

核准日期：2022年12月29日

## 莫诺拉韦胶囊说明书

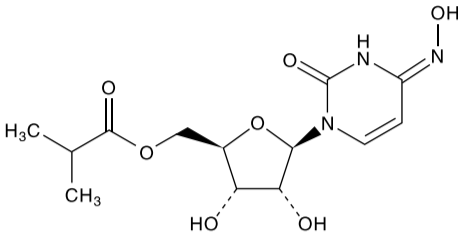
本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：莫诺拉韦胶囊  
商品名称：利卓瑞®/LAGEVRIO®  
英文名称：Molnupiravir Capsules  
汉语拼音：Monuolawei Jiaonang

### 【成份】

本品活性成份为莫诺拉韦。  
化学名称：[(2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-[(4Z)-4-(丙基)-2-氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]氧杂环戊烷-2-基]甲基-2-甲基丙酸酯。  
化学结构式：



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>  
分子量：329.31  
辅料：羟丙纤维素，微晶纤维素，交联羧甲基纤维素钠，硬脂酸镁，羟丙甲纤维素空心胶囊。

### 【性状】

本品为橙色胶囊剂，内容物为白色至类白色粉末。

### 【适应症】

用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒感染（COVID-19）患者。

如伴有以下至少一种疾病或条件，则认为具有进展为重症COVID-19的高风险因素：

- 高龄（如：≥ 60岁）
- 肥胖或超重（如：体重指数[BMI] ≥30 kg/m<sup>2</sup>）
- 慢性肾脏疾病
- 糖尿病
- 严重心血管疾病
- 慢性阻塞性肺疾病
- 活动性癌症

本品的批准使用不仅限于上述医学状况或因素，其他医学状况或因素也可能使个体患者处于进展为重症COVID-19的高风险，应权衡个体患者的获益与风险。

本品为附条件批准上市，需后续对所附条件相关研究数据评估后确认其用于中国患者的有效性和安全性。

### 【规格】

0.2g

### 【用法用量】

口服。空腹或随餐服用均可。

成人患者的推荐剂量为0.8g（0.2g胶囊×4粒），每12小时口服一次，连续服用5天。伴有进展为重症COVID-19高风险因素的成人患者在COVID-19确诊以及出现症状后5天内尽快服用本品。如果患者在完成本品5天疗程前需要住院，可根据医务人员判断完成完整5天疗程的治疗。本品给药超过5天的安全性和有效性尚不明确。

漏服剂量：如果患者在通常服药时间后10小时内发现漏服一剂本品，则应尽快补服并恢复正常的给药时间表。如果患者漏服且距离通常服药时间已超过10小时，则患者不得补服漏服的剂量，而应在定期计划时间服用下一剂。患者请勿将剂量加倍以弥补漏服剂量。

#### 特殊人群

##### 肾功能损害

肾功能损害的患者无需调整本品的剂量（参见【**临床药理**】）。

##### 肝功能损害

不建议对肝功能损害患者调整本品的剂量（参见【**临床药理**】）。

### 【不良反应】

#### 临床试验经验

总体上，超过900例受试者在临床试验中接受了莫诺拉韦800mg、每12小时给药1次的暴露。在一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（MOVE-OUT）中评价了本品安全性。该项试验共纳入1411例伴有进展为重症高风险因素的轻至中度、非住院COVID-19患者，随机接受了本品（N=710）或安慰剂（N=701）最长5天的治疗，并随访至第29天。不良事件为受试者在研究于干预期间或在研究干预完成/中止后14天内报告的不良事件（参见【**临床试验**】）。

有1%的莫诺拉韦组受试者和3%的安慰剂组受试者因不良事件而中止研究干预。有7%的莫诺拉韦组受试者和10%的安慰剂组受试者发生了严重不良事件；研究者认为严重不良事件均与药物无关，多数与COVID-19有关。2例（<1%）莫诺拉韦组受试者和12例（1.7%）安慰剂组受试者发生了导致死亡的不良事件。

表1按照系统器官分类和出现频率列出了这些不良反应。常见（在任何组别中≥1%，莫诺拉韦组与安慰剂组）的不良反应为腹泻（1.7%与2.1%）、恶心（1.4%与0.7%）、头晕（1.0%与0.7%），均为1级（轻度）或2级（中度）。频率定义如下：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100到<1/10）、偶见（≥1/1,000到<1/100）、罕见（≥1/10,000到<1/1,000）以及未知（无法从目前的数据中估计）。

表1. MOVE-OUT研究中服用本品的不良反应

系统器官分类	常见	偶见
胃肠系统疾病	腹泻、恶心	呕吐
各类神经系统疾病	头晕	头痛
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹、荨麻疹

实验室检查异常：MOVE-OUT研究中，特定的生化（丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、脂肪酶）和血液学（血红蛋白、血小板和白细胞）参数中3级、4级实验室检查异常发生率均≤2%，莫诺拉韦组和安慰剂组发生率相似。

#### 上市后经验

本品在全世界范围内的上市后使用中，报告了以下药物不良反应。由于这些不良反应是从数量不确定的人群中自发报告的，因此并不总是能够可靠地估计它们的频率或建立与药物暴露的因果关系。

#### 免疫系统疾病

超敏反应（参见【**注意事项**】）。

#### 皮肤和皮下组织类疾病

血管性水肿、红斑、皮疹、荨麻疹。

### 【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

### 【注意事项】

#### 胚胎-胎儿毒性

基于动物生殖研究的发现，妊娠个体接受本品给药可能会对胎儿造成伤害。尚无在妊娠个体中使用本品以评价重大出生缺陷、流产或不良的母体或胎儿结局风险的数据；因此，不建议妊娠期妇女使用本品。考虑对妊娠妇女使用本品时，医务人员须告知妊娠妇女妊娠期使用本品的已知和潜在获益及潜在风险，且仅在确定获益大于风险时才能使用本品。

警告知有生育能力的患者本品对胎儿的潜在风险，以及在本品治疗期间及末次给药后4天内应采用有效的避孕措施（参见【**药理毒理**】）。

开始本品治疗之前，如有临床指征，应评估有生育能力的妇女是否妊娠。对于已进行了永久性绝育术、目前正在使用宫内避孕系统或植入式避孕棒/剂或不可能妊娠的患者，无需确认其妊娠状态。在所有其他患者中，对月经周期规律、正在采用可靠避孕方法或妊娠试验阴性的个体，根据其末次月经第一天评估患者是否妊娠。如果个体月经周期不规律、不确定末次月经周期第一天或未正确且持续地采用有效避孕方法，建议进行妊娠试验。

#### 超敏反应

已有本品导致超敏反应的报告（见【**不良反应**】）。如发生有临床意义的超敏反应的症状或体征，应立即停止本品治疗，并进行适当的药物治疗或支持性治疗。

#### 骨和软骨毒性

在大鼠中重复给药后观察到了骨和软骨毒性（参见【**药理毒理**】）。本品在18岁以下患者中的安全性和有效性尚不明确，因本品可能影响其骨和软骨生长，故不推荐儿童使用本品（参见【**儿童用药**】）。

#### 对驾驶和操作机器能力的影响

尚未开展本品对驾驶和机器操作能力影响的研究。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠

##### 有生育能力的女性

建议有生育能力的女性在本品治疗期间和服用最后一剂本品后4天内采取有效避孕措施。

##### 风险总结

根据动物研究数据，孕妇服用本品时可能会对胎儿造成伤害。尚无孕妇使用本品的数据可用于评价重大出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局的风险。妊娠期不建议使用本品。在一项动物生殖毒性研究中，妊娠大鼠在器官形成期经口给予莫诺拉韦，暴露量为推荐人用剂量（RHD）下人体NHC（N4-羟基胞苷）暴露量的8倍时，可导致胚胎死亡和畸形；妊娠大鼠经口给予莫诺拉韦，暴露量为≥3倍RHD下人体NHC暴露量时，可导致胎仔生长减少。家兔在器官形成期经口给予莫诺拉韦，暴露量为人体NHC暴露量的18倍时，可导致胎仔体重减轻。在雌性大鼠围产期发育研究中，在2倍FHD的人体NHC暴露量下，未观察到对子代的影响（参见【**药理毒理**】）。

#### 哺乳期妇女

尚不清楚莫诺拉韦或莫诺拉韦的任何代谢物是否存在于人乳中、是否影响人乳产生以及是否对母乳喂养的婴儿有影响。在给予莫诺拉韦的哺乳期大鼠的受乳幼崽血浆中检测到了NHC（参见【**药理毒理**】）。

由于本品可能会对婴儿造成不良影响，建议在治疗期间和本品末次给药后4天内不要进行母乳喂养。

#### 生育力

雌性和雄性大鼠的NHC暴露量分别约为推荐人用剂量（RHD）下人体NHC暴露量的2倍和6倍时，对其生育力无影响。

### 【儿童用药】

本品在18岁以下儿童患者中的安全性和有效性尚不明确。因本品可能影响儿童骨和软骨生长（参见【**药理毒理**】），故不推荐儿童患者使用本品。

### 【老年用药】

不建议对老年患者进行剂量调整。基于群体PK分析，NHC在老年患者和年轻患者中的PK相似（参见【**临床药理**】）。在MOVE-OUT研究中接受本品治疗的710例患者中，73例（10.3%）为65岁及以上。

### 【药物相互作用】

根据有限的已有数据，尚未发现药物相互作用。

尚未开展本品与合用药物的临床药物相互作用研究。莫诺拉韦在吸收过程中或吸收后被水解为N4-羟基胞苷（NHC）。NHC的摄取和代谢由参与内源性嘧啶代谢的相同途径介导。NHC不是主要的药物代谢酶或转运体的底物。莫诺拉韦和NHC均不是主要的药物代谢酶或转运体的抑制剂或诱导剂。因此，莫诺拉韦或NHC不太可能与合用药物发生相互作用。

### 【药物过量】

尚无过量服用本品的经验。本品药物过量的治疗应包括一般支持性措施（包括监测患者的临床状态等）。预计血液透析无法有效清除NHC。

### 【临床药理】

#### 药理学

尚未对NHC及其细胞内核糖核苷三磷酸酯（NHC-TP）与抗病毒效应之间的关系进行临床评价。

#### 药代动力学

莫诺拉韦是一种5'-异丁酸酯前药，在吸收过程中或吸收后被水解为NHC。NHC在健康受试者和COVID-19患者体内的药代动力学相似。

800 mg莫诺拉韦每12小时给药一次后稳态下NHC的药代动力学详见下表。

表2. 800mg莫诺拉韦每12小时给药一次后NHC的药代动力学

患者PK参数	NHC几何平均值（%CV）
AUC <sub>0-12h</sub> （ng·h/mL）*	8260（41.0）
C <sub>max</sub> （ng/mL）*	2330（36.9）
C <sub>12h</sub> （ng/mL）*	31.1（124）
健康受试者PK参数	
AUC <sub>0-12h</sub> （ng·h/mL）†	8330（17.9）
C <sub>max</sub> （ng/mL）†	2970（16.8）
C <sub>12h</sub> （ng/mL）†	16.7（42.8）
AUC蓄积比†	1.09（11.8）

%CV：几何变异系数

\*数值来自群体PK分析。

†数值来自一项健康受试者的1期研究。

### 吸收

每日两次口服800 mg莫诺拉韦后，NHC血浆浓度的中位达峰时间（T<sub>max</sub>）为1.5小时。

### 食物影响

在健康受试者中，随高脂饮食单次口服200 mg莫诺拉韦后NHC峰浓度（C<sub>max</sub>）降低35%，但AUC未受到显著影响。莫诺拉韦空腹或随餐服用均可。

### 分布

NHC不与血浆蛋白结合，表观分布容积为142L（几何平均值）。

### 代谢

莫诺拉韦在吸收过程中或吸收后被水解为NHC。

NHC的摄取和代谢由参与内源性嘧啶代谢的相同途径介导。NHC不是主要的药物代谢酶或转运体的底物。莫诺拉韦和NHC均不是主要的药物代谢酶或转运体的抑制剂或诱导剂。

### 消除

NHC的有效半衰期约为3.3小时，表现清除率为76.9L/h（几何平均值）。

在健康受试者中，以NHC形式经尿液排泄的剂量比例为≤3%。

### 特殊人群

#### 儿童人群

尚未评价莫诺拉韦在18岁以下儿童患者中的药代动力学。

#### 性别、人种和年龄

群体PK分析表明年龄、性别、人种和种族对NHC的PK特征无显著影响。

#### 肾功能损害

肾脏清除不是主要的NHC消除途径。不同程度的肾功能损害患者均不需要调整剂量。在群体PK分析中，轻度或中度肾功能损害对NHC的PK特征无有意义的影响。尚未在eGFR低于30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>或正接受透析的患者中评价莫诺拉韦和NHC的PK特征。

#### 肝功能损害

尚未在肝功能损害的患者中评价莫诺拉韦和NHC的PK特征。临床前研究数据表明，肝脏清除不是NHC的主要消除途径，因此，肝功能损害不太可能影响NHC的暴露。肝功能损害患者无需调整剂量。

### 遗传药理学

未进行相关研究。

### 【临床试验】

临床数据基于一项III期、随机、双盲、安慰剂对照临床试验（MOVE-OUT研究）中1433例随机化受试者的数据。MOVE-OUT研究纳入的受试者为伴有进展为重症COVID-19高风险因素的轻度至中度COVID-19患者。合格受试者为年龄≥18岁，且有一个或多个预先指定的疾病进展风险因素：60岁以上、糖尿病、肥胖（BMI≥30）、慢性肾病、严重心脏病、慢性阻塞性肺病或活动性癌症。该研究纳入了未接种过SARS-CoV-2疫苗的有症状受试者，受试者应在随机分组前5天内经实验室检查确认感染SARS-CoV-2且出现症状。按1:1的比例将受试者随机分配至口服800 mg莫诺拉韦组或安慰剂组，每日两次给药，持续5天。

基线时，所有随机化受试者的中位年龄为43岁（范围：18至90岁）；17%的受试者年龄超过60岁，3%的受试者年龄为75岁或以上；49%的受试者为男性；57%的受试者为白人，5%为黑人或非裔美国人，3%为亚裔；50%为西班牙裔或拉丁裔。多数受试者在拉丁美洲（46%）和欧洲（33%）的研究中心入组；12%的受试者在非洲入组，6%在北美洲入组，3%在亚洲入组。48%的受试者在COVID-19症状出现后3天内服用莫诺拉韦或安慰剂。最常见的风险因素是肥胖（74%）、年龄超过60岁（17%）和糖尿病（16%）。在有基线SARS-CoV-2变异株/进化枝鉴定结果的792例受试者（占随机化人群总数的55%）中，58%感染了Delta变异株（B.1.617.2和AY谱系），20%感染了Mu变异株（B.1.621），11%感染了Gamma变异株（P.1），其余感染了其他变异株/进化枝。总体而言，两组间的基线人口统计学和疾病特征达到了良好均衡。

表3提供了主要终点（至第29天因任何原因导致住院治疗或死亡的受试者百分比）的结果。对于主要疗效指标，主要分析集mITT人群中，至第29天因任何原因导致住院治疗或死亡的发生率，试验组和安慰剂组分别为6.8%（48/709）和9.7%（68/699）。

**表3. 在非住院COVID-19成人患者中的有效性结果 (mITT人群)\***

	莫诺拉韦 (N=709) n (%)	安慰剂 (N=699) n (%)	风险差异† % (95% CI)
<b>至第29天的全因住院治疗或死亡</b>	48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
住院治疗‡	48 (6.8%)	67 (9.6%)	
死亡	1 (0.1%)	9 (1.3%)	
未知§	0 (0%)	1 (0.1%)	

\* 该试验期中分析共纳入762例受试者，莫诺拉韦组截至第29天的住院或死亡的受试者比例为7.3% (28/385)，相比之下，安慰剂组的这一比例为14.1% (53/377)。调整后的风险差异为-6.8%，95% CI为(-11.3%，-2.4%)，双侧p值=0.0024。

† 按COVID-19症状出现时间分层 (≤3天 vs. >3[4-5]天) 基于Miettinen和Numminen方法获得的莫诺拉韦-安慰剂的风险差异。

‡ 定义为在在院或急症护理机构 (例如急诊室) 中接受急症护理≥24小时。

§ 在有效性分析中，将第29天状态未知的受试者计为具有全因住院治疗或死亡的结果。

注：在第29天前死亡的所有受试者，在死亡前均接受住院治疗。

对于所有随机化受试者：基于Cochran-Mantel-Haenszel方法，按COVID-19症状出现时间分层 (≤3天 vs. >3[4-5]天)，与安慰剂组相比，莫诺拉韦组的相对风险降低30% (95% CI: 1%, 51%)

预先定义的亚组分析结果显示，对于大多数亚组，例如：从出现症状到随机分组的时间 (≤3天、>3天)、年龄 (<60岁、≥60岁)、性别 (男性、女性)、肥胖 (BMI≥30、BMI<30)、糖尿病 (否)、基线疾病严重程度 (轻度、中度)、常见的病毒亚型 (20J、21A、21I、21J[Delta]、21H[Mu]，其他)、基线抗体状态 (阴性) 等，从点估计值角度评估，莫诺拉韦相较于安慰剂更有优势。这些亚组分析的结果是探索性的。

与安慰剂组相比，莫诺拉韦组中大部分自发报告的COVID-19体征和症状持续改善或消退 (记录在症状日记卡中) 的受试者比例较高，体征和症状进展 (记录在症状日记卡中) 的受试者比例较低。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

##### 作用机制

莫诺拉韦是一种具有抗SARS-CoV-2活性的前药，可代谢为胞苷核苷类似物NHC，NHC可分布至细胞中，并在细胞内经磷酸化形成具有药理活性的核糖核苷三磷酸酯 (NHC-TP)。NHC-TP通过一种称为病毒错误突变的机制发挥作用。NHC-TP通过病毒RNA聚合酶掺入SARS-CoV-2 RNA，导致病毒基因组中错误累积，从而抑制病毒复制。

##### 抗病毒活性

NHC在细胞培养试验中显示具有抗SARS-CoV-2活性，在A-549细胞和Vero E6细胞中的50%有效浓度 (EC<sub>50</sub>) 分别为0.67~2.66 μM和0.32~2.03 μM。NHC对SARS-CoV-2变异株Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2)、Lambda (C.37)、Mu (B.1.621) 和Omicron (B.1.1.529/BA.1和BA.1.1) 具有相似的活性，EC<sub>50</sub>值为0.95~2.6 μM。在研究NHC与阿巴卡韦、恩曲他滨、羟氯喹、拉米夫定、奈非那韦、瑞德西韦、利巴韦林、索磷布韦或替诺福韦联合使用时，未见对NHC的体外抗SARS-CoV-2活性产生影响。

##### 耐药性

在评价莫诺拉韦治疗COVID-19的II期临床试验中，未见SARS-CoV-2中存在与NHC耐药相关的氨基酸替代。在细胞培养物中进行的SARS-CoV-2对NHC的耐药性筛选研究尚未完成。已经对其他冠状病毒 (MHV和MERS-CoV) 进行了耐药性筛选研究，结果显示病毒对NHC产生耐药的可能性较低。细胞培养30代后，仅观察到敏感性降低2倍，未见与NHC耐药相关的氨基酸替代。

在临床试验中，与安慰剂组相比，在莫诺拉韦组受试者的病毒序列中更有可能检测到编码氨基酸变化 (替代、缺失或插入)。在少数受试者中，刺突蛋白中的氨基酸在单克隆抗体和疫苗靶向位点发生变化。这些变化的临床和公共卫生意义尚不明确。

##### 交叉耐药性

对于存在与瑞德西韦敏感性降低相关的聚合酶 (nsp12) 替代 (例如，F480L、V557L和E802D) 的病毒，NHC保持体外抗病毒活性，提示无交叉耐药性。

##### 动物模型中的抗SARS-CoV-2活性

莫诺拉韦的抗病毒活性已在SARS-CoV-2感染的小鼠、仓鼠和雪貂模型中得到证实。在小鼠中，莫诺拉韦可显著降低受感染的移植人肺组织中的传染性SARS-CoV-2水平。在SARS-CoV-2感染的雪貂中，莫诺拉韦可显著降低上呼吸道的SARS-CoV-2病毒滴度，并完全抑制病毒向未经治疗的接触动物的传播。在感染SARS-CoV-2的叙利亚仓鼠中，莫诺拉韦可降低动物肺部的病毒RNA和传染性病毒滴度。对感染后采集的肺组织的组织病理学分析显示，与对照组相比，莫诺拉韦治疗组动物的SARS-CoV-2病毒抗原水平显著降低，肺部病变丰度减少。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

莫诺拉韦和NHC在有和无代谢活化的Ames试验中呈阳性。在两种啮齿类动物体内模型中研究了莫诺拉韦的致突变性，体内Pig-a致突变性试验结果模棱两可，体内Big Blue® (cII基因座) 转基因啮齿类动物致突变性试验中呈阴性。莫诺拉韦在体外 (有和无代谢活化) 和体内大鼠微核试验中，未见诱导染色体损伤。基于已有遗传毒性数据和较短的临床给药期限 (5天)，认为莫诺拉韦在临床使用中的遗传毒性风险较低。

#### 生殖毒性

雌性或雄性大鼠给予莫诺拉韦 (以NHC暴露量计，分别约为人推荐剂量[RHD]的2倍和6倍)，对生育力、交配行为和早期胚胎发育未见影响。

大鼠胚胎-胎仔发育 (EFD) 毒性研究中，妊娠大鼠从妊娠 (GD) 第6天至第17天经口给予莫诺拉韦100、250或500 mg/kg/天莫诺拉韦，初步EFD毒性研究中，妊娠大鼠从GD6至GD17经口给予莫诺拉韦最高达1000 mg/kg/天莫诺拉韦。发现的发育毒性包括1000 mg/kg/天剂量 (RHD下人体NHC暴露量的8倍) 下着床后丢失，眼、肾脏和中轴骨骼畸形，肋骨变异；≥500 mg/kg/天剂量 (RHD下人体NHC暴露量的3倍) 下胎仔体重下降和骨化延迟。剂量≤250 mg/kg/天 (低于RHD下人体NHC暴露量) 时未见发育毒性。发现的母体毒性包括1000 mg/kg/天剂量下摄食量减少和体重下降 (导致组中2/16只动物被提前处死) 以及500 mg/kg/天剂量下体重增量减少。

兔EFD毒性研究中，妊娠兔从GD7至GD19经口给予莫诺拉韦125、400或750 mg/kg/天剂量莫诺拉韦。发现的发育毒性仅限于在750 mg/kg/天剂量 (RHD下人体NHC暴露量的18倍) 下胎仔体重下降。剂量≤400 mg/kg/天 (RHD下人体NHC暴露量的7倍) 时未见发育毒性。发现的母体毒性包括750 mg/kg/天剂量下摄食量和体重增量减少，以及排便量异常。

在围产期毒性研究中，雌性大鼠从GD6至哺乳期第20天经口给予莫诺拉韦最高达500 mg/kg/天 (RHD下人体NHC暴露量相似)。在子代中未见影响。哺乳期大鼠经口给予莫诺拉韦≥250 mg/kg/天，在受乳幼仔血浆中可检出NHC。

#### 致癌性

小鼠致癌性试验正在进行中。

#### 其它毒性

犬给予莫诺拉韦≥17 mg/kg/天 (低于RHD下人体NHC暴露量)，可见影响所有造血细胞系的可逆、剂量相关性的骨髓毒性。莫诺拉韦给药7天后可见外周血细胞和血小板计数轻度减少，给药14天后进展为更严重的血液学变化。在剂量高达2000mg/kg/天 (RHD时人体NHC暴露量的19倍) 的小鼠1个月毒性研究和剂量高达1000mg/kg/天 (雌性和雄性分别为RHD下人体NHC暴露量的9倍和15倍) 的大鼠3个月毒性研究中，未见骨髓和血液学毒性。

莫诺拉韦大鼠3个月毒性研究中，在≥500 mg/kg/天剂量下 (RHD下人体NHC暴露量的5倍)，在快速生长的大鼠股骨和胫骨中可见骨和软骨毒性，包括骨骺和骨骺生长软骨厚度增加以及骨小梁减少。在快速生长的大鼠中进行了给药剂量最高达500 mg/kg/天 (雌性和雄性分别为RHD下人体NHC暴露量的4倍和8倍) 的1个月毒性研究，在犬中进行了给药剂量最高达50 mg/kg/天 (RHD下人体NHC暴露量的2倍) 的14天毒性研究，在小鼠中进行了给药剂量最高达2000 mg/kg/天 (RHD下人体NHC暴露量的19倍) 的1个月毒性研究，均未见骨和软骨毒性。成熟骨骼中不存在生长软骨，因此上述骨和软骨结果与成人无关。这些结果对儿童患者的临床意义尚不明确。

#### 【贮藏】

密闭，不超过30℃保存。

#### 【包装】

带聚丙烯瓶盖的高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶；40粒/瓶。

#### 【有效期】

24个月。

#### 【执行标准】

JX20220134

#### 【批准文号】

国药准字HJ20220097

### 【上市许可持有人】

名称：MERCK SHARP & DOHME (UK) LIMITED  
注册地址：120 MOORGATE, LONDON, EC2M 6UR,  
UNITED KINGDOM  
邮政编码：EC2M 6UR  
电话号码：+44-0208-1548000  
网址：www.msd.com

### 【生产企业】

企业名称：PATHEON INCORPORATED  
生产地址：111 CONSUMERS DRIVE, WHITBY, L1N 5Z5, CANADA

### 【包装厂】

名称：MERCK SHARP & DOHME BV  
包装地址：WAADERWEG 39, HAARLEM, NL-2031 BN,  
THE NETHERLANDS

### 【境内联系人】

名称：默沙东 (中国) 投资有限公司  
注册地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A幢1F、3-4F、  
6-14F  
邮政编码：200233  
电话号码：021-22118888  
传真号码：021-22118899  
网址：www.msdchina.com.cn

