

核准日期：2021年12月31日  
修改日期：2022年01月14日；2023年7月18日

## 来特莫韦片说明书

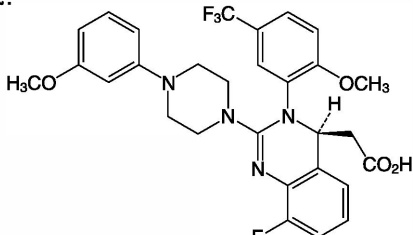
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：来特莫韦片  
商品名称：普瑞明®PREVYMIS®  
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]-3,4-二氢喹啉-4-基]乙酰胺  
化学结构式：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：572.55

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色至类白色。240mg规格包衣片呈黄色椭圆形，一面刻有“591”字样，另一面刻有默沙东公司标识；480mg规格包衣片呈粉红色椭圆形双凸状，一面刻有“595”字样，另一面刻有默沙东公司标识。

### 【适应症】

本品用于接受异基因造血干细胞移植（HSCT）的巨细胞病毒感染（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】

(1) 240mg (2) 480mg

### 【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羟丙基倍他环糊精，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。本品片剂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。

### 【用法用量】

一般信息  
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想起上次漏用，应指导其按上次漏用的剂量，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，或者超出处方剂量用药。

### 【用法用量】

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。

### 【用法用量】

成人剂量的调整  
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。

### 【用法用量】

CMV DNA监测  
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血症或疾病的情况下，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】）。

### 【用法用量】

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“肾功能损害的患者”小节）。肾功能严重受损（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。

### 【用法用量】

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可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。

### 【用法用量】

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数量更多，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。

### 【用法用量】

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素关系）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。

### 【用法用量】

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）或非常罕见（<1/10,000）。

表1. 来特莫韦的不良反应	
发生频率	不良反应
<b>危险系统疾病</b>	
不常见	过敏反应
<b>代谢及营养类疾病</b>	
不常见	食欲减退
<b>各类神经系统疾病</b>	
不常见	味觉倒错、头痛
<b>耳及迷路类疾病</b>	
不常见	眩晕
<b>胃肠系统疾病</b>	
常见	恶心、腹泻、呕吐
不常见	腹痛
<b>肝胆系统疾病</b>	
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
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
不常见	肌腱挛
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
不常见	血肌酐升高
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
不常见	疲乏、外周水肿

### 【用法用量】

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。

### 【用法用量】

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。

### 【用法用量】

匹鲁齐特  
本品与匹鲁齐特合用时，由于来特莫韦抑制细胞色素P450（CYP3A），可能会导致匹鲁齐特血药浓度升高，继而导致QT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】）。

### 【用法用量】

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】）。

### 【用法用量】

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相一致，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。

### 【用法用量】

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相一致，当来特莫韦与环孢素联合使用时，禁止合用达比加群。

### 【用法用量】

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：

- 合用药物或本品的暴露量增加，可能导致临床显著不良反应。
- 合用药物的血药浓度显著下降，进而导致合用药物的治疗效果下降。
- 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】）。

### 【用法用量】

【孕妇及哺乳期妇女用药】  
妊娠  
目前尚无充分人数数据用以确定本品是否会对妊娠结局造成风险。在大鼠和兔中，母体毒性全身AUC暴露量分别为推荐人剂量（RHD）的11倍和2倍时，观察到胚胎毒性。大鼠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。为计算安全性界限，将RHD时的AUC定义为接受480mg静脉注射给药的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。鉴于母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时，方可在妊娠期使用本品。

### 【用法用量】

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药物对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

### 【用法用量】

【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。

### 【用法用量】

【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。

### 【用法用量】

【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UGDP-葡萄糖醛酰转移酶1A1/2（UGT1A1/2）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药浓度升高。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药浓度（参见表3）。  
利福平与本品联用，初始时会导致来特莫韦的血药浓度升高（由于利福平对OATP1B1/3的抑制作用），该升高不具有临床意义，若继续联用利福平，会导致来特莫韦的血药浓度出现具有临床意义的下降（参见表5）。

### 【用法用量】

来特莫韦对其他药物的影响  
本品与咪唑仑联合用药会导致咪唑仑血药浓度升高，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  
如因与本品联合用药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和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，或预期可能与本品发生的药物相互作用（参见【注意事项】）。

合用药物类别和/或清除途径：药物名称	对血药浓度的影响 <sup>1</sup>	临床意见和建议
<b>抗心律失常药</b>		
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。
<b>抗生素</b>		
氯夫西林	↓ 来特莫韦	本品与氯夫西林联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与氯夫西林联用。
<b>抗凝药</b>		
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>2</sup> 。
<b>抗疟药</b>		
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。
氯巴比妥	↓ 来特莫韦	本品与氯巴比妥联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与氯巴比妥联用。
苯妥英	↓ 来特莫韦	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。
<b>降血糖药</b>		
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。
<b>抗真菌药</b>		

伏立康唑 <sup>1</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 <sup>1</sup> 。
<b>抗分枝杆菌药</b>		
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>2</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。
<b>抗精神病药</b>		
氯利达唑	↓ 来特莫韦	本品与氯利达唑联用时，本品的血浆浓度可能会降低。不建议本品与氯利达唑联用。
<b>内皮素拮抗剂</b>		
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。
<b>草药制品</b>		
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。
<b>HIV药物</b>		
依非韦仑	↓ 来特莫韦	本品与依非韦仑联用时，本品的血浆浓度可能会下降。不建议本品与依非韦仑联用。
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。
<b>HMG-CoA还原酶抑制剂</b>		
阿托伐他汀 <sup>1</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/d <sup>3</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	↑ 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。
例如： 氟伐他汀 洛伐他汀 普伐他汀		
<b>免疫抑制剂</b>		
环孢素 <sup>4</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>5</sup> 。
西罗莫司 <sup>6</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>6</sup> 。
他克莫司 <sup>7</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>7</sup> 。
<b>质子泵抑制剂</b>		
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>8</sup> 。
<b>促凝药</b>		
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。
<b>CYP2C8底物<sup>9</sup></b>		
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>9</sup> 。
<b>CYP3A底物</b>		
例如： 阿芬太尼 芬太尼 哌达唑仑 <sup>10</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>11</sup> （参见【注意事项】）。

<sup>1</sup> 本表格未包括所有的药物相互作用。  
<sup>2</sup> 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。  
<sup>3</sup> 在临床研究中，与本品联用后，地高辛（一种P-gp底物）和阿昔洛韦（一种OAT1底物）的血浆浓度未出现具有临床意义的变化。  
<sup>4</sup> 在临床研究中评估了来特莫韦与以下药物的相互作用：吗替麦考酚酯、氟康唑、治沙康唑和口服避孕药。本品与这些药物联用时无需调整剂量。  
<sup>5</sup> 高人类过量使用本品的经验。| 期临床试验期间，86例健康受试者接受本品720mg/d-1440mg/d剂量范围给药，持续14天。其不良反应特征与临床剂量480mg/d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，应采取适当的措施进行不良反应监测，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。  
<sup>6</sup> 已对这些相互作用进行过研究。  
<sup>7</sup> 请参阅相应的药品说明书。  
<sup>8</sup> 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）和阿昔洛韦（一种OAT1底物）的血浆浓度未出现具有临床意义的变化。  
在临床研究中评估了来特莫韦与以下药物的相互作用：吗替麦考酚酯、氟康唑、治沙康唑和口服避孕药。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。| 期临床试验期间，86例健康受试者接受本品720mg/d-1440mg/d剂量范围给药，持续14天。其不良反应特征与临床剂量480mg/d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，应采取适当的措施进行不良反应监测，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。  
**【临床试验】**  
接受异基因造血干细胞移植的CMV血清学阳性的成人受者[**R+**]  
为了对本品作为预防CMV再激活风险高的移植受者发生CMV感染或CMV病的预防手段进行评价，在接受异基因HSCT的CMV血清学阳性的成人受者[**R+**]中进行了一项多中心、双盲、安慰剂对照III期试验（P001），以评估本品的有效性。将受试者随机（2:1）分配至来特莫韦480mg每日一次治疗组（与环孢素联用），将本品剂量调整为240mg）或安慰剂组。受试者入组研究时，按照研究中和CMV再激活的水平，对随机化进行分层。在HSCT后开始研究用药（移植后第0-28天），并持续至移植后第14周。通过口服或静脉注射给予研究药物；通过两种给药途径给予的剂量相同。在移植后24周时，对受试者的主要有效性终点进行监测；在移植后48周内，对受试者进行持续随访。  
在565例接受治疗的受试者中，373例受试者接受了本品给药（其中99例受试者接受了至少一剂静脉注射给药），192例受试者接受安慰剂给药（其中48例受试者接受了至少一剂静脉注射给药）。开始研究用药的中位时间为移植后9天。37%的受试者在基线期接受移植。中位年龄为54岁（年龄范围：18-78岁）；58%为男性；82%为白人；10%为亚裔；2%为黑人或非裔裔；7%为西班牙裔或拉丁裔。在基线期，50%的受试者接受清血方案，52%的受试者接受环孢素治疗，42%的受试者接受他克莫司治疗。最常见的严重不良反应为急性髓性白血病（38%）、骨髓增生异常综合征（15%）和淋巴瘤（13%）。12%的受试者在基线期为CMV DNA阳性。  
在基线期，31%的受试者属于高风险层，定义为符合以下标准中的一项或多项：人类白细胞抗原（HLA）相关（同胞）供者，在以下三个HLA基因位点至少有一处不匹配：HLA-A，-B，-C，-DRB1；使用脐带血作为干细胞来源；使用自体细胞移植的移植物；需要接受全身免疫抑制治疗的2级或以上移植物抗原宿主病（GVHD）。其余69%的受试者不符合上述任何高风险层标准，因此被归入低风险层。

**有效性**  
**临床显著CMV感染**  
P001的主要有效性终点为移植后24周内临床显著CMV感染的发生率。将临床显著CMV感染定义为出现CMV终末器官疾病，或对确诊的现CMV病毒感染（使用Roche COBAS Amplicor/COBAS TaqMan<sup>®</sup>检测方法，LLOQ为137IU/mL，约为150拷贝/mL）的受试者开始抗CMV抢先治疗（PET），以及确诊的临床状况。使用未受试者-失败（NC-F）方法，该方将移植后24周内终止研究的受试者或在移植后第24周时结果缺失的受试者计为失败。  
如表4所示，主要终点分析显示，来特莫韦的有效性优于安慰剂。估计的治疗差异（-23.5%）具有统计学意义（单侧p值<0.0001）。

参数	来特莫韦 (N=325) n (%)	安慰剂 (N=170) n (%)
主要终点 (失败失败的受试者比例)	122 (37.5)	103 (60.6)
失效原因 <sup>†</sup>		
至第24周时出现临床显著CMV感染 <sup>‡</sup>	57 (17.5)	71 (41.8)
对确诊的CMV病毒血症开始进行PET	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV终末器官疾病	5 (1.5)	3 (1.8)
在第24周前终止参加研究	56 (17.2)	27 (15.9)
在第24周的访视中缺失结局	9 (2.8)	5 (2.9)
经分层调整后的治疗差异（来特莫韦-安慰剂） <sup>§</sup> 差异(95% CI) p值	-23.5 (-32.5, -14.6)	<0.0001

<sup>†</sup> 失败类别为互斥，并且基于表中列出的类别层次结构的顺序。  
<sup>‡</sup> 将临床显著CMV感染定义为，出现CMV终末器官疾病或根据确诊的CMV病毒血症和受试者的临床状况开始进行PET。  
<sup>§</sup> 采用经分层调整后的Mantel-Haenszel方法计算治疗差异（即应答百分比率的差异）的95% CI和p值，且对于各层患者（高风险或低风险），按照各层样本量大小的平均值对差异进行加权。采用单侧p值<0.0249证明具有统计学显著性。  
<sup>¶</sup> FAS=全分析集；FAS包括接受至少一剂研究药物的随机受试者，并排除在基线期可检出CMV DNA的受试者。缺失数值的处理方法：未完成者-失败（NC-F）方法。采用NC-F方法，将失败定义为，在移植后第24周访视前未出现临床显著CMV感染，或提前终止参加研究，或缺失结局的所有受试者。  
<sup>||</sup> N=各治疗组受试者例数。  
<sup>|||</sup> n (%) =各子类别中的受试者例数 (%)。

表4. P001研究中HSCT受者的有效性结果（NC=F方法，FAS人群）		
参数	来特莫韦 (N=325) n (%)	安慰剂 (N=170) n (%)
主要终点 (失败失败的受试者比例)	122 (37.5)	103 (60.6)
失效原因 <sup>†</sup>		
至第24周时出现临床显著CMV感染 <sup>‡</sup>	57 (17.5)	71 (41.8)
对确诊的CMV病毒血症开始进行PET	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV终末器官疾病	5 (1.5)	3 (1.8)
在第24周前终止参加研究	56 (17.2)	27 (15.9)
在第24周的访视中缺失结局	9 (2.8)	5 (2.9)
经分层调整后的治疗差异（来特莫韦-安慰剂） <sup>§</sup> 差异(95% CI) p值	-23.5 (-32.5, -14.6)	<0.0001

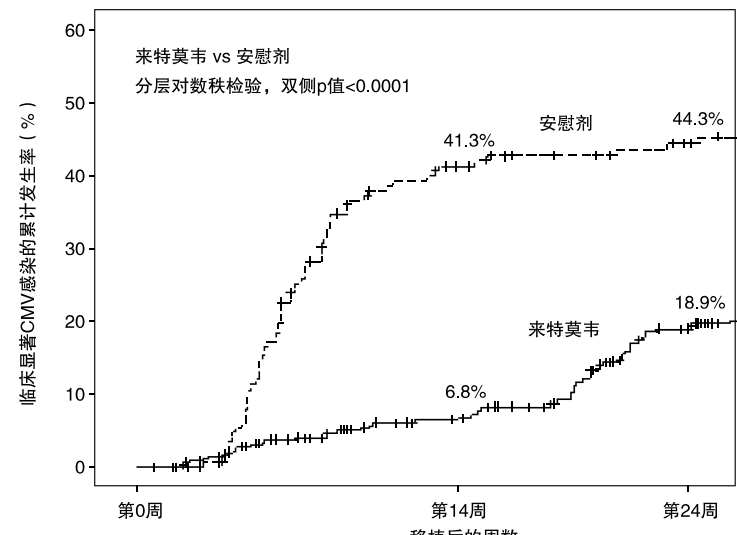
<sup>†</sup> 失败类别为互斥，并且基于表中列出的类别层次结构的顺序。  
<sup>‡</sup> 将临床显著CMV感染定义为，出现CMV终末器官疾病或根据确诊的CMV病毒血症和受试者的临床状况开始进行PET。  
<sup>§</sup> 采用经分层调整后的Mantel-Haenszel方法计算治疗差异（即应答百分比率的差异）的95% CI和p值，且对于各层患者（高风险或低风险），按照各层样本量大小的平均值对差异进行加权。采用单侧p值<0.0249证明具有统计学显著性。  
<sup>¶</sup> FAS=全分析集；FAS包括接受至少一剂研究药物的随机受试者，并排除在基线期可检出CMV DNA的受试者。缺失数值的处理方法：未完成者-失败（NC-F）方法。采用NC-F方法，将失败定义为，在移植后第24周访视前未出现临床显著CMV感染，或提前终止参加研究，或缺失结局的所有受试者。  
<sup>||</sup> N=各治疗组受试者例数。  
<sup>|||</sup> n (%) =各子类别中的受试者例数 (%)。



移植后第24周，来特莫韦组中临床显著CMV感染的Kaplan-Meier (KM) 事件发生率为18.9%，安慰剂组为44.3% (标称双侧分层对数秩p值<0.0001) (见图1)。在来特莫韦治疗的受试者中，移植后第14周至第24周期间，与临床显著CMV感染相关的因素包括：基线期CMV再激活的风险高、发生GVHD、以及在随机化后的任何时间使用类固醇。

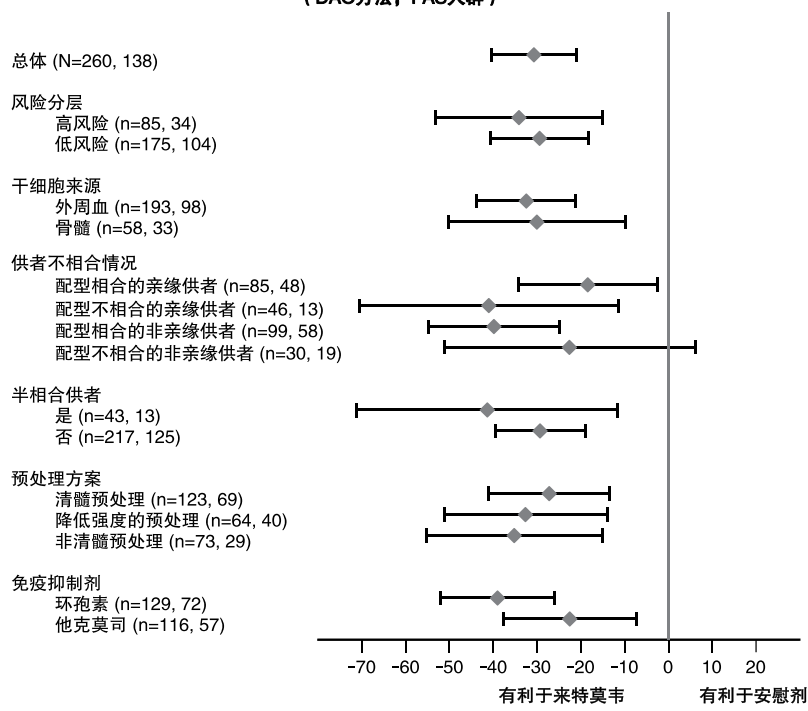
PO01研究中，在接受本品治疗的373例受试者中，56例 (15.0%) 受试者为65岁或以上的老年患者。老年受试者和年轻受试者间的安全性和有效性相似。

图1. PO01: 移植后24周内临床显著CMV感染发生时间的Kaplan-Meier图 (FAS人群)



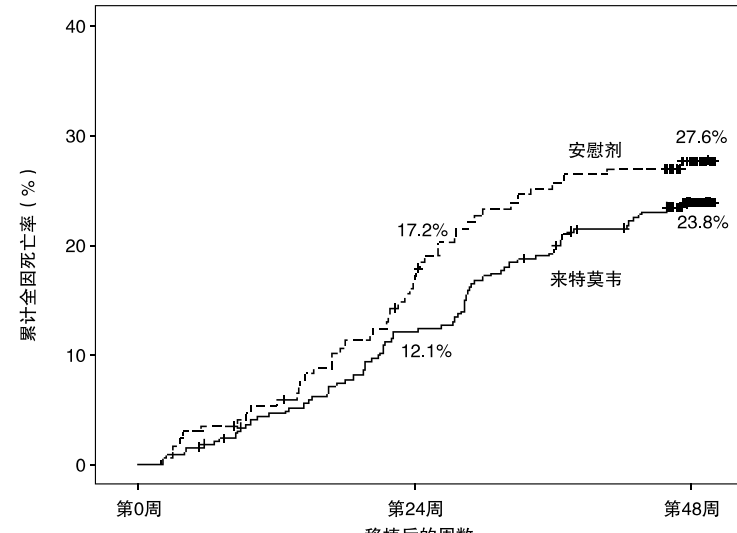
各亚组 (包括CMV再激活的低风险和高风险分层、预处理方案和合用免疫抑制剂) 中，来特莫韦的有效性始终优于安慰剂。

图2. PO01研究的选定亚组中，移植后24周内出现临床显著CMV感染的受试者比例的森林图 (DAO方法, FAS人群)



移植后24周内，来特莫韦组和安慰剂组全因死亡的K-M事件发生率为12.1%和17.2% (标称双侧分层对数秩p值=0.0401)，移植后48周内发生率分别为23.8%和27.6% (标称双侧分层对数秩p值=0.2117, 参见图3)。

图3. PO01: HSCT受试者移植后48周内全因死亡时间的Kaplan-Meier图 (FAS人群)



移植后48周内全因死亡率的术后分析显示，在24周内出现临床显著CMV感染的受试者中，来特莫韦组与安慰剂组的死亡率分别为21.1%和33.8%；在24周内未出现临床显著CMV感染的受试者中，来特莫韦组与安慰剂组的死亡率分别为23.9%和22.2%。

#### 药物相互作用研究

在健康受试者中进行了本品与可能联用的药物或通常用作药代动力学相互作用探针药物的药物相互作用研究 (参见表5和表6)。

体外研究表明，来特莫韦为OATP1B1/3、P-gp、UGT1A1和UGT1A3的底物。OATP1B1/3转运体抑制剂可能会导致来特莫韦血浆浓度增加。本品与环孢素 (一种OATP1B1/3的强效抑制剂) 联用时，本品的推荐剂量为240mg每日一次 (参见【用法用量】)。伊曲康唑抑制P-gp/BCRP引起的来特莫韦血浆浓度的变化不具有临床意义。预计UGT的抑制对来特莫韦血浆浓度的影响不具有临床意义。利福平对药物酶 (如UGT) 和转运体 (如P-gp) 的诱导作用可能导致来特莫韦的血浆浓度出现具有临床意义的下降；因此，不建议强效和中效诱导剂与本品联用 (参见【药物相互作用】、表3和表5)。虽然已发现CYP3A、CYP2D6和CYP2J2为能够在体外介导来特莫韦代谢的酶，但基于人类体内数据，认为氧化代谢为次要清除途径。

在体外，来特莫韦为CYP3A的时间依赖性抑制剂和诱导剂。本品与咪达唑仑联用会导致咪达唑仑暴露量增加，表明来特莫韦对CYP3A的净效应为中度抑制作用 (参见表6)。根据这些结果，本品与CYP3A底物联用可能会增加CYP3A底物的血浆浓度 (参见【禁忌】、【注意事项】、【药物相互作用】和表3)。在体外，来特莫韦为CYP2C8的可逆性抑制剂。使用基于生理药代动力学模型预测，与本品联用时，CYP2C8底物的血浆浓度会增加 (参见【药物相互作用】中的表3)。与本品联用时，伏立康唑的暴露量减少，最可能的原因是本品对伏立康唑的清除途径 (CYP2C9和CYP2C19) 的诱导作用。本品与CYP2C9和CYP2C19底物药物联用会导致CYP2C9和CYP2C19底物药物的血浆浓度下降 (参见表3)。

在体外，来特莫韦为CYP2B6的诱导剂，其临床意义尚不明确。在体外，来特莫韦对外排转运体P-gp、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、胆盐外排泵 (BSEP)、多耐药相关蛋白2 (MRP2)、OAT3和肝摄取转运体OATP1B1/3具有抑制作用。本品与OATP1B1/3转运体底物药物 (如阿托伐他汀，其为已知的CYP3A底物、OATP1B1/3底物和可能的BCRP底物) 联用，可能会导致OATP1B1/3底物药物的血浆浓度出现具有临床意义的增加 (参见表3)。在临床研究中，与本品联用后，地高辛 (一种P-gp底物) 或阿昔洛韦 (一种OAT3底物) 的血浆浓度未出现具有临床意义的变化 (参见表6)。尚未在临床研究中评估来特莫韦对BCRP、BSEP和MRP2底物的影响；其临床意义尚不明确。

表5. 药物相互作用: 联合用药时来特莫韦药代动力学的变化

联用药物	联用药物的给药方案	来特莫韦的给药方案	N	有/无联用药物时来特莫韦PK的几何平均比率的90%CI (无影响=1.00)		
				AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>24hr</sub> <sup>†</sup>
<b>抗真菌药物</b>						
氟康唑	400mg单次口服给药	480mg单次口服给药	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)	1.28 (1.15, 1.43)
		200mg每日一次口服给药	14	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)	1.90 (1.58, 2.28)
利福平	600mg单次口服	480mg单次口服	16	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)	2.01 (1.59, 2.54)
		480mg单次静脉注射	16	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)	0.78 (0.65, 0.93)
	600mg每日一次口服	480mg每日一次口服	14	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)	0.14 (0.11, 0.19)
		480mg每日一次口服 (利福平给药后24小时) <sup>†</sup>	14	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)	0.09 (0.06, 0.12)

免疫抑制剂						
环孢素	200mg单次口服	240mg每日一次口服	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)	2.06 (1.81, 2.35)
吗替麦考酚酯	1g单次口服	480mg每日一次口服	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)	1.39 (1.12, 1.74)
他克莫司	5mg单次口服	80mg每日两次口服	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.84 (0.84, 1.00)	1.02 (0.93, 1.12)

<sup>†</sup>他克莫司为C12hr值。<sup>‡</sup>这些数据为，在最后一剂利福平给药后24小时以来特莫韦给药，利福平对来特莫韦的影响。

表6. 药物相互作用: 当存在来特莫韦或与来特莫韦联用时，联用药物的药代动力学变化

联用药物	联用药物的给药方案	来特莫韦的给药方案	N	有/无来特莫韦时联用药物PK的几何平均比率[90%CI] (无影响=1.00)	
				AUC	C <sub>max</sub>
<b>CYP3A底物</b>					
咪达唑仑	1mg单次静脉注射	240mg每日一次口服	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2mg单次口服	240mg每日一次口服	16	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)
<b>P-gp底物</b>					
地高辛	0.5mg单次口服	240mg每日两次口服	22	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)
<b>免疫抑制剂</b>					
环孢素	50mg单次口服	240mg每日一次口服	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
吗替麦考酚酯	1g单次口服	480mg每日一次口服	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
他克莫司	5mg单次口服	480mg每日一次口服	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
西罗莫司	2mg单次口服	480mg每日一次口服	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
<b>抗菌和抗病毒药物</b>					
阿昔洛韦	400mg单次口服	480mg每日一次口服	13	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)
氟康唑	400mg单次口服	480mg每日一次口服	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
伊曲康唑	200mg每日一次口服	480mg每日一次口服	14	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)
泊沙康唑	300mg单次口服	480mg每日一次口服	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
伏立康唑	200mg每日两次口服	480mg每日一次口服	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
<b>HMG-CoA还原酶抑制剂</b>					
阿托伐他汀	20mg单次口服	480mg每日一次口服	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
<b>口服避孕药</b>					
乙炔雌二醇 (EE) /左炔诺孕酮 (LNG)	0.03mg EE单次口服 /0.15mg LNG单次口服	480mg每日一次口服	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
		480mg每日一次口服	22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

#### 【药理毒理】

##### 作用机制

来特莫韦对巨细胞病毒CMV DNA末端糖蛋白pUL51、pUL56和pUL89 (病毒复制所必需的一种末端糖蛋白) 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。耐药性病毒基因组型证实来特莫韦的靶点为CMV DNA末端糖蛋白。

##### 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>值的中位数为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

在细胞培养和中和UL51、UL56和UL89耐药突变中选择了来特莫韦敏感性降低的CMV突变体。耐药相关突变位点pUL51 (P91S)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/L、K259E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/V、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S) 和pUL89 (N320H、D344E)。在这些类群替换的重组CMV突变体的EC<sub>50</sub>值比野生型病毒高1.6至9.300倍。

##### 临床研究

在健康受试者中进行了本品与可能联用的药物或通常用作药代动力学相互作用探针药物的药物相互作用研究 (参见表5和表6)。在健康受试者中进行了本品与可能联用的药物或通常用作药代动力学相互作用探针药物的药物相互作用研究 (参见表5和表6)。在健康受试者中进行了本品与可能联用的药物或通常用作药代动力学相互作用探针药物的药物相互作用研究 (参见表5和表6)。

##### 交叉耐药性

来特莫韦不太可能与此类别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病毒株对这些CMV DNA聚合酶抑制剂完全敏感。

##### 心脏电生理学

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。

##### 毒理学研究

###### 遗传毒性

来特莫韦Ames试验、中国仓鼠卵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，约为人类暴露量的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，约为人类暴露量的3倍)，可见生育力下降和睾丸毒性。雄性大鼠暴露量与人类暴露量相当时，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，约为人类暴露量的11倍)，可见母体毒性 (体重增加减少)，胎仔体重减轻伴骨骼发育异常、脐带缩短。来特莫韦50mg/kg/天 (以暴露量AUC计，约为人类暴露量的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，约为人类暴露量的2倍)，可见母体毒性，流产和胎仔丢失，子代骨骼发育异常。来特莫韦75mg/kg/天 (以暴露量AUC计，小于人类暴露量)，未见母体或胎仔-胎仔发育毒性。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，约为人类暴露量的2倍)，可见体重增加减少、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，约为人类暴露量的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。在雌性大鼠生育力试验中，大鼠经口给予来特莫韦240mg/kg/天 (以暴露量AUC计，约为人类暴露量的2倍)，小鼠经口给予来特莫韦250mg/kg/天 (以暴露量AUC计，约为人类暴露量的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HSCT受试者口服和静脉给药后，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，来特莫韦暴露量呈剂量比例方式增加。来特莫韦迅速吸收，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>max</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的累积比为1.22，C<sub>max</sub>的累积比为1.03。

在HSCT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7)。各治疗方案中的暴露量差异不具有临床意义；在PO01中观察到的暴露量范围内，有效性一致。

表7. HSCT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HSCT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HSCT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膳食后进行本品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，HSCT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%)。来特莫韦的血浆与血浆分布率为0.56，与体外评估的浓度范围 (0.1-10mg/L) 无关。

在临床前分布研究中，来特莫韦分布于器官和组织内，其在胃肠道、胆管和肝脏中观察到的浓度最高，在脑中观察到的浓度最低。

##### 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/A3介导的葡萄糖醛酸化反应部分消除。

##### 排泄

根据群体药代动力学分析，HSCT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%。

口服经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) 以葡萄糖-葡糖苷酸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-Pugh B级[CP-B], 7-9分) 和重度肝功能损害 (Child-Pugh C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肝功能损害的患者中，预期来特莫韦暴露量的增加将具有临床意义。

##### 【贮藏】

不超过30°C密封保存。

##### 【包装】

铝/铝箔包装 (聚碳酸酯/铝/聚氯乙烯冷冲压成型药用复合片+药用铝箔)；28片/盒。

##### 【有效期】

36个月

##### 【执行标准】

JX20210108

##### 【批准文号】

240mg: 国药准字HJ20210085

480mg: 国药准字HJ20210086

##### 【上市许可持有人】

名称: Merck Sharp & Dohme B.V.  
注册地址: Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands  
生产地址: Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland  
邮政编码: 2031 BN  
联系方式: +31 (0) 23 515153

##### 【生产企业】

企业名称: MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine)  
生产地址: Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland  
邮政编码: E91 V091  
联系方式: +353 (0) 51 601000

##### 【包装厂】

名称: Organon Heist bv  
包装厂地址: Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220 Belgium

##### 【境内联系机构】

名称: 默沙东 (中国) 投资有限公司  
地址: 上海市徐汇区古美路1582号总部二期A幢1F、3-4F、6-14F  
邮政编码: 200233  
联系方式: 021-22118888  
传真: 021-22118899

