

核准日期：2023 年 12 月 19 日

马立巴韦片说明书

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：马立巴韦片

英文名称：Maribavir Tablets

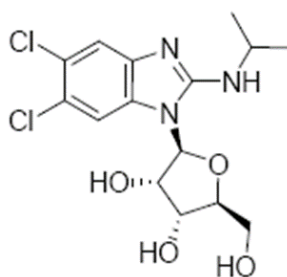
汉语拼音：Malibawei Pian

【成份】

本品活性成份为马立巴韦。

化学名称：5,6-二氯-N-(1-甲基乙基)-1-β-L-呋喃核糖基-1H-苯并咪唑-2-胺

化学结构式：



分子式：C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₄

分子量：376.23

辅料：微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、欧巴代 II 蓝色。

【性状】

本品为蓝色椭圆形凸面薄膜衣片，一面凹刻“SHP”字样，另一面凹刻“620”字样，除去包衣后显白色。

【适应症】

本品用于治疗造血干细胞移植或实体器官移植后巨细胞病毒(CMV)感染和/或疾病，且对一种或多种既往治疗（更昔洛韦、缙更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸钠）难治（伴或不伴基因型耐药）的成人患者。

【规格】

0.2g

【用法用量】

推荐剂量

成人患者的推荐剂量为每次 0.4g（2 片 0.2 g 片剂），每日两次；推荐给药 8 周，具体治疗持续时间需要根据每例患者的临床特征进行个体化制定。

用法

口服给药，空腹或餐后服用。本品可以整片或者压碎后口服，也可压碎后通过鼻胃管或者口胃管给药。

与细胞色素 P450 3A（CYP3A）诱导剂合用时的剂量调整

如果本品与卡马西平合用，将本品的剂量增加至 0.8g，每日两次（参见【药物相互作用】）。

如果本品与苯妥英钠或苯巴比妥合用，将本品的剂量增加至 1.2g，每日两次（参见【药物相互作用】）。

由于可能降低马立巴韦的疗效，不推荐本品与强效细胞色素 P450 3A（CYP3A）诱导剂利福平、利福布汀或圣约翰草合并用药（参见【药物相互作用】）。

药物漏服

应告知患者，如果漏服一剂本品，并且在接下来 3 小时内就要服用下一剂，则应跳过漏服的剂量，继续按照常规时间表服药。患者不应将下次剂量加倍或服用超过处方的剂量。

特殊人群

肾功能损害

轻度、中度或重度肾功能损害患者无需调整本品的剂量。尚未在终末期肾脏疾病（ESRD）患者（包括透析患者）中研究本品给药。由于马立巴韦与血浆蛋白结合率较高，预期透析患者无需调整剂量（参见【临床药理】）。

肝功能损害

轻度（Child-Pugh A 级）或中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）患者无需调整本品的剂量。尚未在重度肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者中研究本品给药。尚不清楚重度肝功能损害患者中马立巴韦的暴露量是否会显著增加。因此，建议重度肝功能损害患者慎用本品（参见【临床药理】）。

【不良反应】

安全性特征总结

由于临床试验是在多种不同的条件下进行的，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直接与另一种药物的临床试验中的不良反应发生率进行比较，可能也无法反映在临床实践中观察到的实际发生率。一项III期、多中心、随机、开放标签、阳性药物对照试验评价了马立巴韦片的安全性（研究 303），其中 352 例被诊断为 CMV 感染/疾病且使用更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸钠或西多福韦难治（伴或不伴基因型耐药）的成人移植受者被随机分组，接受马立巴韦片（N=234）或研究者分配的治疗（IAT）（包括研究者给予的更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸钠或西多福韦单药治疗或双药联合治疗）（N=116）长达 8 周。马立巴韦片和 IAT 的平均治疗持续时间（SD）分别为 48.6(±13.82) 和 31.2(±16.91) 天，马立巴韦片的最长暴露时间为 60 天。

常见不良事件

表 1 概述了超过 10% 的接受马立巴韦片的受试者发生的常见不良事件。

表 1：研究 303 中马立巴韦片组 >10% 的受试者报告的不良事件（所有等级）

不良事件	马立巴韦片 N=234 (%)	IAT ^a N=116 (%)
味觉异常 ^b	46	4
恶心	21	22
腹泻	19	21
呕吐	14	16
疲劳	12	9

^aIAT（研究者分配的治疗）包括研究者给予的更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸钠或西多福韦单药治疗或双药联合治疗

^b味觉异常包括以下报告的首选术语：味觉丧失、味觉倒错、味觉减退和味觉障碍

在两个治疗组中发生严重不良事件的受试者比例相似（马立巴韦片组为 38%[90/234]，IAT 组为 37%[43/116]）。两个治疗组中最常见的严重不良事件均为系统器官分类（SOC）中的感染和侵染类疾病（马立巴韦片组为 23%[53/234]，IAT 组为 15%[17/116]），其中最常见不良事件是 CMV 感染和疾病。

与研究指定治疗相关的治疗中出现的严重不良事件（SAEs）在马立巴韦组和 IAT 组的发生率分别为 5.1%[12/234]和 14.7% [17/116]。

导致停药的不良事件

因不良事件而停用研究药物的受试者在马立巴韦片组和 IAT 组分别为 13%[31/234]和 32%[37/116]。IAT 组中最常报告的导致研究药物停药的原因为中性粒细胞减少（9%，11/116）和急性肾损伤（5%，6/116），马立巴韦片组中为味觉障碍、腹泻、恶心和基础疾病复发（发生率均为 1%）。

不良反应汇总

基于国际医学科学组织理事会 (CIOMS) 指南，以下惯例用于对药物不良反应 (ADR) 的频率进行分类：非常常见 ($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)；不常见 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)；非常罕见 ($< 1/10,000$)。

表 2：马立巴韦片相关的不良反应

系统器官分类	频率	不良反应
胃肠系统疾病	非常常见	腹泻、恶心、呕吐
	常见	上腹痛
全身性疾病及给药部位各种反应	非常常见	疲劳
	常见	食欲减退
各类检查	常见	免疫抑制剂水平升高 ^a ，体重降低
各类神经系统疾病	非常常见	味觉异常 ^b
	常见	头痛

^a免疫抑制剂水平升高包括以下术语：免疫抑制剂水平升高和药物水平升高。

^b味觉异常包括以下术语：味觉丧失、味觉倒错、味觉减退和味觉障碍。

选定不良反应的描述

味觉异常

在接受马立巴韦片治疗的受试者中，46%发生了味觉异常。这些事件很少导致马立巴韦片停药（1%），对于 37%的受试者，这些事件在治疗期间缓解（中位持续时间 43 天；范围 7-59 天）。对于停药后仍存在味觉异常的受试者，89%的受试者可缓解。在停药后症状缓解的受试者中，停止治疗后症状持续的中位时间为 6 天（范围：2-85 天）。

血浆免疫抑制剂水平升高

在接受本品治疗的患者中，9%的患者发生免疫抑制剂水平升高（包括首选术语免疫抑制剂水平升高和药物水平升高）。本品有可能增加作为 CYP3A 和/或 P-gp 底物且治疗范围较窄的免疫抑制剂（包括他克莫司、环孢素、西罗莫司和依维莫司）的药物浓度（参见【注意事项】、【药物相互作用】和【临床药理】）。

实验室检查异常

研究 303 中难治性（伴或不伴基因型耐药）CMV 感染受试者报告的选定的实验室检查异常见表 3。

表 3：研究 303 中报告选定的实验室检查异常

实验室参数	马立巴韦片 N=234 n (%)	IAT N=116 n (%)
中性粒细胞（细胞/ μ L）		
<500	4(2)	4(3)
\geq 500 至<750	7(3)	7(6)
\geq 750 至<1,000	10(4)	6(5)
血红蛋白（g/dL）		
<6.5	3(1)	1(1)
\geq 6.5 至<8.0	34 (15)	23 (20)
\geq 8.0 至<9.5	76 (32)	33 (28)
血小板（细胞/ μ L）		
<25,000	11 (5)	6(5)
\geq 25,000 至<50,000	27 (12)	10(9)
\geq 50,000 至<100,000	41 (18)	20 (17)
肌酐（mg/dL）		
>2.5	16(7)	12(10)
>1.5 至 \leq 2,5	78 (33)	29 (25)

【禁忌】

本品禁用于对马立巴韦或本品中任何非活性成分过敏的患者。

【注意事项】

与更昔洛韦和缬更昔洛韦合并用药时抗病毒活性降低的风险

本品可能通过抑制人 CMV pUL97 激酶来拮抗更昔洛韦和缬更昔洛韦的抗病毒活性，该激酶是更昔洛韦和缬更昔洛韦激活/磷酸化所必需的。不推荐本品与更昔洛韦或缬更昔洛韦合并用药（参见【药物相互作用】和【药理毒理】）。

治疗期间病毒学失败和治疗后病毒学复发

在本品治疗期间和治疗后，可能发生由于耐药导致的病毒学失败。治疗之后的病毒学复发通常发生在治疗中止后 4-8 周内。一些马立巴韦 pUL97 耐药相关置换导致更昔洛韦和缬更昔洛韦交叉耐药。需监测 CMV DNA 水平，如果患者对治疗无应答或复发，进行马立巴韦耐药检查（参见【药理毒理】和【临床研究】）。

药物相互作用导致不良反应或病毒学应答丧失的风险

本品与某些药物合并使用可能导致潜在的显著的药物相互作用，其中一些可能导致本品的治疗效果降低或合并药物的不良反应（参见【药物相互作用】）。

参见表 4，了解预防或管理这些可能或已知的显著药物相互作用的步骤，包括给药剂量建议。在本品治疗前和治疗期间考虑潜在的药物相互作用的可能性；在本品治疗期间审查合并用药并监测不良反应。马立巴韦主要通过 CYP3A4 代谢。预期 CYP3A4 强效诱导剂药物可降低马立巴韦的血浆浓度，并可能导致病毒学应答降低；因此，除以下选定的抗惊厥药外(参见表 4)，不建议本品与这些药物合并用药（参见【用法用量】和【药物相互作用】）。

与免疫抑制剂联用

本品有可能增加作为 CYP3A4 和/或 P-糖蛋白（P-gp）底物的免疫抑制剂的药物浓度，免疫抑制剂的最小浓度变化可能导致严重不良事件（包括他克莫司、环孢霉素、西罗莫司和依维莫司）。在本品治疗期间频繁监测免疫抑制药物水平，尤其是在本品治疗开始后和停药后，并根据需要调整免疫抑制剂的剂量（参见【药物相互作用】）。

CMV 中枢神经系统（CNS）感染患者

尚未在 CMV CNS 感染患者中研究本品。根据非临床数据，预计本品不会穿透人的血脑屏障（参见【药理毒理】）。因此，预期本品不能有效治疗 CMV CNS 感染（如脑膜炎）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚无充分的人体数据来确定本品是否对妊娠结局造成风险。动物研究显示具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。不建议将本品用于妊娠以及未采取避孕措施的有生育能力的女性。对于本品的适用人群而言，尚不明确其发生重大出生缺

陷和流产的背景风险。

哺乳

尚不清楚马立巴韦或其代谢物是否存在于人或动物乳汁中，是否影响乳汁分泌或对哺乳婴儿产生影响。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、以及对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

根据群体药代动力学分析结果（参见【临床药理】）以及临床研究的安全性和有效性数据，65 岁以上患者无需调整剂量。在临床研究研究 303 中，54 例 65 岁及以上患者接受了本品治疗。老年患者（≥65 岁）和年轻患者（<65 岁）的安全性、有效性和药代动力学一致。

【药物相互作用】

与更昔洛韦或缬更昔洛韦合并用药时抗病毒活性降低

不建议将本品与缬更昔洛韦/更昔洛韦（vGCV/GCV）合并用药。本品可能通过抑制人 CMV pUL97 激酶来拮抗更昔洛韦和缬更昔洛韦的抗病毒活性，而该激酶是更昔洛韦和缬更昔洛韦激活/磷酸化所必需的（参见【注意事项】和【药理毒理】）。

其他药物对马立巴韦的影响

马立巴韦是 CYP3A4 的底物。除选定的抗惊厥药外（参见表 4），不建议本品与 CYP3A4 强效诱导剂合并用药（参见【用法用量】和【药物相互作用】）。

马立巴韦对其他药物的影响

马立巴韦是 CYP3A4 的弱抑制剂，也是 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的抑制剂。本品与 CYP3A、P-gp 和 BCRP 的敏感底物类药物合并用药可能导致这些底物的血浆浓度出现有临床意义的升高（见表 4）。基于临床药物相互作用研究或预期相互作用（基于预期的相互作用程度和引起严重不良事件或疗效降低的可能性），表 4 提供了已确定或潜在有临床意义的药物相互作用列表（参见【注意事项】）。

表 4：已确定的和其他潜在的具有临床意义的药物相互作用^a

合并用药类别：药物名称	对浓度的影响	临床意见
抗心律失常药		
地高辛 ^b	↑地高辛	本品和地高辛合并用药时应谨慎。需监测血清地高辛浓度。当与本品合并用药时，可能需要降低地高辛的剂量。
抗惊厥药		
卡马西平	↓马立巴韦	当本品与卡马西平合并用药时，建议将本品的剂量调整为 800mg，每日两次。
苯巴比妥	↓马立巴韦	当本品与苯巴比妥合并用药时，建议将本品的剂量调整为 1200mg，每日两次。
苯妥英钠	↓马立巴韦	当与苯妥英钠合并用药时，建议将本品的剂量调整为 1200mg，每日两次。
抗分枝杆菌药		
利福布汀	↓马立巴韦	由于本品的疗效可能被降低，不建议本品和利福布汀合并用药。
利福平	↓马立巴韦	由于本品的疗效可能被降低，不建议本品和利福平合并用药。
草药产品		
圣约翰草	↓马立巴韦	由于本品的疗效可能被降低，因此不建议本品和圣约翰草合并用药。
HMG-CoA 还原酶抑制剂		
瑞舒伐他汀 ^c	↑瑞舒伐他汀	应密切监测患者是否发生瑞舒伐他汀相关事件，尤其是肌病和横纹肌溶解。 ^c
免疫抑制剂		
环孢霉素	↑环孢霉素	在本品治疗期间，尤其是在本品治疗开始后和停药后，频繁监测环孢素水平，并根据需要调整剂量 ^c 。
依维莫司	↑依维莫司	在本品治疗期间，尤其是在本品治疗开始后和停药后，频繁监测依维莫司水平，并根据需要调整剂量 ^c 。
西罗莫司	↑西罗莫司	在本品治疗期间，尤其是在本品治疗开始后和停药后，频繁监测西罗莫司水平，并根

		据需要调整剂量 ^c 。
他克莫司 ^b	↑他克莫司	在本品治疗期间，尤其是在本品治疗开始后和停药后，频繁监测他克莫司水平，并根据需要调整剂量 ^c 。

↓=降低，↑=升高

^a 该表并不包括所有情况。

^b 本品与合并用药之间的相互作用已在临床研究中评价，参见【临床药理】

^c 参见相应的处方信息。

不会与本品发生具有临床意义的相互作用的药物

在本品和酮康唑、抗酸药、咖啡因、S-华法林、伏立康唑、右美沙芬或咪达唑仑的临床药物相互作用研究中，未观察到具有临床意义的相互作用。

【药物滥用和依赖】

没有证据显示使用本品存在药物滥用或依赖。

【药物过量】

在研究 303 中，1 例接受本品治疗的受试者在第 13 天意外过量服用 1 次额外剂量（每日总剂量 1200mg）。未报告不良反应。

在研究 202 中，患者接受高达 1200mg 每日两次治疗最长达 24 周。较高剂量和较长持续时间用药的安全性特征与 400mg 每日两次相当。然而，最高剂量与免疫抑制剂水平升高的发生率更高相关。

尚无已知的针对本品的特效解毒剂。在药物过量的情况下，建议监测患者的不良反应，并采取适当的对症治疗。由于本品的血浆蛋白结合率较高，因此，透析不太可能显著降低本品的血浆浓度。

【临床药理】

药效动力学

暴露-效应

在评价本品 400mg 每日两次给药以及 2 倍和 3 倍推荐剂量每日两次给药的剂量范围探索研究中，未观察到暴露量与病毒载量或血浆 CMV DNA 不可定量概率的量效关系。在评价马立巴韦片 400mg 每日两次剂量的 III 期研究 303 中，第 8 周时马立巴韦暴露量增加与确认血浆 CMV DNA < LLOQ（定量下限）的概率增加无相关性。

心脏电生理学

在 3 倍推荐剂量（约为推荐剂量给药后观察到的峰浓度的 2 倍）下，本品未使 QT 间期延长至有临床意义的程度。

药代动力学

本品的药理活性源于母体药物。口服给药后，50-1600mg 单次给药（推荐剂量的 0.125-4 倍）和高达 2400mg/天的剂量多次给药（推荐日剂量的 3 倍）后，血浆马立巴韦暴露量（ C_{max} 和 AUC）大致与剂量成比例增加。马立巴韦 PK 与时间无关。每日两次给药后，在 2 天内达到稳态， C_{max} 和 AUC 的平均蓄积比范围为 1.37-1.47。

本品给药后马立巴韦的药代动力学特性见表 5。多次给药的药代动力学参数见表 6。

表 5：马立巴韦的药代动力学特性

吸收³	
T_{max} (h), 中位数	1.0 至 3.0
分布	
平均表观稳态分布容积 (V_{SS} , L)	27.3
与人血浆蛋白的结合%	在 0.05-200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内为 98.0
血液/血浆比	1.37
消除	
主要消除途径	肝脏代谢
半衰期 ($t_{1/2}$) 在移植患者中 (h), 平均值	4.32
移植患者的口服清除率 (CL/F) (L/h), 平均值	2.85
代谢	
代谢途径 ^b	CYP3A4 (主要) 和 CYP1A2 (次要)
排泄	
尿液中以总 ^{14}C (原型药) 形式排泄的剂量% ^c	61 (<2)
粪便中以总 ^{14}C (原型药) 排泄的剂量% ^c	14 (5.7)

^a 与空腹相比，中度脂肪餐后口服给药时，马立巴韦的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 和 C_{max} (几何均值比[90%CI]) 分别为 0.864[0.804, 0.929] 和 0.722[0.656, 0.793]。

^b 体外研究表明，马立巴韦生物转化为无活性的循环主要代谢物：VP 44469 (N-脱烷基化代谢物)，代谢比为 0.15-0.20

^c 质量平衡剂量研究：单次给予含 200 nCi 总放射性的 [^{14}C] 马立巴韦口服溶液 0.4g。

表 6：马立巴韦多次给药的药代动力学参数

几何平均值 (%CV) ^a		
$\text{AUC}_{0-\tau}$ ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{τ} ($\mu\text{g/mL}$)

128 (50.7%)	17.2 (39.3%)	4.90 (89.7%)
-------------	--------------	--------------

CV=变异系数； C_{max} =峰浓度； AUC_{0-tau} =给药间隔内的时间-浓度曲线下面积； C_{tau} =给药间隔结束时的浓度。

^a 基于马立巴韦群体药代动力学模型事后估计值的药代动力学参数值，CMV 移植患者接受 400mg 马立巴韦片，每日两次，空腹或随餐服用。

^b τ 为马立巴韦给药间隔：12 小时

特殊人群

基于年龄（18-79 岁）、性别、人种（白人、黑人、亚裔或其他）、种族（西班牙裔/拉丁裔或非西班牙裔/拉丁裔）、体重（36-141 kg），马立巴韦的药代动力学无临床显著性差异。

肾功能损伤

轻度、中度或重度肾损害患者无需调整本品的剂量。尚未在终末期肾病（ESRD）患者（包括透析患者）中研究本品给药。

肝功能损害

轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝损害患者无需调整本品的剂量。尚未在重度肝损害患者中研究本品给药。

药物相互作用体外研究

基于体外研究，马立巴韦不经由 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A5、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A10 或 UGT2B15 代谢。马立巴韦不被有机阴离子转运多肽（OATP）1B1、OATP1B3 或胆盐输出泵（BSEP）转运。

在临床相关浓度下，本品与以下代谢酶或转运体的底物合并用药时，预期不会发生具有临床意义的相互作用：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6、CYP3A4；尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT）1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7；P-gp；BSEP；多药及毒素外排转运蛋白（MATE）1/2K；有机阴离子转运蛋白（OAT）1 和 OAT3；有机阳离子转运蛋白（OCT）1 和 OCT2；OATP1B1 和 OATP1B3。在一项临床药物相互作用鸡尾酒研究中，与马立巴韦合并用药对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的底物无影响。

对可能与本品合并用药的其他药物进行了药物相互作用研究。其他药物合并用药对马立巴韦药代动力学的影响总结见表 7，马立巴韦对合并用药的药代动力学的影响总结见表 8。

基于已知的和其他可能显著的与本品的药物间相互作用而给出的剂量建议见表 4。

表 7：与其他药物合并用药时马立巴韦片的药代动力学变化

合并用药药物和给药方案		马立巴韦片方案	N	联合/不联合用药时马立巴韦片 PK 的几何均值比 (90%CI) [无影响=1.00]		
				AUC	C _{max}	C _{tau} ^c
抗惊厥药						
卡马西平 ^a	400mg 每日一次	800mg 每日两次/0.4g 每日两次	200	1.40 (1.09,1.67)	1.53 (1.22,1.79)	1.05 (0.71,1.40)
苯巴比妥 ^a	100mg 每日一次	1200mg 每日两次/400mg 每日两次	200	1.80 (1.18, 2.35)	2.17 (1.69,2.57)	0.94 (0.22,1.97)
苯妥英钠 ^a	300mg 每日一次	1200mg 每日两次/400mg 每日两次	200	1.70 (1.06,2.46)	2.05 (1.49,2.63)	0.89 (0.26,2.04)
抗分枝杆菌药						
利福平	600mg 每日一次	400mg 每日两次	14	0.40 (0.36,0.44)	0.61 (0.52,0.72)	0.18 (0.14,0.25)
抗真菌药						
酮康唑	400mg 单次给药	400mg 单次给药	19	1.53 (1.44,1.63)	1.10 (1.01,1.19)	-
抗酸药						
氢氧化铝和氢氧化镁抗酸剂	20mL ^b 单剂量	400mg 单次给药	15	0.89 (0.83,0.96)	0.84 (0.75,0.94)	

^a 基于 10 项试验（各 20 例受试者）的生理药代动力学模型结果。马立巴韦给药方案和几何均值比（第 5 百分位数，95 出百分位数）对应于剂量调整后的马立巴韦加诱导剂 vs 0.4g 每日两次不加诱导剂。

^b 含 800mg 氢氧化钠和 800mg 氢氧化镁。

^c tau 为马立巴韦给药间隔：12 小时

表 8：药物相互作用：与 0.4g 每日两次马立巴韦片合并用药时，合并使用药物的药代动力学变化

合并用药药物和给药方案	N	联合用药 PK 的几何均值比 (90%CI) (有/无马立巴韦片) (90%CI) [无影响=1.00]		
		AUC	C _{max}	C _{tau}
免疫抑制剂				

他克莫司	稳定剂量, 每日两次(每日总剂量: 0.5-16 mg)	20	1.51 (1.39,1.65)	1.38 (1.20,1.57)	1.57 (1.41,1.74)
P-gp 底物					
地高辛	0.5 mg 单次给药	18	1.21 (1.10,1.32)	1.25 (1.13,1.38)	-

药物遗传学

尽管在雄性动物中观察到精子直线速度降低（马立巴韦暴露量低于 RHD 时在人体中观察到的暴露量），但在一项大鼠经口给予高达 400mg/kg/天马立巴韦的生育力和胚胎-胎仔联合研究中，未观察到对雄性或雌性动物生育力的影响。（参见【药理毒理】）。

【临床试验】

对更昔洛韦、缙更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸钠难治（伴或不伴基因型耐药）的成人移植后 CMV 感染/疾病的治疗

在一项 III 期、多中心、随机、开放标签、阳性药物对照的优效性试验（NCT02931539，研究 303）中评价了在 352 例使用更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠或西多福韦难治的 CMV 感染（包括有或没有已确认的对 1 种或多种研究者分配的治疗（IAT）耐药）的造血干细胞移植（HSCT）或实体器官移植（SOT）患者中，评估与 IAT（更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠或西多福韦）相比，本品的疗效和安全性。并将患有累及中枢神经系统（包括视网膜）的 CMV 疾病的受试者从研究中排除。

受试者按移植类型（HSCT 或 SOT）和筛选 CMV DNA 水平分层，然后以 2:1 的比例随机接受本品 400mg 每日两次或研究者给予的 IAT，最长 8 周。治疗期完成后，受试者进入为期 12 周的随访期。

试验受试者的平均年龄为 53 岁，大多数受试者为男性（61%）、白人（76%）和非西班牙裔或拉丁裔（83%），两个治疗组的分布相似。IAT 组中最常用的治疗是膦甲酸钠，有 47 例（41%）受试者使用，其次是更昔洛韦或缙更昔洛韦，各有 28 例（24%）受试者使用。6 例受试者接受西多福韦给药，4 例受试者接受膦甲酸钠和缙更昔洛韦合并用药，3 例受试者接受膦甲酸钠和更昔洛韦合并用药。基线疾病特征汇总见下表 9。

表 9：研究 303 的基线疾病特征汇总

特征	马立巴韦片 400mg 每日两次 N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
移植类型		
HSCT	93 (40)	48 (41)
SOT	142 (60)	69 (59)
肾脏	74 (52)	32 (46)
肺	40 (28)	22 (32)
心脏	14(10)	9(13)
其他（多发性、肝脏、胰腺、肠）	14(10)	6(9)
CMV DNA 水平		
低 (<9,100 IU/mL)	153 (65)	85 (73)
中等 (≥9,100 至 <91,000 IU/mL)	68 (29)	25 (21)
高 (≥91,000 IU/mL)	14(6)	7(6)
基线时确诊的症状性 CMV 感染		
否	214 (91)	109 (93)
是 ^a	21 (9)	8(7)
CMV 综合征（仅 SOT）	9(43)	7 (88)
组织侵袭性疾病	12 (57) ^a	1 (13)

CMV=巨细胞病毒，DNA=脱氧核糖核酸，HSCT=造血干细胞移植，IAT=研究者分配的抗 CMV 治疗，N=患者例数，SOT=实体器官移植

^a其中 1 例受试者同时患有 CMV 综合征和疾病，但仅计入 CMV 疾病

主要疗效终点

主要疗效终点为第 8 周结束时通过 COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV 检测评估确认的 CMV DNA 水平 <LLOQ（即 <137 IU/mL）。关键次要终点为第 8 周结束 CMV DNA 水平 < LLOQ 和 CMV 感染症状控制，并维持该治疗作用直至研究第 16 周。

对于主要终点，本品在统计学上优于 IAT（分别为 56%和 24%），如表 10 所示。

表 10：研究 303 中第 8 周时的主要疗效终点分析（随机集）

	马立巴韦片 400mg 每日两次 N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
主要终点：第 8 周确认的 CMV DNA 水平<LLOQ^a		
应答者	131 (56)	28 (24)
应答者比例的校正差异（95%CI） ^b	33 (23,43)	
p 值：调整 ^b	<0.001	

CI=置信区间；CMV=巨细胞病毒；IAT=研究者分配的抗 CMV 治疗；N=患者例数。

^a在第 8 周结束时确认的 CMV DNA 水平 < LLOQ（间隔至少 5 天的连续 2 份样本的 DNA

水平 < LLOQ[即 < 137 IU/mL]。

^b校正移植类型和基线血浆 CMV DNA 浓度后，使用 Cochran-Mantel-Haenszel 加权平均法计算比例的校正差异（马立巴韦-IAT）、相应的 95%CI 和 p 值。计算中仅包括同时具有两个分层因素的受试者。

未达到主要终点的原因总结见表 11。

表 11：主要疗效终点的失败分析

第 8 周结局	马立巴韦片 N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
应答者（确认的 DNA 水平） ^a	131 (56)	28 (24)
无应答者：	104 (44)	89 (76)
由于病毒学失败 ^b ：	80 (34)	42 (36)
• CMV DNA 从未 < LLOQ	48 (20)	35 (30)
• CMV DNA 突破	32 (14)	7(6)
由于药物/研究中止：	21 (9)	44 (38)
• 不良事件	8(3)	26 (22)
• 死亡	10(4)	3(3)
• 撤回知情同意	1(<1)	9(8)
• 其他原因 ^c	2(1)	6(5)
由于其他原因但仍留在研究中 ^d	3(1)	3(3)

CMV=巨细胞病毒，IAT=研究者分配的抗 CMV 治疗，MBV=maribavir。根据随机化集中的受试者人数计算百分比。

^a在第 8 周结束时确认的 CMV DNA 水平 < LLOQ（间隔至少 5 天的连续 2 份样本的 DNA 水平 < LLOQ[即< 137 IU/mL]）。

^bCMV DNA 突破=达到经确认的 CMV DNA 水平 < LLOQ，随后可检出。

^c其他原因=其他原因，不包括不良事件、死亡和缺乏疗效、撤回知情同意和不依从。

^d包括完成研究分配治疗且为无应答者的受试者。

本品在不同移植类型、年龄组以及基线时存在 CMV 综合征/疾病等情况下的治疗效果是一致的。然而，对于 CMV DNA 基线水平高（≥50,000 IU/mL）和无基因型耐药性的受试者，本品的疗效不显著（见表 12）。

表 12：研究 303 中按亚组列出的应答者

	马立巴韦片 400mg 每日两次 N=235		IAT N=117	
	n/N	%	n/N	%
移植类型				
SOT	79/142	56	18/69	26
HSCT	52/93	56	10/48	21
基线 CMV DNA 病毒载量				
低 (< 9,100 IU/mL)	95/153	62	21/85	25
中间 (≥9,100 至 < 91,000 IU/mL)	32/68	47	5/25	20
≥9,100 至 < 50,000 IU/mL	29/59	49	4/20	20

≥50,000 至 < 91,000 IU/mL	3/9	33	1/5	20
高 (≥91,000 IU/mL)	4/14	29	2/7	29
对其他抗 CMV 药物的基因型耐药				
是	76/121	63	14/69	20
否	42/96	44	11/34	32
基线时 CMV 综合征/疾病				
是	10/21	48	1/8	13
否	121/214	57	27/109	25
年龄组				
18-44 岁	28/55	51	8/32	25
45-64 岁	71/126	56	19/69	28
≥65 岁	32/54	59	1/16	6

次要终点

表 13 显示了次要终点的结果，即第 8 周达到 CMV DNA 水平 <LLOQ 和症状控制^a并维持至第 16 周。

表 13: 第 8 周时达到 CMV DNA 水平 <LLOQ 和 CMV 感染症状控制，并维持至第 16 周^a

	LIVTENCITY 400mg 每日两次 N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
应答者	44 (19)	12 (10)
应答者比例的校正差异 (95%CI) ^b	9 (2,17)	
p 值: 调整 ^b	0.013	

^aCMV 感染症状控制定义为基线时有症状患者的组织侵袭性疾病或 CMV 综合征缓解或改善，或基线时无症状患者无新症状

^b校正移植类型和基线血浆 CMV DNA 浓度后，使用 Cochran-Mantel-Haenszel 加权平均法计算比例的校正差异（马立巴韦-IAT）、相应的 95%CI 和 p 值。计算中仅包括同时具有两个分层因素的受试者。

随访期间病毒学复发：治疗期结束后，马立巴韦片组中 65/131 例（50%）和 IAT 组中 11/28 例（39%）达到 CMV DNA 水平 <LLOQ 的受试者在随访期间发生病毒学复发。马立巴韦片组中 58/65 例（89%）和 IAT 组中 11/11 例（100%）的大部分复发发生在研究药物停药后 4 周内；马立巴韦片组中 CMV DNA 水平 <LLOQ 后的中位复发时间为 15 天（范围 7，71），IAT 组为 15 天（范围 7，29）（见【注意事项】和【药理毒理】）。

新发症状性 CMV 感染：在整个研究期间，每个治疗组发生新发症状性 CMV 感染的受试者百分比相似（马立巴韦片 6%[14/235]；IAT 6%[7/113]）。

总死亡率：评估整个研究期间的全因死亡率。每个治疗组在试验期间死亡的

受试者百分比相似（马立巴韦片 11%[27/235]； IAT 11%[13/117]）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

马立巴韦是一种抗人 CMV 的抗病毒药物，其通过竞争性抑制人 CMV pUL97 酶的蛋白激酶活性从而抑制蛋白质磷酸化，发挥抗病毒活性。在一项生化试验中，马立巴韦抑制野生型 pUL97 蛋白激酶的 IC₅₀ 值为 0.003 μM。马立巴韦及其 5'-单磷酸盐和 5'-三磷酸盐衍生物在 100 μM 下，对人 CMV DNA 聚合酶介导的脱氧核苷三磷酸（dNTP）掺入无明显影响。在 100 μM 浓度下，马立巴韦及其 5'-三磷酸衍生物均不抑制 CMV DNA 聚合酶 δ，但 5'-单磷酸盐衍生物通过抑制聚合酶 δ 而将所有 4 种天然 dNTP 的掺入抑制约 55%。

抗病毒活性

在人肺成纤维细胞系(MRC-5)、人胚肾(HEK)细胞和人包皮成纤维(MRHF)细胞中进行的病毒产量减少试验、DNA 杂交试验和空斑减少试验中，马立巴韦可抑制人 CMV 复制。随着细胞系和试验终点的不同，EC₅₀ 值在 0.03~2.2 μM 范围内。还评估了在细胞培养物中马立巴韦对 CMV 临床分离株的抗病毒活性。在 DNA 杂交试验和空斑减少试验中，中位 EC₅₀ 值分别为 0.1 μM（n=10，范围 0.03~0.13 μM）和 0.28 μM（n=10，范围 0.12~0.56 μM）。在 4 种人 CMV 糖蛋白 B 基因型（gB1、gB2、gB3 和 gB4 分别为 n=2、1、4 和 1）中未见 EC₅₀ 值存在明显不同。

联合抗病毒活性

当马立巴韦与其他抗病毒化合物联合检测时，发现与更昔洛韦联合使用时，马立巴韦对其抗病毒活性有拮抗作用。西多福韦、膦甲酸、来特莫韦和雷帕霉素在其 EC₅₀ 值下与马立巴韦联合使用时，未见拮抗作用。马立巴韦所抑制的 pUL97 激酶活性是激活缙更昔洛韦/更昔洛韦所必需的。

病毒耐药性

在细胞培养试验中：

在细胞培养试验中选择马立巴韦耐药病毒株，并对其进行基因型和表型表征，已鉴定氨基酸置换导致对马立巴韦的敏感性降低。pUL97 中已鉴定的置换包

括 L337M、V353A、L397R、T409M 和 H411L/N/Y。这些置换导致敏感性降低 3.5 倍~>200 倍。在 pUL27 中还鉴定出其他氨基酸置换：R233S、W362R、W153R、L193F、A269T、V353E、L426F、E22stop、W362stop、218delC 和 301-311del，这些置换导致敏感性降低 1.7~4.8 倍。

在临床试验中：

在评价马立巴韦治疗 120 例对缬更昔洛韦/更昔洛韦表型耐药的造血干细胞移植（HSCT）或实体器官移植（SOT）受者的 II 期试验 202 中，对 34 对病毒学失败样本进行了 pUL97（氨基酸 270 至 482）和 pUL27（氨基酸 108 至 424）选择区域的 DNA 序列分析。有 25 例治疗中出现马立巴韦耐药的患者与以下置换有关，分别为 pUL97 F342Y（敏感性降低 4.5 倍）、T409M（降低 78 倍）、H411L/Y（降低 69 和 12 倍）和/或 C480F（降低 224 倍）。

在评价马立巴韦治疗对缬更昔洛韦/更昔洛韦表型耐药的患者的 III 期试验 303 中，对接受马立巴韦治疗的患者的 134 对序列进行了 pUL97 和 pUL27 整个编码区的 DNA 序列分析。在 58 例受试者（47 例受试者为治疗失败，11 例受试者为复发）中检测到治疗期间出现的 pUL97 置换 F342Y（4.5 倍）、T409M（78 倍）、H411L/N/Y（分别为 69 倍、9 倍和 12 倍）和/或 C480F（224 倍）。1 例在基线时 pUL27 L193F 置换的受试者（对马立巴韦的敏感性降低 2.6 倍）未达到主要终点。

交叉耐药

在细胞培养试验和临床试验中观察到马立巴韦和更昔洛韦/缬更昔洛韦之间存在交叉耐药。

缬更昔洛韦/更昔洛韦(vGCV/GCV)耐药相关 pUL97 置换 F342S/Y、K355del、V356G、D456N、V466G、C480R、P521L 和 Y617del 使对马立巴韦的敏感性降低 >4.5 倍。尚未评价其他更昔洛韦/缬更昔洛韦耐药通路对马立巴韦的交叉耐药。pUL54 DNA 聚合酶置换导致对更昔洛韦/缬更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸耐药，但仍对马立巴韦敏感。

pUL97 F342Y 和 C480F 置换是马立巴韦治疗期间出现的耐药相关置换，导致对更昔洛韦/缬更昔洛韦的敏感性降低 >1.5 倍，降低倍数与更昔洛韦/缬更昔洛韦表型耐药相关。尚未确定这些置换所致更昔洛韦/缬更昔洛韦交叉耐药的临床意义。马立巴韦耐药病毒株对西多福韦和膦甲酸仍然敏感。此外，尚无评价马立

巴韦耐药相关 pUL27 置换对更昔洛韦/缬更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸交叉耐药的报告。鉴于这些药物缺乏 pUL27 耐药相关置换，预期 pUL27 马立巴韦置换不会产生交叉耐药。

毒理研究

遗传毒性

马立巴韦 Ames 试验和大鼠体内骨髓微核试结果为阴性。在小鼠淋巴瘤试验中，马立巴韦在无代谢活化条件下结果为阳性，在有代谢活化条件下结果为不明确。

生殖毒性

在一项生育力和胚胎-胎仔发育联合试验中，雄性和雌性大鼠经口给予马立巴韦 100、200、400 mg/kg/天。雌性动物自交配前 15 天、整个交配期间至妊娠第 17 天连续给药，雄性动物自交配前 29 天至整个交配期间给药。尽管可见雄性大鼠精子直线运动速度下降[在马立巴韦暴露量低于人推荐剂量（RHD）下人体暴露量时]，但未见对雄性或雌性动物生育力的影响。在 ≥ 100 mg/kg/天剂量下（暴露量约为 RHD 下人体暴露量的一半），可见活胎数减少，早期吸收胎和着床后丢失增加。在 ≥ 200 mg/kg/天剂量下妊娠动物可见体重增量间歇性减少。剂量达 400 mg/kg/天（暴露量与 RHD 下人体暴露量相似），未见对胚胎-胎仔生长和发育的影响。

兔在妊娠第 8~20 天经口给予马立巴韦达 100 mg/kg/天（暴露量约为 RHD 下人体暴露量的一半），未见对胚胎-胎仔生长和发育的明显毒性。

在围产期毒性试验中，妊娠大鼠自妊娠第 7 天至产后第 21 天经口给予马立巴韦 50、150、400 mg/kg/天，可见子代发育延迟，包括 ≥ 150 mg/kg/天剂量下耳廓张开延迟，以及在 400 mg/kg/天剂量下与子代体重增长减少相关的睁眼和包皮分离延迟；在 ≥ 150 mg/kg/天剂量下，观察到分别由母体毒性和母体护理不良导致的胎仔存活率下降和窝丢失；在 50 mg/kg/天剂量（暴露量估计低于 RHD 下人体暴露量）下未见影响。各剂量下未见 F2 代的幼仔数量、雄性比例、活仔数量及出生后第 4 天存活率的影响。

致癌性

在小鼠和大鼠中进行了 2 年致癌性试验，经口给药剂量分别达 150 和 100 mg/kg/天。在大鼠中，马立巴韦在所试各剂量（暴露量低于 RHD 下人体暴露量）

下均未见致癌性。在小鼠中，仅在 150 mg/kg/天剂量组（暴露量低于 RHD 下人体暴露量）雄性小鼠中观察到多个组织的血管瘤、血管肉瘤和血管瘤/血管肉瘤并发的发生率增加，在雄性小鼠 ≤ 75 mg/kg/天剂量组和雌性小鼠各剂量组中均未见致癌性。

【贮藏】

密闭，不超过 30℃ 保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

白色方形高密度聚乙烯瓶、防儿童开启密封安全盖包装。28 片/瓶，1 瓶/盒；56 片/瓶，1 瓶/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JX20230139

【批准文号】

国药准字 HJ20230146

【上市许可持有人】

名称：Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

注册地址：95 Hayden Avenue, Lexington, MA 02421 United States of America

【生产企业】

企业名称：Catalent CTS, LLC

生产地址：10245 Hickman Mills Dr., Kansas City, MO 64137 United States of America

【包装厂】

名称：Takeda Ireland Limited

包装地址：Bray Business Park, Bray, Kilruddery, Co. Wicklow IRELAND

【境内联系人】

公司名称：武田（中国）国际贸易有限公司

联系地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第
36 层

邮编：200126

联系电话：400-069-0980

传真：021-68279998

网址：www.takeda.com.cn