 /ul) 的比例 (16%) 高于实体器官移植后服用缬更昔洛韦 (9%) 或口服更昔洛韦治疗直至移植后 100 天的患者 (3%) 或服用缬更昔洛韦 (10%) 直至移植后 200 天。与 CMV 视网膜炎患者相比, 实体器官移植后服用缬更昔洛韦或口服更昔洛韦治疗直至移植后 100 天或 200 天的患者肌酐升高更明显。对于实体器官移植患者肾功能受损较常见。

在高危肾脏移植患者中, 本品的总体安全性没有随预防周期增加至 200 天而发生变化。报告的白细胞减少的发生率在 200 天周期中稍有增加, 然而中性粒细胞减少, 贫血和血小板减少的发生率在两组中相同。

更昔洛韦的经验

盐酸缬更昔洛韦片被迅速的转化成更昔洛韦。上面没有提到的有关更昔洛韦的不良事件如下:

胃肠系统 : 腹胀、胆管炎、消化不良、吞咽困难、嗝气、食管炎、大便失禁、胃肠胀气、胃炎、胃肠功能紊乱、胃肠道出血、口腔溃疡、胰腺炎、舌功能紊乱

全身性疾病 : 腹水、衰弱、细菌、真菌和病毒感染, 出血、乏力、粘膜疾病、疼痛、光敏反应、寒战、脓毒血症

肝功能 : 肝炎、黄疸

皮肤和附属物：脱发、皮肤干燥、出汗增多、荨麻疹
中枢和周围神经系统：做梦异常、健忘、焦虑、共济失调、昏迷、口干、情感障碍、运动过度综合征、张力亢进、性欲减退、肌阵挛、紧张、嗜睡、思维异常
肌肉-骨骼系统：肌肉骨骼疼痛、肌无力综合症
泌尿系统：血尿、阳痿、肾衰竭、尿频
代谢和营养：血碱性磷酸酶升高、血肌酸磷酸激酶升高、血糖降低、血乳酸脱氢酶升高、糖尿病、低蛋白血症
特殊感觉：弱视、失明、耳痛、眼出血、眼痛、耳聋、青光眼、味觉紊乱、耳鸣、视觉异常、玻璃体异常
血液和淋巴系统：嗜酸性粒细胞增多、白细胞增多、淋巴结病、脾脏增大
心血管系统：心律失常（包括室性心律失常）、偏头痛、静脉炎、心动过速、血栓性深静脉炎、血管扩张
呼吸系统：鼻窦充血
实验室化验异常

报告在成人实体器官移植患者接受缙更昔洛韦直至移植后 100 天的实验室异常如表 4。在高危肾移植患者中，实验室异常值的发生率与预防周期延长至 200 天相当。

表 4：成人患者实验室化验异常

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	
	缙更昔洛韦 (n=370) %	缙更昔洛韦 (n=244) %	口服更昔洛韦 (n=126) %
中性粒细胞减少 (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 (血小板/ 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

上市后的经验

更昔洛韦和缙更昔洛韦的经验

由于盐酸缙更昔洛韦片被迅速的大量的转化为更昔洛韦,所有与更昔洛韦相关的不良事件也可能在服用盐酸缙更昔洛韦片时发生。在以上各部分都没有提到的静脉和口服更昔洛韦上市后自发报告的不良事件,以下所列的是不能排除可能与更昔洛韦有关的不良事件。

- 过敏反应
- 男性生育能力下降

上市后报告的不良事件与盐酸缙更昔洛韦片和更昔洛韦临床试验中观察到的不良事件

是一致的。

【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。

由于盐酸缙更昔洛韦片与阿昔洛韦和伐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。

【注意事项】

警告

在动物实验中发现更昔洛韦有致突变、致畸、致精子生成缺乏和致癌作用。因此认为盐酸缙更昔洛韦片对人有潜在的致畸和致癌作用，可能引起先天缺陷和癌症（参见保存和处理）。盐酸缙更昔洛韦片也被认为可能引起暂时的或永久的抑制精子生成（参见临床前安全性数据，【孕妇及哺乳期妇女用药】和【不良反应】）。盐酸缙更昔洛韦片（或更昔洛韦）治疗的患者可观察到发生严重白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、全血细胞减少、骨髓抑制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/mL，血小板计数少于 25,000/mL，或血红蛋白低于 8 g/dl 的情况下都不能开始盐酸缙更昔洛韦片的治疗（参见特殊剂量指南、【注意事项】和【不良反应】）。

由于盐酸缙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，因此不推荐盐酸缙更昔洛韦片用于儿童。

以更昔洛韦测定的盐酸缙更昔洛韦片的绝对生物利用度比更昔洛韦胶囊高 10 倍。盐酸缙更昔洛韦片不能 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缙更昔洛韦片片剂的患者，应被告知如果服用超过处方剂量的盐酸缙更昔洛韦片则有药物过量的危险。（参见【用量用法】和【药物过量】）。

在治疗过程中建议监测全血细胞计数和血小板计数。对于有严重白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血和/或血小板减少的患者，建议采用血细胞生长因子治疗和/或考虑暂停服药（参见特殊剂量指南和【不良反应】）。对肾功能不全的患者，需要按照肌酐清除率调整剂量（参见特殊剂量指南和特殊人群的药代动力学）。

对进行血液透析的患者（CrCl < 10 ml/min），无法给出推荐剂量。因此盐酸缙更昔洛韦片不能用于此类患者（参见特殊剂量指南和特殊人群的药代动力学）。

应用盐酸缙更昔洛韦片和/或更昔洛韦后有报道出现惊厥、镇静、眩晕、共济失调，和/或意识模糊。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。

在合用亚胺培南-西司他丁和更昔洛韦的患者中有发生惊厥的报道。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】）。

齐多夫定和盐酸缙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量合用（参见【药物相互作用】）。

与盐酸缙更昔洛韦片合用时，地丹诺辛的血浆浓度可能会升高；因此应密切监测患者的地丹诺辛毒性（参见【药物相互作用】）。

盐酸缙更昔洛韦片和其他已知有骨髓抑制或与肾功能不全相关的药物合用时，会导致毒

性增加（参见【药物相互作用】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

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，更昔洛韦引起生育能力下降和致畸。

建议育龄妇女在治疗期间采用有效的避孕措施。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 天采用屏障式避孕（参见临床前安全性数据）。

还没有人类妊娠期间的盐酸缬更昔洛韦片安全性数据。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远远超过对胎儿的潜在危害。

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没有研究过，但是必须考虑到更昔洛韦可能分泌到乳汁中从而引起哺乳婴儿严重的不良反应。因此，在考虑盐酸缬更昔洛韦片对哺乳母亲带来可能的益处的时候，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】

无此类患者的安全性和有效性资料。

【药物相互作用】

与盐酸缬更昔洛韦片的药物相互作用

在原位大鼠小肠的渗透性模型研究表明，缬更昔洛韦与伐昔洛韦，地丹诺辛，奈非那韦，环孢菌素，奥美拉唑和吗替麦考酚酯没有相互作用。盐酸缬更昔洛韦片被代谢成为更昔洛韦，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。

与更昔洛韦相关的药物相互作用

更昔洛韦的血浆蛋白结合率仅约为 1~2%，所以不会出现竞争蛋白结合位点的相互作用。

亚胺培南-西司他丁

合用更昔洛韦和亚胺培南-西司他丁有发生惊厥的报道。这两种药不应该合用，除非可能获得的益处远超过潜在的危险性（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%），使机体对药物暴露显著增加（40%）。这些变化的作用机制为竞争性的肾小管分泌。因此对合用盐酸缬更昔洛韦片和丙磺舒的患者密切监测更昔洛韦的毒性。

齐多夫定

当口服更昔洛韦的患者合用齐多夫定时，齐多夫定的药时曲线下面积（AUC）稍有增加（17%），但有统计学意义。而且合用两药有使更昔洛韦血浓度降低的趋势，虽然无显著统计学意义。然而，由于齐多夫定和更昔洛韦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全量合用（参见【注意事项】）。

地丹诺辛

当合用更昔洛韦(无论是静脉还是口服)时发现地丹诺辛的血浆浓度升高。更昔洛韦的口服剂量每日为 3g 和 6g 时,观察到地丹诺辛的药时曲线下面积(AUC)升高 84~124%;同样更昔洛韦的静脉用药剂量为 5 和 10mg/kg/天时,观察到地丹诺辛的药时曲线下面积升高 38~67%。这种升高不能以肾小管的竞争性分泌解释,因为地丹诺辛分泌的百分比也升高了。这种升高可能由于生物利用度升高或是由于代谢降低。更昔洛韦的血药浓度变化无显著临床意义。然而由于两药合用时地丹诺辛的血浆浓度升高,应密切监测患者地丹诺辛的毒性(参见【注意事项】)。

吗替麦考酚酯

基于单次口服推荐剂量的吗替麦考酚酯(MMF)和静脉应用更昔洛韦的研究结果,以及已知的肾功能不全对 MMF 和更昔洛韦药代动力学的影响,推测合用这两种药(有可能竞争肾小管分泌)会导致霉酚酸的葡糖酚酸(MPAG)浓度和更昔洛韦的浓度升高。推测霉酚酸(MPA)的药代动力学没有大的改变,因此 MMF 的剂量不需要调整。肾功能不全的患者如果合用 MMF 和更昔洛韦时,应观察更昔洛韦的推荐剂量,并密切监测患者。

扎西他滨

扎西他滨使口服更昔洛韦的药时曲线下面积 AUC_{0-8} 增加 13%,评估的其他药代动力学参数无统计学显著变化。此外,合用口服更昔洛韦时虽然扎西他滨的清除速率常数稍有增加,但药代动力学特点在临床上无相关的显著变化。

司他夫定

当合用司他夫定和口服更昔洛韦时没有发现药代动力学参数有显著的相互作用。

甲氧苄啶

甲氧苄啶使口服更昔洛韦的肾清除率降低 16.3%,有统计学显著意义,并相应的使终末清除率显著下降和半衰期延长 15%。然而这些变化在临床上未必有显著意义,因为 AUC_{0-8} 和 C_{max} 不受影响。甲氧苄啶与更昔洛韦合用时,甲氧苄啶的药代动力学参数中唯一有统计学显著变化的是谷浓度 C_{min} 增加 12%。然而这一变化未必有临床意义,无需调整剂量。

环孢霉素

通过比较环孢霉素的谷浓度,没有证据表明更昔洛韦的使用影响环孢霉素的药代动力学参数。然而,有证据表明在开始更昔洛韦治疗后最大血清肌酐值升高。

其他可能的药物相互作用

由于更昔洛韦是经由肾脏通过肾小球滤过和肾小管主动分泌排泄(见药代动力学特性、消除),所以更昔洛韦与抗逆转录病毒药物共同给药时,共同通过肾小管分泌途径排泄,如核苷(酸)逆转录酶抑制剂,这可能改变更昔洛韦和/或合用药物的血浆浓度。

当更昔洛韦与其他已知有骨髓抑制作用的药物或跟肾功能不全有关的药物(如氨基甙,戊烷脒,氟胞嘧啶,长春新碱,长春花碱,阿霉素,二性霉素 B,核苷类似物,羟基脲和聚乙二醇干扰素/利巴韦林)合用时,毒性可能会增加。因此,只有在益处远大于危险性时才考虑更昔洛韦和这些药物合用(参见【注意事项】)。

【药物过量】

缬更昔洛韦过量的经验

一名肾功能不全的成人在应用数天至少 10 倍于相应其肾功能受损程度(肌酐清除率降低)的推荐剂量后,出现了致命的骨髓抑制(髓性再生障碍性贫血)。

推测缬更昔洛韦过量也可能导致肾毒性增加(参见注意事项和用量和用法)。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 - 血液透析患者)。

静脉内更昔洛韦过量的经验

临床试验中和上市后应用中都有静脉内更昔洛韦过量的报道。这些病例中有的没有报告不良事件,但绝大多数患者有以下一个或几个不良事件:

- 血液学毒性:全血细胞减少,骨髓抑制,髓性再生障碍性贫血,白细胞减少,中性粒细胞减少,粒细胞减少
- 肝脏毒性:肝炎,肝功能异常
- 肾脏毒性:原有肾功能不全的患者血尿恶化,急性肾功能衰竭,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

特别注意

保存和处理

不能将片剂掰开或粉碎。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(参见警告)。避免皮肤或粘膜直接接触破损或粉碎的片剂。一旦发生接触,应使用肥皂和水彻底冲洗皮肤,以大量清水冲洗眼睛。

稳定性

在包装所示的失效日期(EXP)以后不能应用本药品。

储存注意事项见外包装。

【药理毒理】

缬更昔洛韦是更昔洛韦的左旋缬氨酯(前体药物),口服后被小肠和肝内的酯酶迅速转变成更昔洛韦。更昔洛韦是一个合成的 2'-脱氧鸟苷酸的类似物,它在体外和体内都可以抑制疱疹病毒的复制。敏感的人类病毒包括人类巨细胞病毒(HCMV),单纯疱疹病毒-1 和单纯疱疹病毒-2(HSV-1, HSV-2),人疱疹病毒-6, 7, 8(HHV-6, 7, 8), EB 病毒,水痘-带状疱疹病毒(VZV)和乙型肝炎病毒。

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。在移除细胞外的更昔洛韦后,观察到在 HSV 或 HCMV 感染的细胞中更昔洛韦的半衰期分别是 18 小时和 6~24 小时。由于磷酸化过程很大程度地依赖病毒的蛋白激酶,所以更昔洛韦的磷酸化优先发生在被病毒感染的细胞中。

更昔洛韦抑制病毒的活性主要通过抑制病毒 DNA 的合成:(a) 竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶,使三磷酸脱氧鸟苷酸不能结合到 DNA 上,(b) 三磷酸更昔洛韦结合到病毒 DNA 上使病毒 DNA 链的延长终止或受限制。在体外更昔洛韦对 CMV 抗病毒作用的 IC₅₀ 范围为 0.08μM (0.02ug/ml) 到 14μM (3.5ug/ml)。

药效学

临床上盐酸缬更昔洛韦片的抗病毒作用通过治疗 AIDS 患者合并新诊断的视网膜炎得到证实（临床研究 WV15376）。应用盐酸缬更昔洛韦片治疗四周后 CMV 病毒的检出率从研究入组是的 46%（32/69）降低到 7%（4/55）。

· CMV 视网膜炎的临床疗效：

在感染 CMV 视网膜炎的爱滋病（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 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 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

¹ CMV 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)。

病毒耐药性

长时间使用盐酸缬更昔洛韦片后，更昔洛韦单磷酸化的病毒蛋白激酶基因 (UL97) 或病毒的 DNA 聚合酶基因 (UL54) 可发生选择性的突变，从而使病毒对更昔洛韦发生耐药性。UL97 的突变比 UL54 的突变发生的更早也更频繁。含有 UL97 基因突变的病毒只对更昔洛韦耐药，同时 M460V/I，H520Q，C592G，A594V，L595S，C603W 是被发现发生最频繁的更昔洛韦耐药相关的氨基酸替换。UL54 基因突变的病毒对其他类似作用机制的抗病毒药有交叉耐药性，反之亦然。UL54 对更昔洛韦和西多福韦具有交叉耐药性的氨基酸置换一般位于该核酸外切酶结构域和区域 V 内，然而使其具有对膦甲酸交叉耐药性的氨基酸置换类型是多种多样的，但集中于区域 II (密码子 696-742) 和区域 III 之间 (密码子 805-845)。

· CMV 视网膜炎的治疗

某一个临床研究中入组了 148 例 CMV 视网膜炎的患者，通过分离出的多形核白细胞 (PMNL) 进行 CMV 的基因分型，结果显示在用盐酸缬更昔洛韦片治疗 3，6，12 和 18 个月分别有 2.2%，6.5%，12.8% 和 15.3% 发生了 UL97 变异。

· 移植后 CMV 病毒感染的预防

收集移植后 100 天和移植后 6 月内出现可疑 CMV 感染时的 PMNL 进行 CMV 的基因分型来研究病毒耐药性。随机服用缬更昔洛韦的 245 例患者中有 198 例移植后 100 天的样本进行检验，未发现更昔洛韦耐药突变。在口服更昔洛韦的对照组 103 例样本中有 2 例更昔洛韦耐药突变 (1.9%)。

随机服用缬更昔洛韦的 245 例患者中有 50 例可疑 CMV 感染患者的样本进行检验，未发现耐药突变。在口服更昔洛韦的对照组 125 例患者中 29 例可疑 CMV 感染患者的样本中有 2 例耐药突变，耐药发生率为 6.9%。

对于具有巨细胞病毒疾病 (D+/R-) 患病高风险的成人肾移植患者，进行缬更昔洛韦巨细胞病毒预防延长治疗，从在移植后 100 天延长至 200 天，对耐药性进行了评估 (见临床/疗效研究)。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。在 6 名受试者中，在 pUL97 中发生了下列抗性相关的氨基酸置换：100 天组：A440V、M460V、C592G；200 天组：M460V、C603W。在 3 名受试者中，在 pUL54 中发生了下列抗性相关的氨基酸置换：100 天组：E315D，200 天组：E315D、P522S。总的来说，在预防治疗期间，与预防治疗完成后相比，观察到更频繁地检测到已知的更昔洛韦耐药相关的氨基酸置换 (治疗期间：5/12 [42%]；治疗后：4/58 [7%])。在出现不良临床反应或治疗中发生持续病毒排出的患者中，需考虑发生病毒耐药性的可能性。

临床前安全性数据

缬更昔洛韦和更昔洛韦在小鼠淋巴瘤细胞中有致突变作用，在哺乳动物细胞中有致染色

体畸变作用。这些结果与更昔洛韦对小鼠的致癌作用是一致的。缙更昔洛韦与更昔洛韦一样，也有潜在的致癌性。

由于缙更昔洛韦被迅速的大量的转化成更昔洛韦，目前还没有重复进行缙更昔洛韦生殖毒性的研究。对生殖毒性的警惕适用于这两个药物（见警告）。更昔洛韦影响动物生殖能力并对动物有致畸作用。

动物全身应用治疗剂量以下的更昔洛韦就会发生精子生成缺乏，基于这个研究结果，更昔洛韦（和缙更昔洛韦）也认为可能抑制人类精子的生成。

在体外的人胎盘模型研究表明，更昔洛韦可透过胎盘，简单扩散是主要的转运机制。转运过程在 1 ~ 10mg/ml 浓度范围内不会饱和，可通过被动弥散。

【药代动力学】

缙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。

服用缙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。服用缙更昔洛韦后更昔洛韦的生物利用度在各种研究人群中是相似的。心脏、肝脏和肾脏移植患者根据肾脏功能调整方案口服缙更昔洛韦后机体更昔洛韦暴露量相似。

吸收

缙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。从缙更昔洛韦转化来的更昔洛韦的绝对生物利用度大约 60%。缙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 1%和 3%。

口服盐酸缙更昔洛韦 450 ~ 2625mg 的剂量与更昔洛韦 AUC 的比例关系只是在餐后情况下研究的。当与食物同服 900mg 推荐剂量的盐酸缙更昔洛韦时，平均更昔洛韦 AUC₂₄和 C_{max}都增大了，分别约为 30%和 14%。因此建议盐酸缙更昔洛韦片与食物同服（参见【用法用量】）。

分布

由于缙更昔洛韦迅速转化成更昔洛韦，未测定盐酸缙更昔洛韦片的蛋白结合率。更昔洛韦的浓度在 0.5 ~ 51μg/ml 以上时血浆蛋白结合率是 1 ~ 2%，静脉给药后更昔洛韦的稳态分布容积是 0.680±0.161/kg。

代谢

缙更昔洛韦快速水解成更昔洛韦；没有发现其他的代谢产物。口服单次 1000mg 放射标记的更昔洛韦后，在粪便或尿中检测到的放射活性产物不超过 1 ~ 2%。

清除

口服盐酸缙更昔洛韦片后，盐酸缙更昔洛韦片清除的主要途径是肾脏排泄，方式为肾小球滤过和肾小管主动分泌更昔洛韦。更昔洛韦通过肾清除占全身清除的 81.5±22%。

特殊人群的药代动力学

肾功能不全患者

肾功能下降导致从缙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，对肾功能不全的患者需要调整剂量（参见特殊剂量指南和【注意事项】）。

进行血液透析的患者

在接受血液透析的患者（肌酐清除率 $CrCl < 10 \text{ ml/min}$ ），无法给出推荐剂量，这是因为这些患者的盐酸缬更昔洛韦片所需单次剂量小于本药的片剂剂量 450mg，因此盐酸缬更昔洛韦片不能用于这些患者（参见特殊剂量指南和【注意事项】）。

肝功能不全患者

一个开放的 4 组交叉试验（ $n=28$ ）研究了盐酸缬更昔洛韦片在稳定的肝移植患者中的药代动力学。餐后口服单剂 900mg 盐酸缬更昔洛韦片后，更昔洛韦的绝对生物利用度约 60%，与从其他人群中获得的数值一致。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。

【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 或 4008208780

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