

核准日期：xxxx 年 xx 月 xx 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：注射用更昔洛韦

英文名：Ganciclovir for Injection

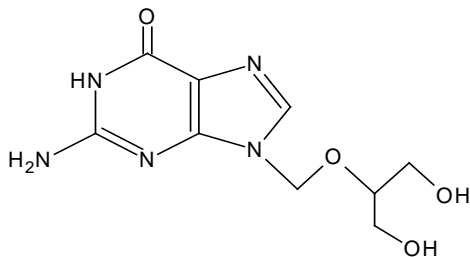
汉语拼音：Zhusheyong Gengxiluowei

【成份】

本品主要成份为更昔洛韦。

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

其辅料为氢氧化钠和右旋糖酐。

【性状】

本品为白色疏松块状物或粉末，有引湿性。

【适应症】

本品仅用于：

- 1、预防可能发生于有巨细胞病毒感染风险的器官移植受者的巨细胞病毒病。
- 2、治疗免疫功能缺陷患者(包括艾滋病患者)发生的巨细胞病毒性视网膜炎。

【规格】

50mg（按 C₉H₁₃N₅O₄ 计）

【用法用量】

(一)对于肾功能正常者：

1、治疗 CMV 视网膜炎的标准剂量：

1)初始剂量：5mg / kg，每 12 小时一次，恒定速率静脉滴注，每次滴注时间 1 小时以

上，连用 14-21 天。

2) 维持剂量：5mg/kg，每天 1 次，7 天/周，恒定速率静脉滴注，每次滴注时间 1 小时以上；或者 6mg/kg，每天 1 次，5 天/周，恒定速率静脉滴注，每次滴注时间 1 小时以上。

2、预防器官移植受者的巨细胞病毒病：

1) 初始剂量：5mg/kg，每 12 小时一次，恒定速率静脉滴注，每次滴注时间 1 小时以上，连用 7—14 天。

2) 维持剂量：5mg / kg，每天 1 次，7 天 / 周，恒定速率静脉滴注，每次滴注时间 1 小时以上；或者 6mg / kg，每天 1 次，5 天 / 周，恒定速率静脉滴注，每次滴注时间 1 小时以上。

(二) 特殊用药指导

1、肾功能不全者：

对于肾功能不全患者，参照下表中更昔洛韦溶液推荐剂量和用药间隔的调整：

肌酐清除率* (ml/min)	初始剂量 (mg/kg)	用药间隔 (小时)	维持剂量 (mg/kg)	用药间隔 (小时)
≥70	5.0	12	5.0	24
50-69	2.5	12	2.5	24
25-49	2.5	24	1.25	24
10-24	1.25	24	0.625	24
<10	1.25	24	0.625	每周 3 次，在 血液透析后

*肌酐清除率可根据以下给出的公式与血清肌酐相关联

接受血液透析的患者剂量不可超过 1.25mg/kg，每周 3 次，在血液透析后进行。本品需在血液透析完成后短时间内给药，因为血液透析可减少大约 50% 的血浆浓度。

(140-年龄[岁])(体重[kg])

肌酐消除率(男性)：= $\frac{\text{肌酐清除率} \times \text{体重}}{72 \times \text{血清肌酐}[\text{mg/dl}]}$

肌酐消除率(女性)=0.85×男性值

由于对肾功能不全病人推荐使用调整剂量，其血清肌酐或肌酐清除率水平应密切监控。

2、患者的监测：由于接受更昔洛韦的患者发生粒细胞减少症，贫血和血小板减少症的频率高(见不良事件)，建议经常进行全血细胞计数和血小板计数，特别是以前使用更昔洛韦或其他核苷类拮抗剂出现血细胞减少者，或治疗开始时中性粒细胞计数小于 1000 个 / uL 者。对肾功能不全患者，需仔细依照血清肌酐或肌酐清除率调整剂量。(见剂量和用药方法)。

3、减量：肾功能不全患者需减低剂量。对于出现中性粒细胞减少、贫血和/或血小板减少的患者考虑减量(见不良事件)。更昔洛韦不可用于严重中性粒细胞减少(ANC 小于 500 个/uL)或严重血小板减少(血小板小于 25000 个/uL)的患者。

本品的配制方法：首先根据体重确定使用剂量，用适量注射用水或氯化钠注射液将之溶解，浓度达 50mg/ml，再加入到氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液、复方氯化钠注射液、复方乳酸钠注射液 100ml 静脉滴注，滴注浓度不能超过 10mg / ml。

注意：本品仅供静脉滴注给药，不可肌肉注射。本品使用时不可静脉快速注射或静脉推注，不可超过推荐剂量，不可超过推荐的滴注速率。

【不良反应】

据资料介绍，接受静脉注射更昔洛韦或口服更昔洛韦治疗的病人不良反应详细情况如下：

1、AIDS 患者

3 个 对照、随机、III 期比较更昔洛韦注射制剂和口服制剂对 CMV 视网膜炎维持治疗的临床试验已经完成。在这些试验中，有 9%的患者由于不良事件提前终止了更昔洛韦注射剂和口服制剂的治疗。在 1 项安慰剂对照、随机、III 期试验中，由于不良事件，并发疾病发生或恶化，或化验检查异常而提前终止治疗者在更昔洛韦口服制剂组为 19.5%，安慰剂组为 16%。这些对照临床试验中的化验检查和不良事件总结如下：

实验室检查资料				
在治疗 CMV 视网膜炎和预防 CMV 病的临床试验中化验检查异常结果				
	治疗 CMV 视网膜炎*		预防 CMV 病	
治疗	口服制剂** 3000mg/日	注射制剂*** 5mg/kg/日	口服制剂**** 3000mg/日	安慰剂 [§]
个体数目	320	175	478	234
中性粒细胞减少症				
<500ANC/uL	18%	25%	10%	6%
500- <749	17%	14%	16%	7%
750- <1000	19%	26%	22%	16%
血红蛋白降低				
<6.5g/dL	2%	5%	1%	<1%
6.5- <8.0	10%	16%	5%	3%
8.0- <9.5	25%	26%	15%	16%

最大血清肌酐				
>/=2.5 mg/dL	1%	2%	1%	2%
>/=1.5-<2.5	12%	14%	19%	11%
*各治疗试验的集中数据，包括 ICM1653，ICM1774，AV1034				
**平均疗程=91 天，包括允许重新初始治疗期				
***平均疗程=103 天，包括允许重新初始治疗期				
§ 预防试验的数据，ICM1654				
****更昔洛韦平均疗程：269 天				
安慰剂平均疗程=240				

不良事件：下表显示了在 3 个接受更昔洛韦注射制剂和口服制剂的对照临床试验和一个使用更昔洛韦口服制剂与安慰剂对照预防 CMV 病的临床试验中，报告率大于或等于 5% 的不良事件。

在 3 个比较更昔洛韦注射制剂和口服制剂对 CMV 视网膜炎维持治疗的随机试验和一个 III 期随机试验比较更昔洛韦口服制剂与安慰剂预防 CMV 病的临床试验中报告率 >/=5% 的不良事件

身体系统	不良事件	维持治疗试验		预防试验	
		口服制剂 (n=326)	注射制剂 (n=179)	口服制剂 (n=478)	注射制剂 (n=234)
全身反应	发热	38%	48%	35%	33%
	感染	9%	13%	8%	4%
	寒战	7%	10%	7%	4%
	脓毒血症	4%	15%	3%	2%
消化系统	腹泻	41%	44%	48%	42%
	食欲减退	15%	14%	19%	16%
	呕吐	13%	13%	14%	11%
血液与淋巴系统	白细胞减少	29%	41%	17%	9%
	贫血	19%	25%	9%	7%
	血小板减少	6%	6%	3%	1%

神经系统	神经病变	8%	9%	21%	15%
其他	出汗	11%	12%	14%	12%
	瘙痒症	6%	5%	10%	9%
与导管相关反应*	总导管事件	6%	22%	-	-
	导管感染	4%	9%	-	-
	导管脓毒症	1%	8%	-	-
*这些事件中，一部分也可出现在身体其他系统					

以下事件在试验中出现频率高，但其在安慰剂治疗的个体发生率相同或更高：腹痛、恶心、腹胀、肺炎、感觉异常、皮疹。

视网膜剥离：视网膜剥离在 CMV 视网膜炎个体接受更昔洛韦治疗前和初始治疗后均有发生。与更昔洛韦治疗关系尚未知。视网膜剥离发生在 11% 的更昔洛韦静脉治疗的患者及 8% 更昔洛韦口服治疗的患者。CMV 视网膜炎患者应经常进行眼科检查，以监测患者视网膜的状况并发现任何其他视网膜病变。

2、器官移植受体：

有 3 个更昔洛韦注射制剂的对照临床试验和 1 个更昔洛韦口服制剂的对照临床试验评价其在器官移植受体预防 CMV 病。这些研究中的化验检查和不良事件报道总结如下。

实验室检查：下表显示观察到的粒细胞减少症（中性粒细胞减少）和血小板减少症的发生率：

对照试验—器官移植受体						
	注射制剂				口服制剂	
	心脏异位移植*		骨髓异位移植**		肝异位移植***	
	注射制剂 (n=76)	安慰剂 (n=73)	注射制剂 (n=57)	安慰剂 (n=55)	注射制剂 (n=150)	安慰剂 (n=154)
中性粒细胞减少症						
最小 ANC < 500/uL	4%	3%	12%	6%	3%	1%
最小 ANC 500-1000/uL	3%	8%	29%	17%	3%	2%
总 ANC < / = 1000/uL	7%	11%	41%	23%	6%	3%
血小板减少症						

血小板计数 <25,000/uL	3%	1%	32%	28%	0%	3%
血小板计数 25,000-50,000/uL	5%	3%	25%	37%	5%	3%
总血小板 </=50,000/uL	8%	4%	57%	65%	5%	6%
*试验 ICM496。平均疗程=28 天						
**试验 ICM1570 和 ICM1689。平均疗程=45 天						
***试验 GAN040。更昔洛韦平均疗程=82 天						

下表是这些对照临床试验中血清肌酐升高的发生率：

对照试验—器官移植受体								
	注射制剂						口服制剂	
	异位心脏移植		异位骨髓移植		异位骨髓移植		异位肝移植	
	ICM1496		ICM1570		ICM1689		试验 040	
最大血清 肌酐水平	注射制剂 (n=76)	安慰剂 (n=73)	注射制剂 (n=20)	安慰剂 (n=20)	注射制剂 (n=37)	安慰剂 (n=35)	口服制剂 (n=150)	安慰 剂(n)
血清肌酐> /=2.5mg/dL	18%	4%	20%	0%	0%	0%	16%	
血清肌酐> /=1.5-< 2.5mg/dL	58%	69%	50%	35%	43%	44%	39%	

在 4 个试验中的 3 个，患者接受更昔洛韦注射制剂或口服制剂比安慰剂组出现血清肌酐水平的升高。这些试验中的大多数患者同时接受环孢菌素治疗。对肾功能损害的机制尚不清楚。

但是，在更昔洛韦注射制剂或口服制剂治疗中密切监测肾功能是必要的，特别是那些同时接受可能引起肾毒性药物的患者。

3、一般反应：

在对 AIDS 或器官移植受体的对照临床试验中，考虑“很可能”或“可能”与更昔洛韦注射制剂或口服制剂有关的其他不良事件如下：

全身反应：腹部增大，衰弱，胸痛，水肿，注射部位炎症，不适，疼痛

消化系统：肝功能异常，溃疡性胃炎，便秘，消化不良，打嗝

血液和淋巴系统：全血细胞减少

呼吸系统：咳嗽增加，呼吸困难

神经系统：梦境异常，焦虑，神志错乱，抑郁，眩晕，口干，失眠，嗜睡，思维异常，震颤

皮肤和附属器：脱发，皮肤干燥

特殊感觉：视觉异常，味觉倒错，耳鸣，玻璃体病变

代谢和营养异常：肌酐增加，ALT 增加，AST 增加，体重减轻

心血管系统：高血压，静脉炎，血管张力下降

泌尿生殖系统：肌酐清除率降低，肾衰，肾功能异常，尿频

骨骼肌肉系统：关节痛，腿抽筋，肌痛，肌无力

接受更昔洛韦的患者出现以下不良事件可能是致命的：胃肠穿孔，多器官衰竭，胰腺炎和脓毒血症。

4、更昔洛韦注射制剂或口服制剂上市后临床应用中报道的不良事件：

以下事件是在该药品批准后使用中确定的。由于它们是来自未知样本的人群的自发报告，因此无法预计其发生率。

酸中毒，过敏反应，关节炎，支气管痉挛，心搏停止，心脏传导异常，白内障，胆石症，胆汁郁积，先天异常，眼干，感觉迟钝，言语障碍，甘油三酯水平增高，脑病，剥脱性皮炎，锥体外系反应，面瘫，幻觉，溶血性贫血，溶血性尿毒症，肝衰竭，肝炎，高血钙，低血钠，血清 ADH 异常，不育，肠道溃疡，颅内高压，易怒，记忆丧失，嗅觉丧失，骨髓病，动眼神经麻痹，外周组织缺血，肺纤维化，肾小管病变，横纹肌溶解，Stevens-Johnson 综合征，卒中，睾丸发育不良，尖端扭转(Torsades de Pointes)，脉管炎，室性心动过速。

【禁忌】

对更昔洛韦或阿昔洛韦过敏者禁用。

【注意事项】

1、患者须知：

所有患者需被告知更昔洛韦的主要毒性为粒细胞减少症(中性粒细胞减少症)，贫血和血小板减少症，并易引起出血和感染，必要时需进行剂量调整，包括停药。应强调在治疗中密切接受血细胞计数检查的重要性。需通知患者更昔洛韦与测定血清肌酐水平有关。

应警告患者更昔洛韦在动物引起精子生成减少并可能对人类造成生殖力损害。

应警告可能妊娠的女性更昔洛韦可能造成胎儿损害，不建议妊娠使用。建议可能妊娠的女性在使用本品治疗时需采取有效的避孕措施。建议男性在本品治疗期间和治疗后至少 90 天应避孕。

应警告患者更昔洛韦在动物可以引起肿瘤。虽然没有对人类进行相关研究的资料，更昔洛韦应被认为是一种潜在的致癌物。

所有 HIV 阳性患者：这些患者可能正在接受齐多夫定(Zidovudine)治疗。需警告患者同时使用更昔洛韦和齐多夫定在一些患者不耐受，可能引起严重的粒细胞减少症(中性粒细胞减少症)。AIDS 患者可能正在接受去羟肌苷(Didanosine)治疗。需警告患者同时使用更昔洛韦和去羟肌苷可能引起血清去羟肌苷浓度显著提高。

HIV 阳性伴 CMV 视网膜炎患者：更昔洛韦不是 CMV 视网膜炎的治愈药物，免疫损伤的患者在治疗中和治疗后可能持续经历视网膜炎的发展过程。需建议患者在接受更昔洛韦治疗期间最少 4 至 6 周进行 1 次眼科随访检查。有些患者可能需要更频繁的随访。

器官移植受体：应警告器官移植受体，在对照临床试验中，接受本品的器官移植受体肾损害的发生率高，特别是合并使用肾毒性药物者，如环孢素和两性霉素 B。虽然此毒性反应的特异性机制尚未确定，且大多数病例为可逆反应，但在同一试验中接受本品的患者比接受安慰剂的患者肾损害的发生率高，提示本品起重要作用。

2、实验室检查

由于接受本品的患者出现中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症的频率高，推荐定期进行全血细胞计数和血小板计数检查。特别是以往使用更昔洛韦或其他核苷类拮抗剂出现白细胞减少或在治疗开始时中性粒细胞计数低于 1000 个/uL 者，应每天进行血细胞计数检查。如中性粒细胞计数在 500/uL 以下或血小板计数在 2500 / uL 以下时应当暂停用药。直至中性粒细胞增至 750/uL 以上时方可重新给药。

在评价更昔洛韦的临床试验中均可观察到血清肌酐水平增加。在肾功能不全患者需密切监测血清肌酐和肌酐清除率以进行必要的剂量调整。

3、更昔洛韦不能治愈巨细胞病毒感染，因此用于艾滋病患者合并巨细胞病毒感染时往往需长期维持用药，防止复发。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

更昔洛韦在人类用药的推荐剂量水平可能引起致畸和胚胎毒性。没有对妊娠妇女的足够的、良好对照研究。故仅在充分显示治疗益处超过对胎儿的潜在危害的情况下，方可在妊娠期使用本品。

对更昔洛韦是否分泌入人类乳汁的情况未知。由于许多药物可分泌入人乳，且更昔洛韦

治疗可引起动物致癌和致畸效果，考虑更昔洛韦对乳儿可能有严重的不良反应，因此，哺乳期妇女慎用。如哺乳期必须接受本品，则应在治疗期停止授乳。使用最后一剂本品后至哺乳前最少的安全间隔尚未知。

【儿童用药】

本品对儿科患者的疗效和安全性尚未确定，由于潜在长期的致癌性和生殖毒性，故在儿科人群使用本品应特别谨慎。仅在仔细评价且认为潜在的获益超过风险时方可给儿科患者用药。

接受本品治疗的所报道的儿童不良事件与成人报道的事件相似。粒细胞减少症(17%)和血小板减少症(10%)是最常报道的不良事件。

【老年患者用药】

本品在老年患者的药代动力学资料尚未确立。由于老年个体通常肾小球滤过率低，故在本品治疗前和治疗中应特别注意评价肾功能。

对本品的临床研究中未包括足够的 65 岁或以上患者，不能确定他们的反应是否与年轻个体不同。其他的临床实践亦没有确定老年患者和年轻患者反应差异。一般来说，由于老年患者肝、肾或心脏功能降低，以及合并其他疾病或药物治疗，所以对老年患者选择剂量时应特别小心，通常从剂量范围的最低点开始。

【药物互相作用】

去羟肌苷：在更昔洛韦口服制剂用药前 2 小时或同时服用去羟肌苷，稳态去羟肌苷 AUC_{0-12} 将增加 $111 \pm 114\%$ (范围：10%至 493%) (n=12)。更昔洛韦口服前 2 小时服用去羟肌苷，更昔洛韦的稳态 AUC 下降 $21 \pm 17\%$ (范围：-44%至 5%)，但两药同时使用时更昔洛韦的 AUC 不受影响 (n=12)。两种药物肾清除率均没有显著改变。

当标准更昔洛韦静脉初始剂量(5mg/kg 静脉滴注维持 1 小时，每 12 小时 1 次)与去羟肌苷 200mg 口服，每 12 小时 1 次联合使用，稳态去羟肌苷 AUC_{0-12} 增加 $70 \pm 40\%$ (范围：3%至 121%，n=11)， C_{max} 增加 $49 \pm 48\%$ (范围：-28%至 125%)。在另一试验中，当标准更昔洛韦静脉维持量(5mg/kg 静脉滴注维持 1 小时，每 24 小时 1 次)与去羟肌苷 200mg 口服，每 12 小时 1 次联合使用，在去羟肌苷的第一个剂量间隔，去羟肌苷 AUC_{0-12} 增加 $50 \pm 26\%$ (范围：22%至 100%，n=11)， C_{max} 增加 $36 \pm 36\%$ (范围：-27%至 94%)。在不与更昔洛韦联合使用时的剂量间隔内，去羟肌苷的血浆浓度(AUC_{12-24})不变。更昔洛韦的药代动力学参数不受去羟肌苷的影响。各试验中两药的肾清除率均无显著改变。

齐多夫定：当更昔洛韦口服制剂剂量为 1000mg 每 8 小时 1 次，合并齐多夫定 100mg 每 4 小时 1 次时，平均稳态更昔洛韦 AUC_{0-8} 下降 $17 \pm 25\%$ (范围：-52%至 23%) (n=12)。更昔洛韦

存在时，齐多夫定稳态 AUC_{0-4} ，增加 $19 \pm 27\%$ (范围：-11%至 74%)。

由于齐多夫定和更昔洛韦均有可能引起中性粒细胞减少和贫血，一些患者可能不能耐受两种药物在全量联合使用。

丙磺舒：当更昔洛韦口服制剂剂量 1000mg 每 8 小时 1 次，合并丙磺舒 500mg，每 6 小时 1 次时，平均稳态更昔洛韦 AUC_{0-8} 增加 $53 \pm 91\%$ (范围：-14%至 299%) ($n=10$)。更昔洛韦肾清除率降低 $22 \pm 20\%$ (-54%至 -4%)，这种相互作用与竞争肾小管分泌有关。

亚胺培南-西司他丁 (Imipenem-cilastatin)：同时接受更昔洛韦和亚胺培南-西司他丁的患者有出现无显著特点的癫痫发作的报道，故除非潜在获益超过风险，这些药物不可同时使用。

其他药物：抑制快速分裂细胞群，如骨髓，精原细胞和皮肤生发层和胃肠道粘膜细胞复制的药物与更昔洛韦合并使用均可增加毒性。因此，此类药物如氨苯砜，戊烷脒，5-氟胞嘧啶，长春新碱，长春碱，阿霉素，两性霉素 B，甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑复合物或其他核苷拮抗剂仅可在潜在获益超过风险时与更昔洛韦同时使用。

没有更昔洛韦与器官移植受体常用药物相互作用的正式研究。更昔洛韦与环孢素或两性霉素 B 等已知潜在肾毒性药物同时使用可增加血清肌酐的水平。在一项回顾性分析中，91 例异位肝移植患者接受更昔洛韦 (5mg/kg 静脉滴注维持 1 小时，每 12 小时 1 次) 和口服环孢霉素 (治疗剂量)，没有观察到对环孢霉素全血浓度的影响。

【药物过量】

静脉注射本品过量可致包括不可逆转的各类血小板减少症，持续性骨髓抑制，可逆性中性粒细胞减少或粒细胞减少症，肝、肾功能损害和癫痫。对于用药过量患者，透析能降低药物血浆浓度。

【药理毒理】

药理作用

本品为一种 2'-脱氧鸟嘌呤核苷酸的类似物，可抑制疱疹病毒的复制。其作用机理是：更昔洛韦首先被巨细胞病毒 (CMV) 编码 (UL97 基因) 的蛋白激酶同系物磷酸化成单磷酸盐，再通过细胞激酶进一步磷酸化成二磷酸盐和三磷酸盐。在 CMV 感染的细胞内，三磷酸盐的量比非感染细胞中的量高 100 倍，提示本品在感染的细胞中可优先磷酸化。更昔洛韦一旦形成三磷酸盐，能在 CMV 感染的细胞内持续数天。更昔洛韦的三磷酸盐能通过以下方式抑制病毒的 DNA 合成：1) 竞争性地抑制病毒 DNA 聚合酶；2) 掺入病毒及宿主细胞的 DNA 内，从而导致病毒 DNA 延长的终止。更昔洛韦对病毒 DNA 聚合酶作用较对宿主聚合酶强。

临床已证实，本品对巨细胞病毒 (CMV) 和单纯疱疹病毒 (HSV) 所致的感染有效。

毒理作用：

遗传毒性：更昔洛韦浓度分别为 50-500ug / ml 和 250—2000ug / ml 时，体外可增加小鼠淋巴瘤的突变和人淋巴细胞 DNA 的损伤。在小鼠微核试验中，更昔洛韦在 150 和 500mg / kg (iV) (以 AUC 计算相当于人暴露量的 2.8 至 10 倍) 时，有致裂变作用，但在 50mg / kg (以 AUC 计算，与人用药剂量相当) 时无此作用。Ames 沙门氏菌试验表明，更昔洛韦在 500 至 5000ug / ml 的浓度下，无致突变作用。

生殖毒性：雌性小鼠静脉给予更昔洛韦 90mg / kg / 日 (以 AUC 计算，约相当于人给药剂量为 5mg / kg 平均暴露水平时的 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。每日口服或静脉给予本品剂量范围为 0.2—10mg / kg 时，可引起雄性小鼠生育力下降，并降低小鼠和狗的生精能力。不同种属动物显示毒性反应的最低剂量下的 AUC 范围为推荐人静脉剂量下 AUC 的 0.03—0.1 倍。

更昔洛韦静脉给药，对家兔和小鼠均显示有胚胎毒性，并对家兔有致畸作用。在给药剂量分别为 60mg / kg / 日和 108mg / kg / 日 (相当于人的 2 倍 AUC) 下，至少 85% 的家兔和小鼠出现胚胎重吸收。在家兔观察到的作用包括：胚胎生长迟缓，胚胎死亡，致畸和 / 或母体毒性。致畸作用包括：上鄂裂，无眼畸形 / 小眼畸形，器官发育不全 (肾和胰腺)，脑积水和短颌。在小鼠，可观察到母体 / 胚胎毒性和胚胎死亡。

雌性小鼠在交配前、孕期和授乳期，每日静脉给予 90mg / kg，可引起达 1 月龄的雄性动物后代睾丸和精囊发育不全，以及胃的非腺体区病理改变。以 AUC 计算，小鼠的暴露剂量约相当于人 AUC 的 1.7 倍。

致癌作用：小鼠经口给予更昔洛韦剂量为 20 和 1000mg / kg / 日时，有致癌作用 (以 AUC 计算，分别相当于人静脉给予推荐剂量 5mg / kg / 日的 0.1 和 1.4 倍)。当剂量为 1000mg / kg / 日时，显著增加雄性小鼠包皮腺、雄性和雌性小鼠前胃 (非腺性粘膜)、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，轻度增加雄性小鼠包皮腺和副泪腺、雄性和雌性小鼠的前胃和雌性小鼠肝脏的肿瘤发生率。当小鼠服用更昔洛韦剂量为 1mg / kg / 日 (以 AUC 计算，相当于人用剂量的 0.01 倍) 时，未观察到致癌作用。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潜在的致癌作用。

【药代动力学】 根据国外资料介绍：

吸收：在饥饿状态下口服更昔洛韦的绝对生物利用度大约为 5% (n=6)，进食后为 6% 至 9% (n=32)。当进餐时口服更昔洛韦剂量 3g / 日 (500mg 每 3 小时一次，每日 6 次和 1000mg 每

日3次),用24小时血清浓度时间曲线下面积(AUC)和最大血清浓度(C_{max})测定稳定状态吸收程度,两种方法得到的结果相似,分别为 $AUC_{0-24}15.9 \pm 4.2$ (均值±标准差)和 $15.4 \pm 4.3 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, $C_{max}1.02 \pm 0.24$ 和 $1.18 \pm 0.36 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=6$)。

在静脉滴注 5mg/kg 更昔洛韦 1 小时末,总 AUC 范围在 22.1 ± 3.2 ($n=16$) 和 $26.8 \pm 6.1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 之间, C_{max} 范围在 8.27 ± 1.02 ($n=16$) 和 $9.0 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=16$)。

食物效应:20 例 HIV 阳性个体每 8 小时服用剂量为 1000mg 的更昔洛韦口服制剂和含有 602 千卡热量和 46.5% 脂肪的食物,稳态 AUC 提高 $22 \pm 22\%$ (范围-6%至 68%),且血清峰浓度时间(T_{max})显著延长,从 1.8 ± 0.8 增加至 3.0 ± 0.6 小时, C_{max} 增加(0.85 ± 0.25 至 $0.96 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{ml}$) ($n=20$)。

分布:静脉给药后,更昔洛韦稳态分布容积为 $0.74 \pm 0.15 \text{L}/\text{kg}$ ($n=98$)。对更昔洛韦口服制剂,未观察到 AUC 和用药者体重(范围:55 至 128kg)之间的相关性,不需根据体重确定口服剂量。在 3 例每 8 小时或每 12 小时接受更昔洛韦 2.5mg/kg 静脉滴注的患者在用药后 0.25 至 5.67 小时测得脑脊液浓度范围从 0.31 至 $0.68 \mu\text{g}/\text{ml}$,代表相应血浆浓度的 24%至 70%。在更昔洛韦浓度为 0.5 至 $51 \mu\text{g}/\text{ml}$ 下,血浆蛋白结合率为 1%至 2%。

代谢:单次口服 ^{14}C 标记的更昔洛韦 1000mg, $86 \pm 3\%$ 的服用量经粪便排泄, $5 \pm 1\%$ 经尿液排泄 ($n=4$)。尿液和粪便内得到的代谢产物的放射性不超过 1%至 2%。

消除:当静脉用药时,剂量范围在 1.6 至 5.0mg/kg 内,更昔洛韦呈线性药代动力学变化,口服时,至日总剂量 4g/日呈线性动力学变化。更昔洛韦的主要排泄途径是通过肾小球滤过和主动的肾小管分泌以原型药物经肾脏排泄。在肾功能正常的患者,静脉给予更昔洛韦 $91.3 \pm 5.0\%$ ($n=4$) 以未代谢原形出现在尿液中。静脉给予更昔洛韦全身清除率为 $3.52 \pm 0.80 \text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ ($n=98$),而肾脏清除率为 $3.20 \pm 0.8 \text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ ($n=47$),为全身清除率的 $91 \pm 11\%$ ($n=47$)。口服更昔洛韦后,在 24 小时内达到稳态。口服后肾脏消除率为 $3.1 \pm 1.2 \text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ ($n=22$)。静脉给药后半衰期为 3.5 ± 0.9 小时 ($n=98$),口服给药后为 4.8 ± 0.9 小时 ($n=39$)。

特殊人群:

肾脏损害:10 例免疫损伤伴肾损害的患者静脉给予更昔洛韦注射制剂,剂量范围在 1.25 至 5.0mg/kg,进行药代动力学评价。

预计肌酐清除率 (ml/min)	n	剂量	消除率 (ml/min) 均值±标准差	半衰期 (小时) 均值±标准差
50—79	4	3.2—5mg/kg	128±63	4.6±1.4
25—49	3	3—5mg/kg	57±8	4.4±0.4

25	2	1.25—5mg/kg	30±13	10.7±5.7
----	---	-------------	-------	----------

44 例实体器官移植受体或 HIV 阳性患者接受更昔洛韦口服制剂治疗后，评价更昔洛韦药代动力学特点。随着肾功能下降(按肌酐清除率表达)，出现明显的口服更昔洛韦清除率降低和 AUC_{0-24h} 增加。根据这些结果，有必要对肾功能不全患者调整更昔洛韦的剂量。

在静脉或口服给药后，血液透析均将更昔洛韦的血浆浓度降低 50%。

种族和性别：研究药物对不同种族和性别的效果，受试个体接受 1000mg，每 8 小时一次的治疗方案。虽然黑种人(16%)和西班牙裔(20%)患者数量少，但显示与白种人相比，这些亚群稳态 C_{max} 和 AUC₀₋₈ 呈较低的趋势。由于女性患者(12%)数量少，无法对性别差异做出肯定结论：但是，未观察到男性和女性之间的差异。

儿童：对 27 例年龄在 2 至 49 天的新生儿进行更昔洛韦药代动力学研究。静脉给药剂量为 4mg/kg(n=14)或 6mg/kg(n=13)，药代动力学参数分别为 C_{max} 5.5±1.6 和 7.0±1.6ug/ml，全身清除率 3.14±1.75 和 3.56±1.27ml/min/kg，t_{1/2} 在两种情况均为 2.4 小时(调和均值)。

另对 10 例年龄在 9 个月至 12 岁的儿科患者进行更昔洛韦药代动力学研究。在单次和多次(每 12 小时)静脉给药(5mg/kg)后，更昔洛韦药代动力学特点相同。稳态分布容积为 0.64±0.22L/kg，C_{max} 为 7.9±3.9ug/ml，全身清除率为 4.7±2.2 ml/min/kg，t_{1/2} 为 2.4±0.7 小时。在儿科患者，更昔洛韦静脉给药后的药代动力学参数与在成人观察到的情况相似。

老人：目前尚无年龄大于 65 岁的成人的药代动力学研究资料。

【贮藏】

密闭，在干燥处保存。

【包装】

管制抗生素瓶，丁基胶塞包装，2 支/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

药品标准编号：YBH37902005

【批准文号】

国药准字 H20059390

【生产企业】

企业名称：北京赛生药业有限公司

生产地址：北京经济技术开发区兴盛街 8 号

邮政编码：100176

电话号码：010-67600320

传真号码：010-87676178

网 址：<http://www.ssyy.com.cn>