



晴普宁®

# 来特莫韦片

说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

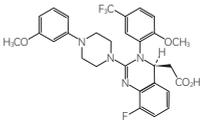
## 【药品名称】

通用名称：来特莫韦片  
英文名称：Letermovir Tablets  
汉语拼音：Laitemowei Pian

## 【成份】

本品主要成份为来特莫韦。  
化学名称：(4S)-2-[8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢唑啉-4H]-2-羧酸

乙酸盐  
化学结构式：



分子式：C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：572.55

辅料：微晶纤维素、交联羟甲基纤维素钠、聚维酮K25、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(含乳糖)。

## 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

本品用于接受异基因造血干细胞移植（HSCT）的巨细胞病毒（CMV）血清学阳性的成人受者(R+)预防巨细胞病毒感染和巨细胞病毒感染。

## 【规格】

240mg

## 【用法用量】

一般信息

空腹或随餐服用，应整片吞服，不可分割、压碎或咀嚼。

来特莫韦注射液含有丙苧基倍他环糊精，仅适用于无法接受口服治疗的患者。一旦患者可以口服药物，应立即改为口服来特莫韦。本品剂型和注射液可根据医生的判断互换使用，更换剂型时无需调整剂量。

## 漏用剂量

应指导患者，如果漏用一剂，应在想起时尽快补用。如患者在下次用药时才开始想起上次漏用，应指导其略过漏用的剂量，并按用药时间表正常用药。应指导患者不要在下次用药时将剂量加倍，或者超过方剂量用药。

## 推荐成人剂量

本品的推荐剂量为480mg每日一次。

本品应在行HSCT后开始给药。可在移植当天或不晚于移植后28天开始给药。本品可在植入前或植入后开始给药。应持续使用本品至移植后100天。

## 成人剂量的调整

如本品与环孢素合用，本品的剂量应减少至240mg每日一次（参见表3）。

- 如在开始本品治疗后才开始给予环孢素，则本品的下次给药剂量应减少至240mg每日一次。
- 如在开始本品治疗后才停止给予环孢素，则本品的下次给药剂量应增加至480mg每日一次。
- 如因环孢素血药浓度较高而暂时中断环孢素给药，则无需调整本品的剂量。

## CMV DNA检测

在CMV DNA检测结果为阴性的患者中，来特莫韦用于预防的安全性和有效性已明确。每周监测一次CMV DNA，直至移植后第14周，随后每两周监测一次，直至第24周。在出现具有临床意义的CMV DNA血症或病毒的情况下，则停止来特莫韦预防，并启用标准抢先治疗（PET）或开始治疗。对于已进行来特莫韦预防且随后发现基线CMV DNA检测结果为阳性的患者，如果未满足PET标准，则可继续进行预防（参见【临床研究】）。

## 特殊人群用药

儿童患者：本品在18岁以下的儿童患者中的安全性和有效性尚不明确。

老年患者：无需根据年龄进行剂量调整（参见【老年用药】）。

肾功能损害的患者：无需对轻度、中度或重度肾功能损害的患者调整剂量（参见下文“肝功能损害的患者”小节）。暂无患终末期肾病（CrCl<10ml/min）患者（无论患者是否接受透析）的数据。

肝功能损害的患者：无需对轻度（Child-Pugh A级）至中度（Child-Pugh B级）肝功能损害的患者调整剂量。不建议重度（Child-Pugh C级）肝功能损害的患者使用本品。

不建议中度肝功能损害合并中度或重度肾功能损害的患者使用本品。

## 【不良反应】

由于临床试验是在多种不同情况下进行的，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，而且可能无法反映临床实践中观察到的实际发生率。

CMV血清学阳性(R+)的异基因HSCT成人受者

在一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究（P001）中评估了本品的安全性。565例受试者随机分配至来特莫韦组（N=373）或安慰剂组（N=192）。在移植后接受14周的治疗。不良事件是指受试者在接受研究药物治疗期间或研究药物治疗完成/停药后两周内报告的不良事件。由于安慰剂组提前中止治疗的患者例数更多，因此来特莫韦组不良事件和实验室异常的平均报告期比安慰剂组长约22%。

在来特莫韦组中至少有1%的受试者发生的最常见且频率高于安慰剂组的不良反应有：恶心（7.2%）、腹泻（2.4%）和呕吐（1.9%）。

导致本品停用的最常见的不良反应有恶心（1.6%）、呕吐（0.8%）和腹痛（0.5%）。

总体而言，每组中由于不良事件而停药的受试者比例相近（来特莫韦组13% vs 安慰剂组12%）。一例受试者在口服给药转换为静脉注射首次给药后，出现过敏反应，伴中度呼吸困难，导致治疗中止。

## 心脏不良事件

与接受安慰剂的受试者相比，接受本品治疗的受试者心脏不良事件发生率（不考虑研究者评估的因果关系）更高（来特莫韦组13%vs安慰剂组6%）。最常见的心脏不良事件为心动过速（来特莫韦组4%vs安慰剂组2%）和房颤（来特莫韦组3%vs安慰剂组1%）。在发生一起或多起心脏不良事件的受试者中，来特莫韦组85%的受试者和安慰剂组92%的受试者报告的事件严重程度为轻度或中度。

## 不良反应汇总表

在临床试验中使用本品的患者的不良反应如下。下表按系统器官分类和发生率列出了不良反应。频率定义如下：非常常见（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）、不常见（≥1/1,000至<1/100）、罕见（≥1/10,000至<1/1,000）或非罕见（<1/10,000）。

表1. 来特莫韦的不良反

发生频率	不良反应
免疫系统疾病	
不常见	过敏反应
代谢及营养类疾病	
不常见	食欲减退
各类神经系统疾病	
不常见	味觉倒错、头痛
耳及迷路类疾病	
不常见	眩晕
胃肠系统疾病	
常见	恶心、腹泻、呕吐
不常见	腹痛
肝胆系统疾病	
不常见	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
不常见	肌痉挛
肾脏及泌尿系统疾病	
不常见	血肌酐升高
全身性疾病及给药部位各种反应	
不常见	疲乏、外周水肿

## 实验室异常

总体而言，在来特莫韦和安慰剂组中，实验室检查值（血常规和生化，包括肾和肝功能）具有潜在临床意义的受试者比例相似。

在治疗期间或停止治疗后2周内发生的具有潜在临床意义的选定的实验室异常报告如下表所示。

表2. P001研究中选定的具有潜在临床意义的实验室异常

	来特莫韦组 N=373	安慰剂组 N=192
中性粒细胞绝对计数（个/μL）		
< 500	19%	19%
500 - < 750	4%	7%
750 - < 1000	8%	9%
血红蛋白（g/dL）		
< 6.5	2%	1%
6.5 - < 8.0	14%	15%
8.0 - < 9.5	41%	43%
血小板（个/μL）		
< 25000	27%	21%
25000 - < 50000	17%	18%
50000 - < 100000	20%	30%
血清肌酐（mg/dL）		
> 2.5	2%	3%
> 1.5 - 2.5	17%	20%

来特莫韦组和安慰剂组的中位植入时间（定义为移植后连续 3 天中性粒细胞绝对计数>500/mm<sup>3</sup>）分别为 19 天和 18 天。

## 【禁忌】

本品禁用于对来特莫韦或本品中任何非活性成分过敏的患者。

## 匹莫齐特

本品与匹莫齐特合用，由于来特莫韦抑制细胞色素P450（CYP3A），可能会导致匹莫齐特血药浓度升高，继而导致QT/QTc间期延长和尖端扭转型室性心动过速（参见【注意事项】、【药物相互作用】）。

## 麦角生物碱

本品与麦角生物碱（麦角胺和双麦角胺）联合使用时，由于来特莫韦抑制CYP3A，可能会导致麦角生物碱浓度升高，进而导致麦角中毒（参见【注意事项】、【药物相互作用】）。

## 环孢素与瑞舒伐他汀、匹伐他汀或辛伐他汀

本品与环孢素联合使用时，可能会导致瑞舒伐他汀、匹伐他汀或辛伐他汀血药浓度显著升高，进而导致肌痛或横纹肌溶解（参见【注意事项】、【药物相互作用】）。在这些他汀类药物的说明书中，已将合用环孢素作为禁忌。与这些他汀类药物的说明书一致，当来特莫韦与环孢素联合使用时，禁止合用这些他汀类药物。

## 环孢素与达比加群

达比加群与环孢素合用可能会使达比加群的血浆浓度升高，进而可能会伴随出血风险升高。在达比加群的说明书中，已将合用环孢素作为禁忌。与达比加群的说明书一致，当来特莫韦与环孢素联合使用时，禁止合用达比加群。

## 【注意事项】

药物相互作用导致的不良反应或治疗效果下降的风险

本品与特定药物合用可能会导致出现已知或潜在的显著药物相互作用，其中一些相互作用可能会导致以下风险：

- 合并用药或本品的暴露量增加，可能导致临床显著不良反应。
- 合并用药的血药浓度显著下降，进而导致合并用药的治疗效果下降。

有关预防或管理这些已知或潜在的显著药物相互作用的步骤，包括给药建议，请参见表3（参见【禁忌】和【药物相互作用】）。

本品与治疗窗窄的CYP3A底物药物（如阿芬太尼、芬太尼和奎尼丁）联合使用时需谨慎，因为此类联合用药可能会导致CYP3A底物药物的血浆浓度升高。建议密切监测和/或调整联合使用的CYP3A底物药物的剂量（参见表3和【药物相互作用】）。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

目前尚无充分人类数据用以确定本品是否会对妊娠结局造成影响。在大量和兔中，母体毒性全身AUC暴露量分别为推荐人用剂量（RHD）时AUC的11倍和2倍时，观察到胚胎毒性。大量产前和产后发育研究中，直至最高母体全身AUC暴露量（约为RHD时AUC的2倍），未见发育毒性。为计算安全限值，将RHD时的AUC定义为接受480mg静注射给药的HSCT受者的平均AUC。

对于本品的适用人群而言，其发生重大出生缺陷和流产的背景风险尚不明确。本品对于人体的潜在风险尚不明确。仅当母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时，方可在妊娠期间使用本品。

### 哺乳

尚不清楚来特莫韦是否会被分泌至人乳中、是否影响人乳分泌、以及是否会对母乳喂养的儿童产生影响。对哺乳大鼠给药时，可在乳汁和母乳喂养的幼鼠血液检测到来特莫韦。

应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对本品的临床需求、以及本品或母体的基础疾病对母乳喂养婴儿的潜在不良影响。

## 【儿童用药】

本品在18岁以下患者中的安全性和有效性尚不明确。

## 【老年用药】

在HSCT受者中进行的Ⅲ期临床试验中，老年受试者和年轻受试者的安全性和有效性结果相似。

## 【药物相互作用】

其他药物对来特莫韦的影响

来特莫韦为有机阴离子转运多肽1B1/3（OATP1B1/3）和P-糖蛋白（P-gp）转运体和UDP-葡萄糖糖基转移酶1A1/3（UGT1A1/3）酶的底物。本品与OATP1B1/3转运体抑制剂联用可能会导致来特莫韦血浆浓度升高。本品与环孢素（一种P-gp和OATP1B1/3的有效抑制剂）联用时，本品的推荐剂量为240mg每日一次（参见【用法用量】）。

不建议本品与转运体（如P-gp）和/或酶（如UGT）的强效和中效诱导剂联用，因为此类联合用药可能会降低本品的血浆浓度（参见表3）。

利福平与本品联用，初始时会导致来特莫韦的血浆浓度升高（由于利福平对OATP1B1/3的抑制作用），该升高不具有临床意义。若继续使用利福平，会导致来特莫韦的血浆浓度出现具有临床意义的下降（参见表3）。

来特莫韦对其他药物的影响

本品与咪达唑仑联用会导致咪达唑仑血浆浓度升高，提示来特莫韦是CYP3A的中度抑制剂。本品与CYP3A底物药物联用时，可能会导致联用的CYP3A底物药物的血浆浓度出现具有临床意义的升高（参见【禁忌】、【注意事项】和表3）。

来特莫韦是OATP1B1/3转运体的抑制剂。本品与OATP1B1/3转运体底物药物联用可能会导致联用的OATP1B1/3底物的血浆浓度出现具有临床意义的升高（参见表3）。

已知和其他潜在药物相互作用

如因与本品合用而对合用药物进行剂量调整，则应在本品治疗完成后重新调整剂量。

本品与环孢素联用时，对CYP3A底物的联合作用可能与CYP3A的强抑制剂相似。请参阅CYP3A底物药物说明书中有关与CYP3A强抑制剂联用时的给药量的信息。

本品与环孢素联用时，对CYP3A/OATP1B1/3底物药物的联合作用可能与本品单独给药时的作用不同。请参阅合用药物和环孢素的说明书。

表3列出了已知或潜在的临床显著药物相互作用。所描述的药物相互作用是基于使用本品进行的研究，或是预期可能与本品发生的药物相互作用（参见【注意事项】）。

表3. 潜在的显著药物相互作用：可根据药物相互作用研究结果或预期相互作用建议改变剂量\*

合用药物类别和/或清除途径：药物名称	对血药浓度的影响†	临床意见和建议
抗心律失常药		
胺碘酮	↑ 胺碘酮	本品与胺碘酮联用时，胺碘酮的血浆浓度会升高。联合用药期间，建议密切监测与胺碘酮相关的不良事件。应频繁监测胺碘酮的血药浓度。
抗生素		
泰夫西林	↓ 来特莫韦	本品与泰夫西林联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与泰夫西林联用。
抗凝血药		
华法林	↓ 华法林	本品与华法林联用时，华法林的血浆浓度可能会下降。华法林与本品联用时，应频繁监测INR <sup>‡</sup> 。
抗惊厥药		
卡马西平	↓ 来特莫韦	本品与卡马西平联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与卡马西平联用。
苯巴比妥	↓ 来特莫韦	本品与苯巴比妥联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与苯巴比妥联用。
苯妥英	↓ 来特莫韦 ↓ 苯妥英	本品与苯妥英联用时，本品的血浆浓度可能会下降。本品可能会降低苯妥英的血浆浓度。不建议本品与苯妥英联用。
降血糖药		
格列本脲	↑ 格列本脲	本品与格列本脲联用时，格列本脲的血浆浓度可能会升高。建议频繁监测血糖浓度 <sup>‡</sup> 。

抗真菌药		
伏立康唑 <sup>†</sup>	↓ 伏立康唑	本品与伏立康唑联用时，伏立康唑的血浆浓度会下降。如必须合用本品和伏立康唑，建议密切监测伏立康唑疗效减弱的情况。
抗分枝杆菌药		
利福布汀	↓ 来特莫韦	本品与利福布汀联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与利福布汀联用。
利福平 <sup>‡</sup>	↓ 来特莫韦	本品与利福平联用时，本品的血浆浓度会下降。不建议本品与利福平联用。
抗精神病药		
硫利达嗪	↓ 来特莫韦	本品与硫利达嗪联用时，本品的血浆浓度可能会降低。不建议本品与硫利达嗪联用。
内皮素拮抗剂		
波生坦	↓ 来特莫韦	本品与波生坦联用时，本品的血浆浓度可能会降低。不建议本品与波生坦联用。
草药制品		
圣约翰草（贯叶金丝桃）	↓ 来特莫韦	本品与圣约翰草联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与圣约翰草联用。
HIV药物		
依非韦伦	↓ 来特莫韦	本品与依非韦伦联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与依非韦伦联用。
依曲韦林	↓ 来特莫韦	本品与依曲韦林联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与依曲韦林联用。
奈韦拉平	↓ 来特莫韦	本品与奈韦拉平联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与奈韦拉平联用。
HMG-CoA还原酶抑制剂		
阿托伐他汀 <sup>†</sup>	↑ 阿托伐他汀	本品与阿托伐他汀联用时，阿托伐他汀的血浆浓度会升高。应密切监测他汀类相关不良事件，如肌痛。阿托伐他汀与本品联用时，阿托伐他汀的剂量不得超过20mg/日 <sup>‡</sup> 。
匹伐他汀 瑞舒伐他汀 辛伐他汀	↑ 匹伐他汀 ↑ 瑞舒伐他汀 ↑ 辛伐他汀	不建议本品与匹伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀联用。本品与环孢素联用时，禁用匹伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀（参见【禁忌】）。
其他HMG-CoA还原酶抑制剂 例如： 氟伐他汀 洛伐他汀 普伐他汀	↑ HMG-CoA还原酶抑制剂的浓度	本品可能会使他汀类药物的血浆浓度升高。应密切监测他汀类相关不良事件，如肌痛。这些药物与本品联用时，可能需要调整剂量 <sup>‡</sup> 。
免疫抑制剂		
环孢素 <sup>‡</sup>	↑ 环孢素 ↑ 来特莫韦	本品与环孢素联用时，本品和环孢素的血药浓度均会升高。本品与环孢素（一种OATP1B1/3的强效抑制剂）联用时，应将本品的剂量下调至240mg每日一次（参见【用法用量】）。应在本品治疗期间以及停药时频繁监测环孢素的全血浓度，并相应调整环孢素的剂量 <sup>‡</sup> 。
西罗莫司 <sup>†</sup>	↑ 西罗莫司	本品与西罗莫司联用时，西罗莫司的血药浓度会升高。应在本品治疗期间以及停药时频繁监测西罗莫司全血浓度，并相应调整西罗莫司的剂量 <sup>‡</sup> 。
他克莫司 <sup>†</sup>	↑ 他克莫司	本品与他克莫司联用时，他克莫司的血浆浓度会升高。应在本品治疗期间以及停药时频繁监测他克莫司的全血浓度，并相应调整他克莫司的剂量 <sup>‡</sup> 。
质子泵抑制剂		
奥美拉唑 泮托拉唑	↓ 奥美拉唑 ↓ 泮托拉唑	本品与这些质子泵抑制剂（PPI）联用时，PPI的血浆浓度可能会降低。PPI与本品联用时，可能需要进行临床监测并调整剂量 <sup>‡</sup> 。
促觉醒药		
莫达非尼	↓ 来特莫韦	本品与莫达非尼联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与莫达非尼联用。
CYP2C8底物 <sup>†</sup>		
例如： 瑞格列奈 罗格列酮	↑ CYP2C8底物的浓度	本品可能会增加CYP2C8底物的血浆浓度。本品与瑞格列奈或罗格列酮联用期间，建议频繁监测血糖浓度 <sup>‡</sup> 。
CYP3A底物		
例如： 阿芬太尼 芬太尼 喹达唑仑 <sup>‡</sup> 奎尼丁	↑ CYP3A底物的浓度	本品可能会增加CYP3A底物的血浆浓度。本品与CYP3A底物药物联用时，请参阅CYP3A底物药物说明书中有关与CYP3A中效抑制剂联用时的给药剂量的信息。在联合用药期间，建议频繁监测与这些药物相关的不良反应。可能需要调整CYP3A底物药物的剂量 <sup>‡</sup> （参见【注意事项】）。
* 本表格未包括所有的药物相互作用。 † ↓=下降，↑=升高 ‡ 已对这些相互作用进行过研究。 § 请参阅相应的药品说明书。 ¶ 基于生理药代动力学建模。		

不会与本品发生具有临床意义的相互作用的药物  
本品与伊曲康唑（一种P-gp/BCRP抑制剂）联用时，未出现具有临床意义的相互作用。  
在临床研究中，与本品联用后，地高辛（一种P-gp底物）和阿替洛尔（一种OAT3底物）的血浆浓度未出现具有临床意义的变化。

在临床研究中评价了来特莫韦与以下药物的相互作用：吗替麦考酚酯、氟康唑、沙索康唑和口服避孕药。本品与这些药物联用时无需调整剂量。

#### 【药物过量】

尚无人类过量使用本品的经验。I期临床试验期间，86例健康受试者接受本品720mg/日~1440mg/日剂量范围给药，持续14天。其不良反应特征与临床剂量480mg/日的不良反应特征相似。尚无针对本品过量的特效解毒剂。如出现药物过量，建议对患者进行不良反应监测，并采取适当的对症治疗措施。

尚不清楚透析是否会显著清除体循环中的来特莫韦。

#### 【药理毒理】

##### 药理学作用

##### 作用机制

来特莫韦对巨细胞病毒CMV DNA末端酶复合pUL51、pUL56和pUL89（病毒复制所必需的一种末端酶复合物）具有抑制作用。生化表征和电子显微镜显示，来特莫韦影响适当单位长度基因组形成并干扰病毒粒子成熟。耐药性病毒基因型证实来特莫韦的靶点为CMV DNA末端酶复合物。

##### 抗病毒活性

在感染的细胞培养模型中，来特莫韦对一组临床CMV分离株的EC<sub>50</sub>的中位数为2.1nM（范围0.7nM~6.1nM，n=74）。

##### 联合用药抗病毒活性

来特莫韦与巨细胞病毒DNA聚合酶抑制剂类药物西多福韦、膦甲酸钠和更昔洛韦联合用药时，未见对抗病毒活性有拮抗作用。

##### 病毒耐药性

##### 细胞培养

在细胞培养中和UL51、UL56和UL89突变中选择了来特莫韦敏感性降低的CMV突变体。耐药相关突变定位至pUL51(P91S)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/L、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S)和pUL89 (N320H、D344E)。表达这类替换的重组CMV突变的EC<sub>50</sub>比野生型病毒高1.6至9.300倍。

##### 临床研究

在一项131名HSCIT受试者中评估来特莫韦与安慰剂作用的Ib期临床试验中，针对12名出现预防失败且样本可用于分析的来特莫韦治疗受试者，对其样本进行UL56选择区域（氨基酸231至369）的DNA序列分析。一名受试者出现耐药来特莫韦的基因型突变pUL56 V236M。

在一项III期试验（P001）中，针对FAS人群中出现预防失败且样本可用于分析的50名来特莫韦治疗受试者，对其样本进行UL56和UL89整个编码区的DNA序列分析。在3名受试者中检测到pUL56替换：V236M、E237G、C325W和R369T，但受试者的耐药性替换位点各不相同。

#### 交叉耐药性

来特莫韦不太可能与此类以外的药物发生交叉耐药。来特莫韦对CMV DNA聚合酶抑制剂（更昔洛韦、西多福韦和膦甲酸钠）耐药的病毒群具有完全活性。一组对来特莫韦耐药的CMV病毒株对该类CMV DNA聚合酶抑制剂完全敏感。

#### 心电图生理学

一项在健康受试者中进行的全面QT试验中，静脉注射治疗剂量或2倍推荐剂量的来特莫韦未导致QTc出现临床相关性延长。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

来特莫韦Ames试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和微核试验结果均为阴性。

##### 生殖毒性

在大鼠生育力与早期胚胎发育试验中，来特莫韦240mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的5倍）对雌性生育力无影响。在雄性大鼠生育力试验中，来特莫韦180mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的3倍），可见生育力下降和睾丸毒性。雄性大鼠暴露量与人临床暴露量相当时，未见生育力下降和睾丸毒性。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予来特莫韦250mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的11倍），可见母体毒性（体重增加减少），胎仔体重减轻伴骨骼异常、脐带缩短。来特莫韦50mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的3倍）未见胚胎-胎仔发育毒性。

在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔经口给予来特莫韦225mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的2倍），可见母体毒性、流产和胎死丢失，子代骨骺异常。来特莫韦75mg/kg/天（以暴露量AUC计，小于人临床暴露量），未见母体或胚胎-胎仔毒性。

在大鼠围产期毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第6天至哺乳期第22天经口给予来特莫韦180mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的2倍），可见体重增量降低、窝仔减少。F1子代雌鼠阴道开口延迟。来特莫韦45mg/kg/天（以暴露量AUC计，约相当于临床暴露量）未见围产期毒性。

##### 致癌性

尚未进行致癌性研究。

##### 其他毒性

大鼠经口给予来特莫韦180mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的3倍），可见睾丸毒性，毒性特征为睾丸重量减少、双侧生精小管变性、精子数量和活力下降，从而导致生育力下降。在雄性食蟹猴生育力试验中，食蟹猴经口给予来特莫韦240mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的2倍），小鼠经口给予来特莫韦250mg/kg/天（以暴露量AUC计，约为人临床暴露量的3倍）的重复给药毒性试验中，均未见睾丸毒性。

#### 【药代动力学】

##### 总体介绍

对健康受试者和HSCIT受试者口服和静脉给药后，对来特莫韦的药代动力学进行了研究。

在健康受试者中，来特莫韦240mg和480mg单次和多次口服或静脉给药后，来特莫韦暴露量呈大于剂量比例方式增加。来特莫韦被迅速吸收，达到血浆峰浓度（T<sub>max</sub>）的中位时间为1.5~3.0小时，并呈双相方式下降。本品480mg每日一次口服给药后，几何平均稳态AUC和C<sub>min</sub>值分别为71,500ng·hr/mL和13,000ng/mL。来特莫韦口服给药后的吸收后血浆浓度-时间曲线与静脉给药后观察到的曲线相似。来特莫韦清除率（CL）在9至10天达到稳态，AUC的蓄积比为1.22，C<sub>min</sub>的蓄积比为1.03。

在HSCIT受试者中，使用III期试验数据的群体药代动力学分析估计来特莫韦的AUC（参见表A）。各治疗方案中的暴露量差异不具有临床意义，在P001中观察到的暴露量范围内，有效性一致。

表A. HSCIT受试者中的来特莫韦AUC（ng·hr/mL）值

治疗方案	中位数（90%预测区间）*
480mg口服，不联合环孢素	34,400 (16,900, 73,700)
480mg静脉注射，不联合环孢素	100,000 (65,300, 148,000)
240mg口服，联合环孢素	60,800 (28,700, 122,000)
240mg静脉注射，联合环孢素	70,300 (46,200, 106,000)

\* 中位数和90%预测区间是基于使用具有个体间变异度的III期群体PK模型进行的模拟。

##### 吸收

在健康受试者中，基于群体药代动力学分析，在240mg至480mg剂量范围内，估计来特莫韦的绝对生物利用度约为94%。在HSCIT受试者中，本品480mg（不联合环孢素）每日一次口服给药后，估计来特莫韦的生物利用度约为35%。生物利用度的个体间变异度估计约为37%。

##### 环孢素的影响

在HSCIT受试者中，来特莫韦与环孢素联用会使来特莫韦的血浆浓度升高。在与环孢素联用的情况下，本品240mg每日一次口服给药后，其生物利用度估计约为85%。与环孢素联用时，本品的推荐剂量为240mg每日一次（参见【用法用量】）。

##### 食物的影响

相对于空腹条件，在进食标准高脂肪和高热量餐后进行本品480mg单次口服给药，对总体暴露量（AUC）无任何影响，并导致来特莫韦峰浓度（C<sub>max</sub>）增加约30%。本品可空腹或随餐口服（参见【用法用量】）。

##### 分布

根据群体药代动力学分析，HSCIT受试者接受静脉给药后，估计来特莫韦的平均稳态分布容积为45.5L。在体外，来特莫韦与人血浆蛋白广泛结合（98.7%）。来特莫韦的血液与血浆分布比率为0.56，与体外评估的浓度范围（0.1~10mg/L）无关。

##### 消除

健康受试者接受本品480mg静脉给药后，来特莫韦的平均表现终末半衰期约为12小时。

##### 代谢

血浆中大部分药物相关成分为原型母体药物（96.6%）。在血浆中未检测到主要代谢物。来特莫韦通过UGT1A1/1A3介导的葡糖苷酸化反应部分消除。

##### 排泄

根据群体药代动力学分析，HSCIT受试者接受静脉给药后，估计来特莫韦的稳态CL为4.84L/hr。CL的个体间变异度估计约为24.6%。

口服放射性标记的来特莫韦后，93.3%的放射性在粪便中被回收。大部分药物以原型母体药物的形式被排泄，少量（6%的剂量）以酰基-葡萄糖苷代谢物的形式通过粪便排泄。来特莫韦的尿排泄可忽略不计（<2%的剂量）。

##### 特殊人群的药代动力学

##### 儿童人群

尚未对来特莫韦在18岁以下的儿童患者中的药代动力学进行评价。

##### 老年人群

根据群体药代动力学分析，年龄对来特莫韦的药代动力学无影响。不需要根据年龄进行剂量调整。

##### 性别

根据群体药代动力学分析，来特莫韦在女性和男性中的药代动力学无差异。

##### 体重

根据群体药代动力学分析，估计来特莫韦在体重80~100kg的受试者中的AUC比体重67kg的受试者低18.7%。这种变化无临床意义。

##### 种族

根据群体药代动力学分析，估计来特莫韦在亚裔受试者中的AUC比白人受试者高33.2%。这种变化无临床意义。肾功能损害

来特莫韦的AUC在中度肾功能损害（30mL/min/1.73m<sup>2</sup> ≤ eGFR ≤ 59mL/min/1.73m<sup>2</sup>）和重度肾功能损害（eGFR < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）受试者中分别相当于健康受试者的约1.9倍和约1.4倍。肾功能损害导致的来特莫韦暴露量变化不具有临床意义。

##### 肝功能损害

来特莫韦的AUC在中度肝功能损害（Child-PughB级[CP-B]、7-9分）和重度肝功能损害（Child-PughC级[CP-C]、10-15分）受试者中分别相当于健康受试者的约1.6倍和约3.8倍。在中度肝功能损害受试者中观察到的来特莫韦暴露量变化不具有临床意义。

在重度肝功能损害患者或中度肝功能损害合并中度或重度肾功能损害的患者中，预期来特莫韦暴露量的增加将具有临床意义。

##### 【贮藏】

密封保存。

##### 【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔；

7片/板，1板/盒；7片/板，2板/盒；7片/板，4板/盒。

##### 【有效期】

24个月

##### 【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准YH04522024

##### 【批准文号】

国药准字 H20243449

##### 【上市许可持有人】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司

注册地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038

联系方式：025-85109999

传 真：025-85803122

网 址：www.njctq.com

##### 【生产企业】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司

生产地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038

联系方式：025-85109999

传 真：025-85803122

网 址：www.njctq.com