

核准日期：2006年10月27日
修改日期：2007年02月20日
2008年05月15日
2008年07月14日
2011年11月28日
2013年05月22日
2016年02月29日
2018年07月16日
2018年11月27日

注射用更昔洛韦说明书

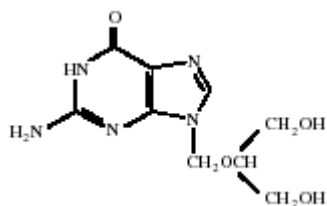
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用更昔洛韦
商品名称：赛美维® Cymevene®
英文名称：Ganciclovir for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Gengxiluowei

【成份】

化学名称：9-(1, 3-二羟基-2-丙氧甲基)-鸟嘌呤
化学结构式：



分子式：C₉H₁₃N₅O₄

分子量：255.23

辅料包括氢氧化钠，盐酸，注射用水。

【性状】

本品为白色疏松块状物或粉末；有引湿性。

【适应症】

赛美维适用于治疗危及生命或视觉的免疫缺陷患者的巨细胞病毒感染，以及预防器官移植病人的巨细胞病毒感染。

【规格】

0.5g，以更昔洛韦计。

【用法用量】

赛美维的复溶和稀释必须在医疗保健专业人员监督下进行，必须以静脉输注方式给药。

警示语：赛美维只能通过静脉输注给药，时间必须超过1小时，最好通过塑料套管，输入有适当血流的静脉（由于更昔洛韦溶液的pH值较高（~11），肌注或皮下注射可能导致重度组织刺激）。不得通过快速静脉输注或推注给药，因为血浆水平过高可能增加赛美维的毒性。

不得超过推荐的剂量、频次和输注速度。

1、用以治疗巨细胞病毒感染的标准剂量

肾功能正常患者的剂量

①诱导治疗：

剂量为5 mg/kg，静脉输注1小时以上，每12小时一次，疗程14~21天。

②维持治疗：

对于有复发风险的免疫缺陷患者，可以进行维持治疗。剂量为5 mg/kg，静脉输注1小时以上，每天一次，每周7次，或6 mg/kg每天一次，每周5次。应当依据患者个体情况确定维持治疗的持续时间。

2、预防器官移植病人巨细胞病毒感染的标准剂量

肾功能正常患者的剂量

①诱导治疗：5 mg/kg，静脉输注1小时以上，每12小时一次，疗程7~14天。

②维持治疗：5 mg/kg，静脉输注1小时以上，每天一次，每周7次；或6 mg/kg，每天一次，每周5次。

维持治疗的持续时间取决于巨细胞病毒感染的风险，且应当根据患者个体情况确定。

3、特殊用药指导

肾脏损害患者：

对于肾脏损害患者，根据mg/kg体重接受抢先治疗和巨细胞病毒感染治疗时，应当如下表所示调整赛美维的剂量。

表1. 肾脏损害患者的赛美维给药

CrCl (ml/min)	诱导治疗剂量	维持治疗剂量
≥ 70	5.0 mg/kg/12小时	5.0 mg/kg/天
50-69	2.5 mg/kg/12小时	2.5 mg/kg/天
25-49	2.5 mg/kg/天	1.5 mg/kg/天
10-24	1.25 mg/kg/天	0.625 mg/kg/天
<10	1.25 mg/kg, 3次/周 血液透析后给药	0.625 mg/kg, 3次/周 血液透析后给药

根据以下公式可以以血清肌酐估算肌酐清除率。

男性=[(140-年龄(岁))×体重(kg)]/[72×0.011×血清肌酐(μmol/L)]；

女性=0.85×男性数值。

因肾功能不全病人需要调整剂量，需要小心监测血清肌酐水平和估算肌酐清除率。

肝损伤患者

尚未研究赛美维在肝损伤患者中的安全性和疗效（见【药代动力学】）。

4、使用、处理及处置特别说明

处理赛美维时应谨慎操作。

赛美维是人体潜在的致畸剂和致癌物，处理时应当谨慎（见【注意事项】）。避免吸入或直接接触药瓶内的粉末，或皮肤、粘膜直接与复溶溶液接触。赛美维溶液呈碱性（pH值约为11）。如发生此类接触，用肥皂和水彻底清洗，眼睛用净水彻底冲洗。

建议复溶期间以及复溶后擦拭药瓶/瓶盖外表面和桌子时，戴一次性手套。

配伍禁忌

赛美维不得与其他输注药品混合。

赛美维复溶溶液的配制

①在本品干粉的无菌小瓶中注入10 ml注射用水，不要用含有对羟苯甲酸酯类（如对羟基苯甲酸酯）的抑菌用水，因这些物质与本品干粉不相容而导致出现沉淀。

②药瓶要轻轻打旋，确保药品完全湿透。继续打旋至获得透明的复溶溶液。继续加药配液前应目视检查复溶溶液有无微粒物质。

③从微生物学角度来说，复溶溶液应当立即使用。如果未能立即使用，使用者应当在使用前以合适的时间和条件完成使用期间的保存。

赛美维注射液的配制

根据病人的体重计算剂量，并从本品瓶中抽取一定体积的配制液（浓度50 mg/ml），加入生理盐水、5%葡萄糖水、林格氏液或乳酸林格氏液，注射输液浓度建议不超过10 mg/ml。

从微生物学角度来说，由于赛美维用无抑菌剂的灭菌水复溶，输注的溶液应当尽快使用。如果未能立即使用，使用者应当在使用之前以合适的时间和条件完成药品使用期间的保存，一般2~8℃存放不超过24小时。

未使用的/过期药物的处理

释放到环境中去的药物应最小化。药物不应通过废水或生活垃圾来处理。

对于注射器和其他医用尖针的使用和处置，要严格遵守以下几点：

- 针头和注射器不得再次使用。
- 所有使用过的针头和注射器放入利器盒内（防穿刺的一次性容器）。
- 根据当地要求处置整个容器和给药系统。

复溶溶液的保质期和贮藏

药瓶中的复溶溶液在25℃可保持稳定12小时。不得冷藏或冷冻。

输注溶液的保质期和贮藏

输注溶液证明在使用期间，理化性质于2~8℃可稳定保持24小时。请勿冷冻。

【不良反应】

来自临床试验的经验

缙更昔洛韦是更昔洛韦的前体药物，缙更昔洛韦引起的不良反应也可能在使用更昔洛韦时发生。因此，静脉注射或口服更昔洛韦（不再上市）以及使用缙更昔洛韦时报告的药物不良反应都纳入在不良反应表格中（参见表2）。

使用更昔洛韦/缙更昔洛韦治疗的患者，最严重和最常见的药物不良反应是血液学反应，包括中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症。

不良反应表格中所列出的频率来自接受更昔洛韦（GAN1697、GAN1653、GAN2304、GAN1774、GAN2226、AVI034、GAN041）或缙更昔洛韦（WV1537、WV15705）维持治疗的HIV感染患者的汇总群体（n=1704）。但粒细胞缺乏症、粒细胞减少症和速发过敏反应除外；这些不良反应的频率来自上市后经验。频率以百分比表示，根据CIOMS频率分类分为十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）、偶见（≥1/1,000至<1/100）、罕见（≥1/10,000至<1/1,000）和十分罕见（<1/10,000）。

更昔洛韦/缙更昔洛韦在HIV人群和移植人群中的总体安全性特点一致，除了视网膜剥离，视网膜剥离仅在患巨细胞病毒视网膜炎的HIV患者中有报告。然而，某些反应的发生频率有些差异。静脉用更昔洛韦引起腹泻的风险低于口服缙更昔洛韦。发热、各种念珠菌感染、抑郁、重度中性粒细胞减少症（ANC<500 μL）和皮肤反应在HIV患者中更常报告。肾脏和肝脏功能障碍在器官移植受体中更常报告。

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

不良反应 (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%	
血液和淋巴系统疾病:		
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
白细胞减少症	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:		
食欲下降	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 (味觉异常)	1.35%	
震颤	0.88%	偶见

眼器官疾病:		
视网膜剥离**	5.93%	常见
视觉损害	7.10%	
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
血管病:		
低血压	2.05%	常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病:		
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%	
便秘	3.70%	常见
消化不良	4.81%	
肠胃气胀	4.58%	
上腹痛	4.58%	
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
肝脏功能异常	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%	
皮肤及皮下组织类疾病:		
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%	

肌肉骨骼及各类结缔组织疾病:		
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:		
肾脏损害	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各种反应		
发热	33.51%	十分常见
疲乏	18.96%	
注射部位局部反应	6.98%	常见
疼痛	5.81%	
寒战	5.40%	
不适	2.11%	
乏力	2.00%	
胸痛	0.88%	偶见

*这些不良反应的频率来自上市后经验。

**视网膜剥离仅在使用赛美维治疗巨细胞病毒视网膜炎的HIV患者研究中有报告。

中性粒细胞减少症

无法根据治疗前中性粒细胞的数量预测发生中性粒细胞减少症的风险。中性粒细胞减少症通常发生在诱导治疗第1或第2周。药物中止治疗或剂量下调2~5天后细胞计数通常恢复正常（见【注意事项】）。

血小板减少症

血小板计数基线值较低（<100,000/mL）的患者发生血小板减少症的风险增加。因接受免疫抑制药物治疗而发生医源性免疫抑制的患者，发生血小板减少症的风险高于HIV患者（见【注意事项】）。重度血小板减少症可能引起危及生命的出血。

实验室检查异常的 HIV 感染患者

表3列出了三个临床试验中报告的实验室检查结果的异常，在这三项临床试验中，对HIV感染的患者，采用静脉注射更昔洛韦，作为巨细胞病毒视网膜炎的维持治疗。

对于179名适合的患者进行实验室检查异常分析。

表3. 实验室检查异常

实验室检查异常	N =179
中性粒细胞减少症 (ANC/ mm ³)	
<500	25.1 %
500 - <750	14.3 %
750 - <1000	26.3 %

贫血 (血红蛋白 g/dL)	<6.5	4.6 %
	6.5 - <8.0	16.0 %
	8.0 - <9.5	25.7 %
血小板减少症 (血小板/mm ³)	<25000	2.9 %
	25000 - <50000	5.1 %
	50000 - <100000	22.9 %
血肌酐 (mg/dL)	>2.5	1.7 %
	>1.5 - 2.5	13.9 %

上市后经验

见【不良反应】部分的表 2。

上市后的安全性报告与更昔洛韦和缬更昔洛韦在临床试验阶段的安全性数据一致。

【禁忌】

对更昔洛韦、缬更昔洛韦及赛美维所含任一辅料过敏的病人禁用。

【注意事项】

交叉过敏

由于更昔洛韦的化学结构与阿昔洛韦和喷昔洛韦相似,这些药物间可能存在交叉过敏反应。因此为已知对阿昔洛韦或喷昔洛韦(或对其前体药物,即分别为伐昔洛韦和泛昔洛韦)过敏的患者开具赛美维处方时应当谨慎。

致突变、致畸性、致癌性、生育力和避孕

动物研究中发现更昔洛韦具有致突变、致畸、致癌作用并损害生育力。因此在人类当中,赛美维应当被认为是一种潜在的致畸原和致癌原,具有引起出生缺陷和癌症的可能。开始更昔洛韦治疗前,应当提醒患者可能对胎儿有风险并应采用避孕措施。基于临床和非临床研究,赛美维可能引起暂时性或者永久性的精子生成抑制(见【孕妇及哺乳期妇女用药】、【不良反应】)。

骨髓抑制

已有血液细胞减少或有药物相关血液细胞减少病史的患者,以及正在接受放疗的患者,应当谨慎使用赛美维。

在用赛美维治疗患者当中观察到严重的白细胞减少症、中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、全血细胞减少症、骨髓功能衰竭和再生障碍性贫血等。如果绝对中性粒细胞计数小于 500 / μ L,或者血小板计数小于 25×10^3 / μ L,或者血红蛋白小于 8 g/dL,那么不应当开始治疗(见【不良反应】)。

建议在治疗期间对所有患者监测全血计数和血小板计数,尤其是肾脏损害患者、新生儿及婴儿。

患有严重白细胞减少症、中性粒细胞减少症、贫血和/或血小板减少症患者当中,建议使用造血生长因子治疗和/或考虑中断治疗(见【不良反应】)。

与其他药物一起使用

在服用亚胺培南-西司他丁和更昔洛韦的患者中报告有惊厥发作的病例。除非潜在的益处大于潜在风险,否则赛美维不应当与亚胺培南-西司他丁并用(见【药物相互作用】)。

齐多夫定和赛美维都可能引起中性粒细胞减少症和贫血。某些患者对在全剂量用药时的合并治疗可能不耐受(见【药物相互作用】)。

在与赛美维并用时,去羟肌苷的血药浓度可能会升高;因此,应当密切监测患者的去羟肌苷毒性(见【药物相互作用】)。

赛美维与其它已知具有骨髓抑制作用的，或者能够引起肾损伤的药品并用，可能会导致毒性增加（见【药物相互作用】）。

女性和男性的生育能力

生育力

在动物研究中，发现更昔洛韦可损害生育力。在一临床研究中，肾移植患者接受万赛维（赛美维的前药）治疗长达 200 天以预防巨细胞病毒感染，并与未治疗的对照组患者相比。万赛维治疗期间，精子生成受到抑制。随访时（治疗中止后约 6 个月），经治患者中的平均精子密度与未治疗对照组中观察到的相当。在以万赛维治疗的患者中，基线时精子密度正常的所有患者（n=7）以及基线时精子密度较低的 13 例患者中有 8 例，在治疗停止后均恢复至正常精子计数。在对照组中，基线时精子密度正常的所有患者（n=6）以及基线时精子密度较低的 4 例患者中有 2 例，在随访结束后达到正常密度。

避孕

建议有生育能力的女性应当在治疗期间及治疗后至少 30 天采取有效避孕措施。性活跃男性建议在赛美维治疗期间以及治疗停止后至少 90 天使用避孕套除非确定女性配偶没有怀孕风险（见【注意事项】）。

驾驶和操作机器能力

尚未开展本品对于驾驶和操作机器能力影响的研究。基于不良反应特征，更昔洛韦可能对患者驾驶和操作机器的能力产生微小影响。不良反应如：在接受赛美维治疗患者当中可能会出现惊厥发作、头晕和意识模糊（见【不良反应】）。如果出现这些症状，会影响病人驾驶和操作机器的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在动物研究中，更昔洛韦与生殖毒性和致畸性相关。

赛美维应用于孕妇的安全性有待确定。然而，更昔洛韦能容易地通过人胎盘扩散。孕妇应尽量避免使用赛美维，除非对孕妇的益处超过对胎儿风险。

赛美维用于生产和分娩的安全性尚未确立。

尚未进行更昔洛韦对围产期和产后发育影响的研究，但是更昔洛韦可能通过乳汁分泌，需重视对乳儿的严重不良反应。尚未获得人体数据，然而动物数据表明更昔洛韦在哺乳期大鼠的乳汁中分泌。因此应该权衡考虑使用赛美维对哺乳妇女的可能益处而决定停药还是停止哺乳。

【儿童用药】

更昔洛韦应用于儿童包括应用于先天或围产期巨细胞病毒感染的安全性和疗效有待确立。因为有潜在的长期致癌性和生殖系统毒性，应用本品于儿童时应非常小心。接受治疗的益处应超过其风险。（见【药代动力学】）

基于累积经验（包括缙更昔洛韦儿童研究），应用于新生儿和婴儿中的血细胞减少的风险较高，因此应对这些年龄组的血液计数进行密切监测。还建议在儿童患者中对肝功能异常、肾功能和胃肠道体液丢失进行监测。

【老年用药】

尚未在65岁以上的成人中开展研究。由于肾脏清除率随年龄降低，老年患者给予赛美维治疗时要特别注意患者的肾脏状态（见【药代动力学】）

【药物相互作用】

亚胺培南-西司他丁

已有报告称同时接受更昔洛韦和亚胺培南-西司他丁治疗的患者发生抽搐，需重视这两种药物间的药效相互作用。除非潜在的益处大于风险，否则这些药品不应当联合使用（见【注意事项】）。

潜在的药物相互作用

更昔洛韦与其他已知有骨髓抑制作用或引起肾脏损害的药物合用时，毒性可能增强。包括核苷类似物（例如齐多夫定、去羟肌苷、司他夫定）、免疫抑制剂（例如环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯）、抗肿瘤药物（例如多柔比星、长春新碱、长春碱、羟基脲）、和抗感染药物（例如甲氧苄啶/磺胺类药、氨基糖苷、两性霉素 B、氟胞嘧啶、喷他脒）。因此这些药物应当仅在潜在获益超过潜在风险时才考虑与更昔洛韦合用（见【注意事项】）。

齐多夫定

齐多夫定和赛美维皆可导致中性粒细胞减少症和贫血，这两种药物合并给药时可能发生药理学相互作用，所以某些患者可能不耐受全剂量用药的合并治疗（见【注意事项】）。

去羟肌苷

与静注更昔洛韦一起给药时，一致观察到去羟肌苷血浆浓度升高。在静脉给药剂量为 5 和 10 mg/kg/天时，观察到去羟肌苷 AUC 从 38%增至 67%，确认这两种药物合并给药时产生药代动力学相互作用。未发现更昔洛韦浓度受到显著影响。应当密切监测患者的去羟肌苷毒性（例如胰腺炎）（见【注意事项】）。

丙磺舒

丙磺舒与口服更昔洛韦并用会导致更昔洛韦的肾脏清除率统计学降低（20%），导致暴露统计学显著增加（40%）。这些变化与竞争肾小管排泄的相互作用机制一致。因此使用丙磺舒和赛美维患者应当密切监测更昔洛韦的毒性。

【药物过量】

关于静注更昔洛韦用药过量的经验

关于静注更昔洛韦用药过量的报告来自临床试验和上市后的经验，部分为致命性结局。这些病例当中有些没有报告不良事件。大多数患者发生了一件或者更多的不良事件，如下所示：

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、肝脏功能障碍

肾脏毒性：之前存在肾损伤患者血尿加重、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

对于更昔洛韦用药过量患者来说，血液透析和水化可能在减少血药水平方面具有一定益处（见【药代动力学】）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

更昔洛韦是一种 2'-脱氧鸟嘌呤核苷酸的类似物，在体外和体内均可抑制巨细胞病毒（CMV）复制。更昔洛韦首先被病毒蛋白激酶 pUL97 磷酸化成单磷酸更昔洛韦，再通过细胞激酶进一步磷酸化，生成三磷酸更昔洛韦，然后在细胞内缓慢代谢。磷酸化非常依赖于病毒激酶，因此更昔洛韦在病毒感染的细胞中可优先磷酸化。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

抗人疱疹病毒药物在细胞培养物中的敏感性与临床抗病毒治疗反应之间的定量关系尚未确定，尚无标准化的病毒敏感性试验。敏感性试验结果被描述为抑制细胞培养物中 50% 病毒生长所需的药物浓度（EC₅₀），会因为许多因素，包括分析方法，发生很大变异。因此，更昔洛韦在细胞培养物中抑制 CMV（实验室株或临床分离株）复制的均值浓度（EC₅₀）范围为 0.08~13.6 μM 之间（0.02~3.48 μg/mL）。更昔洛韦在细胞培养物中抑制哺乳动物细胞增

殖的浓度 (CC₅₀) 较高, 范围为118~2840 μM (30~725 μg/mL) 之间。骨髓源性集落形成细胞的敏感性更高 [CC₅₀=0.1~2.7 μM (0.028~0.7 μg/mL)]。细胞培养物中的抗病毒活性与临床反应的相关性尚不明确。

耐药性

细胞培养: 已在细胞培养物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和病毒DNA聚合酶pUL54的氨基酸发生突变选择。

体内: 延长治疗或预防用药会使病毒通过pUL97和/或pUL54的突变选择而产生更昔洛韦耐药。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、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表4中列出。

表4. 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 597600、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 981982、A987G

备注: 更昔洛韦耐药性可能存在许多其它途径。

在未曾接受过更昔洛韦治疗的AIDS和CMV视网膜炎个体中已观察到CMV耐药性。接受注射用更昔洛韦钠延长治疗CMV视网膜炎的患者中也已经观察到耐药性。在一项口服更昔洛韦预防AIDS相关CMV疾病的对照研究中, 364名患者在接受更昔洛韦治疗至少90天之后, 进行一项或多项细胞培养。其中, 113名患者至少有一项培养结果呈阳性。对每个受试者的最后分离株的敏感性进行检测, 40个菌株中发现2个对更昔洛韦耐药。这些耐药分离株与后来的视网膜炎治疗失败有关。

对临床反应较差或治疗过程持续出现病毒排出的患者, 需考虑产生耐药性的可能性。

交叉耐药性

已报道更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸在细胞培养中筛选出的氨基酸置换突变具有交叉耐药性。一般来讲, 对更昔洛韦和西多福韦有交叉耐药性的pUL54中氨基酸置换突变位于病毒DNA聚合酶的核酸外切酶域和区域V。而对膦甲酸有交叉耐药性的氨基酸置换突变则不同, 仅集中在区域II (codons 696-742) 和III (codons 805-845) 之间。下表汇总了可减弱对更昔洛韦和西多福韦及/或膦甲酸的敏感性的氨基酸置换突变。

表5. 在更昔洛韦、西多福韦和/或膦甲酸之间有交叉耐药性的pUL54氨基酸置换突变汇总

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

毒理研究

遗传毒性

更昔洛韦分别在50~500 μg/mL和250~2000 μg/mL浓度时, 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, 更昔洛韦在150和500mg/kg (人体推荐剂量RHD暴露量的2.8~10倍) 剂量下可致染色体断裂, 但剂量在50mg/kg (约相当于RHD暴露量) 时无

此作用。Ames试验显示，更昔洛韦在500~5000 μg/mL浓度下未见致突变作用。

生殖毒性

雌性小鼠给予更昔洛韦90mg/kg/日(约为RHD暴露量的1.7倍)，可引起交配行为减少，生育力降低，并增加胚胎死亡率。每日经口或静脉给予更昔洛韦0.2~10mg/kg，可引起雄性小鼠生育力下降，并降低小鼠和犬的生精能力。不同动物种属出现毒性反应的最低剂量下的系统暴露量(AUC)是RHD暴露量的0.03~0.1倍。

每日静脉注射更昔洛韦，妊娠小鼠108mg/kg/天，妊娠兔60mg/kg/天，雌性小鼠从交配前、妊娠期间至哺乳期间90mg/kg，至少85%的兔和小鼠存在胚胎吸收。兔中还观察到胎仔生长迟缓，胚胎死亡，致畸和/或母体毒性。致畸性变化包括腭裂、无眼畸形/小眼畸形、器官发育不全(肾脏和胰腺)、脑积水和短颌。在小鼠围产期毒性研究中，可见母体/胎仔毒性和胚胎死亡，包括雄性后代睾丸和精囊发育不全，以及胃的非腺体区病理改变。在这些研究中，更昔洛韦的AUC约为RHD暴露量的2倍(在妊娠小鼠和兔中)和1.7倍(在围产期小鼠中)。

大鼠在哺乳期第15天静脉注射更昔洛韦，速度为0.13mg/h，更昔洛韦可被动转运至乳汁中。稳态时，更昔洛韦的乳汁/血清比为1.6±0.33。

致癌性

当平均暴露量与人体推荐剂量(RHD)5mg/kg下一致时，更昔洛韦对小鼠有致癌作用。当剂量为1000mg/kg/日时(RHD暴露量的1.4倍)，明显增加雄性小鼠包皮腺、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。当剂量为20mg/kg/日时(RHD暴露量的0.1倍)，轻度增加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。当小鼠给予更昔洛韦剂量为1mg/kg/日(约为RHD暴露量的0.01倍)时，未见致癌作用。除了肝脏的组织细胞肉瘤，更昔洛韦引起的肿瘤一般为上皮或血管源性。虽然小鼠的包皮腺、阴蒂腺、前胃和副泪腺在人类没有相应的组织部位，但应考虑更昔洛韦对人体有潜在的致癌作用。

【药代动力学】

输注更昔洛韦的药代动力学在1.6~5.0 mg/kg剂量范围内呈线性。

成人肝移植患者中，5 mg/kg更昔洛韦单次1小时静脉输注后的系统暴露水平(AUC_{0-∞})平均值为50.6 μg·h/mL(CV% 40)。该患者人群中，血浆峰浓度(C_{max})平均值为12.2 μg/mL(CV% 24)。

吸收

不适用

分布

输注用更昔洛韦的分布容积与体重相关，稳态分布容积为0.54至0.87 L/kg。更昔洛韦可以渗透入脑脊液，透过胎盘扩散。更昔洛韦浓度在0.5和51 μg/mL时，血浆蛋白结合率为1-2%。

代谢

更昔洛韦代谢不明显。

消除

本品主要以原型通过肾小球滤过和肾小管分泌排出。在肾功能正常病人，90%以上静注更昔洛韦在24小时内不经代谢即以原型从尿液排出。在肾功能正常的患者中，系统清除率为2.64±0.38 mL/min/kg(N=15)至4.52±2.79 mL/min/kg(N=6)，肾脏清除率为2.57±0.69 mL/min/kg(N=15)至3.48±0.68 mL/min/kg(N=20)，相当于所给更昔洛韦的90%~101%。无肾脏损害患者的半衰期为2.73±1.29(N=6)至3.98±1.78小时(N=8)。

特殊人群中的药代动力学

儿童

在针对3月龄至16岁肝移植(N=18)和肾移植(N=25)儿童患者开展的2项研究中考察了注射用更昔洛韦的药代动力学, 并采用群体药代动力学模型对其进行评价。肌酐清除率为70.4 mL/min儿童的平均总清除率为5.4 L/hr (90 mL/min)。稳态分布容积和外周室分布容积平均值分别为20 L和15 L。确认CrCL为更昔洛韦清除率的统计学显著协变量, 且患者身高为更昔洛韦清除率、稳态分布容积和外周室分布容积的统计学显著协变量。在这些患者人群中, 年龄、性别和器官移植类型均不是显著协变量。表6按年龄组列出估算的药代动力学参数。

表6 肾脏和肝脏实体器官移植患者的药代动力学参数(以中位值(最小值-最大值)表示)。

	< 6 岁	6 至 <12 岁	≥12 至 ≤16 岁
	n=17	n=9	n=17
CL(L/h)	4.23 (2.11-7.92)	4.03 (1.88-7.8)	7.53 (2.89-16.8)
Vcent (L)	1.83 (0.45-5.05)	6.48 (3.34-9.95)	12.1 (3.6-18.4)
Vperiph (L)	5.81 (2.9-11.5)	16.4 (11.3-20.1)	27 (10.6-39.3)
Vss (L)	8.06 (3.35-16.6)	22.1 (14.6-30.1)	37.9 (16.5-57.2)

在一小组9月龄至12岁肾功能正常的婴儿和儿童(n=10, 平均年龄3.1岁)中, 按照获批的成人给药方案(5 mg/kg静脉输注1小时以上)给药, 对注射用更昔洛韦的药代动力学进行研究。根据第1天AUC_∞(n=10)和第14天AUC₀₋₁₂(n=7)平均值测定的暴露量分别为19.4±7.1和24.1±14.6 μg·h/mL, 相应的C_{max}值分别为7.59±3.21和8.31±4.9 μg/mL(第1天和第14天)。本研究采用基于体重的给药方案, 观察到儿童患者的年龄越小暴露量越低的趋势。在年龄达5岁的儿童患者中, 第1天AUC_{0-∞}(n=7)和第14天AUC_{0-12h}(n=4)的平均值分别为17.7±5.5和17.1±7.5 μg·h/mL。

老年人

尚未在65岁以上的成人中开展更昔洛韦药代动力学研究。然而, 由于更昔洛韦主要通过肾脏排泄, 以及肾脏清除率随年龄增长而降低, 可以预期老年人中更昔洛韦总体清除率降低, 消除半衰期延长(见【老年用药】)。

肾脏损害患者

更昔洛韦的总体清除率与肌酐清除率呈线性关系。有轻度、中度、重度肾脏损害的患者中, 观察到平均系统清除率分别为2.1、1.0和0.3 mL/min/kg。肾脏损害的患者显示消除半衰期增加。重度肾脏损害的患者中, 消除半衰期增加10倍(见【用法用量】)。

正在进行血液透析的患者

4小时血液透析期间, 更昔洛韦血浆浓度减少大约50%(见【药物过量】)。

间歇性血液透析中, 更昔洛韦清除率估值为42~92 mL/min, 导致透析期内半衰期为3.3~4.5小时。连续性透析中更昔洛韦清除率估值降低(4.0~29.6 mL/min), 但给药期间内清除的更昔洛韦更多。对于间歇性血液透析, 单次透析清除的更昔洛韦为50%~63%。

肝损伤

尚未在肝损伤并接受更昔洛韦治疗的患者中开展药代动力学研究, 尚未收集到群体PK数据。由于更昔洛韦经肾脏排泄, 肝损伤预期不会影响更昔洛韦的药代动力学(见【药代动力学】消除)。

【贮藏】

本品应贮存于35℃以下。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

0.5g, 西林瓶装
1瓶/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20110078

【批准文号】

进口药品注册证号: H20130374

【生产企业】

公司名称: Roche Pharma (Schweiz) AG
地 址: Schöneggstrasse 2 CH-4153 Reinach BL, Switzerland
生 产 厂: F. Hoffmann-La Roche Ltd
地 址: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel, Switzerland
包 装 厂: F. Hoffmann-La Roche Ltd
地 址: Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

电 话: 021-28922888 (总机)

传真号码: 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)

赛美维®与Cymevene® 为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标

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:

<http://www.roche.com.cn>