

核准日期：2010年06月12日
修改日期：2012年11月13日
2015年08月11日
2015年11月27日
2022年09月21日

拉米夫定片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【警告】拉米夫定有导致乳酸性酸中毒的危险。中止使用拉米夫定可能导致HBV/HIV-1双重感染患者的乙型肝炎恶化。

单独或联合使用核苷类似物（包括拉米夫定和其它抗逆转录病毒药物）的过程中，有报告出现乳酸性酸中毒病例和伴脂肪变性的严重肝肿大病例（包括致死性病例）。一旦发生了提示乳酸性酸中毒的临床表现和实验室检查异常时，应中止治疗（见【注意事项】）。

在中止服用拉米夫定的HBV/HIV双重感染患者中，有出现急性严重乙型肝炎恶化的病例报道。HBV/HIV双重感染患者在停止服用拉米夫定后的至少几个月时间内，应从临床及实验室方面密切监测患者的肝功能。适当情况下，可以重新启动对乙型肝炎的治疗（见【注意事项】）。

与用于治疗慢性HBV感染的拉米夫定片相比，用于治疗HIV-1感染的拉米夫定片内含有更高剂量的拉米夫定。感染HIV-1患者应当仅接受适于治疗HIV感染的制剂（见【注意事项】）。

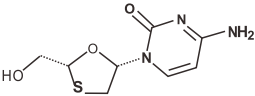
【药品名称】
通用名称：拉米夫定片
英文名称：Lamivudine Tablets
汉语拼音：Lamifuding Pian

【成份】
本品主要成份：拉米夫定
化学名称：(2R-顺式)-4-氨基-1-（2-羟甲基-1,3-氧硫杂环戊-5-基）-1H-嘧啶-2-酮

化学结构式：
分子式：C₈H₁₁N₃O₃S
分子量：229.26

【性状】 本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】
拉米夫定是一种核苷类似物，与其它抗逆转录病毒药物联合用于治疗人类免疫缺陷病毒（HIV-1）感染。本品仅适用于治疗HIV感染，不适用于HBV感染。



【规格】 0.15g
【用法用量】 口服

成人和16岁以上的青少年患者
对HIV-1感染的成人和16岁以上的青少年患者，与其它抗逆转录病毒药物联合使用时，推荐的口服剂量为300mg，分二次服用，每次150mg，或一次性服用300mg。如果拉米夫定用于治疗HIV/HBV双重感染患者，上述的给药剂量应作为适当的联合给药方案的一部分。

儿童患者
对于HIV感染的3岁到16岁的患儿，推荐剂量为每次4mg/kg体重，一日二次（每次最大剂量不超过150mg，每天二次），与其它抗逆转录病毒药物联合使用。
儿童患者的推荐剂量见表1。

体重（kg）	使用150mg片剂时的用量		每日总剂量
	上午剂量	下午剂量	
14-21	1/2片（75mg）	1/2片（75mg）	150mg
>21- <30	1/2片（75mg）	1片（150mg）	225 mg
≥30	1片（150mg）	1片（150mg）	300 mg

肾脏损伤患者
拉米夫定的剂量应根据肾功能进行调整。具体的剂量调整方法见表2。

肌酐清除率（mL/min）	拉米夫定的建议剂量
≥50	每次150mg，每日二次，或每次300mg，每日一次
30-49	每次150mg，每日一次
15-29	每日一剂，首剂150mg，以后每剂100mg
5-14	每日一剂，首剂150mg，以后每剂50mg
<5	每日一剂，首剂50mg，以后每剂25mg

在常规（4h）血液透析和腹膜透析后，不需要额外加服拉米夫定。
对于肾脏损伤的患儿，虽然尚无充分的数据来建议进行特殊的剂量调整，但仍需考虑降低给药剂量和/或延长给药时间间隔。

【不良反应】
1 临床试验经验
下列不良反应已在说明书的其他项下进行了更为详细的讨论：
• 乳酸性酸中毒和伴有脂肪变性的严重肝肿大。
• 乙型肝炎的严重急性恶化
• HIV-1/HCV双重感染患者的肝失代偿。
• 胰腺炎。
由于临床试验是在宽泛的、不同条件下进行的，因此，一种药物在临床试验中的不良反应发生率不能与另一种药物临床试验中的不良反应发生率直接进行比较，也不可能反映药物在实际应用中的不良反应发生率。

成人患者—HIV临床试验经验
成人患者接受拉米夫定的安全性主要基于7项临床试验的3568名HIV感染患者的资料。最常见的不良反应是头痛、恶心、身体不适、疲乏、鼻的体征和症状、腹泻和咳嗽。
表3是接受拉米夫定150mg 每日二次和RETROVIR®200mg每日三次共治疗24周的发生率≥5%的不良反

表3 在接受拉米夫定150mg 每日二次和RETROVIR®200mg每日三次共治疗24周的发生率≥5%的不良反

不良反应	拉米夫定 150mg 每日二次+ RETROVIR (n=251)	RETROVIR® (n=230)
全身		
头痛	35%	27%
不适和疲乏	27%	23%
发热或寒战	10%	12%
消化道		
恶心	33%	29%
腹泻	18%	22%
恶心和呕吐	13%	12%
食欲不振/食欲减退	9%	7%
腹部疼痛	6%	3%
消化不良	5%	5%
神经系统		
神经病	12%	10%
睡眠障碍或紊乱	11%	7%
头痛	10%	4%
倦怠	9%	4%
呼吸道		
鼻部症状和体征	20%	11%
咳嗽	18%	13%
皮肤		
皮疹	9%	6%
骨骼肌		
肌肉骨骼痛	12%	10%
肌痛	8%	6%
关节痛	5%	5%

*齐多夫定单药治疗或齐多夫定与扎西他滨联合治疗
胰腺炎：在NUCA3001、NUCB3001、NUCA3002、NUCB3002和NUCB3007四项临床对照试验中，接受拉米夫定治疗的2613名成人患者中有9例发生胰腺炎，占0.3%。
拉米夫定300mg 每日一次：接受拉米夫定300mg每日一次或拉米夫定 150mg 每日二次（EPV20001和EPV40001研究的三药联合治疗方案）持续用药48周的患者报告的临床不良反应的类型和发生率是相似的。治疗期间检测到的部分异常实验数据总结见表4。

表4 在四项24周的替代终点研究(NUCA3001、NUCA3002、NUCB3001和 NUCB3002)和一项临床终点研究(NUCB3007)中成人患者的3-4级实验室异常的发生率

实验室检查 (阈值)	24周替代终点研究*		临床终点研究*	
	拉米夫定+RETROVIR	RETROVIR**	拉米夫定+现有疗法	安慰剂+现有疗法***
中性粒细胞绝对计数（<750/mm ³ ）	7.2%	5.4%	15%	13%
血色素（<8.0g/dL）	2.9%	1.8%	2.2%	3.4%
血小板（<50000/mm ³ ）	0.4%	1.3%	2.8%	3.8%
ALT(>5.0×ULN)	3.7%	3.6%	3.8%	1.9%
AST(>5.0×ULN)	1.7%	1.8%	4.0%	2.1%
胆红素(>2.5×ULN)	0.8%	0.4%	ND	ND
淀粉酶(>2.0×ULN)	4.2%	1.5%	2.2%	1.1%

*研究中期为12个月
**齐多夫定单药治疗或齐多夫定与扎西他滨联合治疗
***现有疗法是齐多夫定和齐多夫定加去羟肌苷，或者是齐多夫定结合扎西他滨
ULN= 正常值上限
ND= 未做
在三药联合治疗的EPV20001和EPV40001临床试验中，接受拉米夫定 300mg 每日一次或拉米夫定 150mg 每日二次，连续48周，患者报告的实验室异常发生率是相似的。
儿童患者—HIV临床试验：在三项临床试验的638例3岁到18岁的儿童患者中对拉米夫定（EPIVIR）口服液进行了研究。
表5是在接受拉米夫定（EPIVIR）4mg/kg 每日二次+RETROVIR 160mg/m²的首次治疗（以前的抗逆转录病毒药物治疗≤56天）的患儿中，发生率≥5%的临床不良反应和体检结果。

表5 ACTG300研究中患儿的临床不良反应和体检结果（发生率≥5%）

不良反应	拉米夫定（EPIVIR）+ RETROVIR (n=236)	去羟肌苷 (n=235)
全身		
发热	25%	32%
消化系统		
肝肿大	11%	11%
恶心或呕吐	8%	7%
腹泻	8%	6%
口腔炎	6%	12%
脾肿大	5%	8%
呼吸系统		
咳嗽	15%	18%
呼吸音异常/哮喘	7%	9%
耳、鼻、喉		
耳症状*	7%	6%
流涕或鼻充血	8%	11%
其他		
皮疹	12%	14%
淋巴结病	9%	11%

*包括耳朵痛、出汗、红斑、肿胀

胰腺炎：接受过抗逆转录病毒核苷类似物治疗的患儿在接受拉米夫定单药或拉米夫定与其它抗逆转录病毒药物的联合治疗时，出现了胰腺炎病例，并有一些死亡的病例。在一项开放、剂量递增的研究中(NUCA2002)，有14名(14%)患儿在接受拉米夫定（EPIVIR）单药治疗过程中发生了胰腺炎，其中3名患儿死于胰腺炎并发病。在另一项开放、剂量递增的研究中(NUCA2005)，有12名患儿(18%)发生了胰腺炎。ACTG300研究中，在随机分配到接受拉米夫定（EPIVIR）+ RETROVIR治疗的236名患儿中没有发现胰腺炎病例。在停止去羟肌苷单药治疗后接受拉米夫定（EPIVIR）+ RETROVIR和利托那韦联合治疗的患儿中，有1例患儿发生胰腺炎。
皮肤感觉异常和外周神经病：在NUCA2002、NUCA2005 和 ACTG300 研究中分别报告有 15 名(15%)、6 名(9%)和12名(<1%)患儿出现皮肤感觉异常和外周神经病。
首次治疗（抗逆转录病毒药物治疗≤56天）的患儿中，部分异常实验室数据列于表6。

表6 ACTG300研究中3-4级实验室异常在患儿中的发生率

实验室检查	拉米夫定（EPIVIR）+RETROVIR	去羟肌苷(n=235)
绝对中性粒细胞计数（<400/mm ³ ）	8%	3%
血红蛋白（<7g/dL）	4%	2%
血小板（<50000/mm ³ ）	1%	3%
ALT(>10×ULN)	1%	3%
AST(>10×ULN)	2%	4%
脂肪酶(>2.5×ULN)	3%	3%
总淀粉酶(>2.5×ULN)	3%	3%

ULN= 正常值上限

新生儿—HIV临床试验：有限的短期用药的安全性资料是来自在南非进行的二项小规模无对照的临床试验。这两项临床试验中新生儿在出生后接受一周拉米夫定（同时使用或不使用齐多夫定）治疗，其母亲的治疗开始于孕38周或36周。报告的不良反应包括肝功能能水平升高、贫血、腹泻、电解质紊乱、低血糖、黄疸、肝肿大、皮疹、呼吸道感染、败血症；3例新生儿死亡（1例死于胆肠炎性坏死和中毒、1例死于脱水、1例原因不明）、报告2例其他非特异性胃肠道类或腹泻，1例例性惊厥；另1例出现短暂性衰竭性脱水。由于没有对照组故不能进行评估，但可以推断在用含拉米夫定的治疗方案时，围产期暴露拉米夫定的婴儿比儿童或成人患者更容易出现药物不良反应。子宫内和婴儿长期暴露拉米夫定的影响尚不清楚。

2 上市后不良反应
除了临床试验中观察到的不良反应，以下不良反应来自于本品的上市后报告。由于这些不良反应的报告是自愿的，无法统计人群的大小，因此不能计算发生率。以下的不良反应是根据其严重程度、报告率和潜在危险综合分析选择纳入的。
全身：体重重新分布。
血液与淋巴：贫血（包括治疗中纯红细胞再障和重度贫血的进展）。
肝和胆管：乳酸血症，脂肪肝，停药后乙肝恶化。
过敏：过敏反应，荨麻疹。
骨骼肌肉：肌肉无力，CPK升高，横纹肌溶解。
皮肤：脱发，多形性红斑。

【注意事项】1 乳酸性酸中毒/伴脂肪变性的严重肝肿大
在单独或联合使用核苷类似物（包括拉米夫定和其它抗逆转录病毒药物）的患者中，有报告出现乳酸性酸中毒病例和伴脂肪变性的严重肝肿大病例（包括致死性病例）。多数出现在女性患者中，肥胖和长期核苷类似物的治疗可能是诱发危险因素。对于有已知肝病危险因子的病人，给予拉米夫定治疗时应特别注意。然而，在没有风险因子的病人中，也有类似病例的报道。一旦临床表现和实验室检查结果提示病人有乳酸性酸中毒或明显的肝毒性症状(包括转氨酶无明显升高的肝肿大和脂肪变性)时，应立即停止拉米夫定的治疗。

2 HIV-1/HBV双重感染患者
肝炎治疗后恶化：在以拉米夫定治疗非HIV-1感染病人的慢性乙型肝炎的临床试验中，在停止拉米夫定治疗后已经出现有肝炎恶化的临床和实验室证据。除了HBV-DNA重新出现之外，主要以血清ALT水平升高来判断肝炎恶化。尽管大多数病例似乎是有限性的，但已有一些死亡病例的报道。在市上的应用中，也发现在HIV/HBV双重感染的患者中，当HIV的治疗方案由含拉米夫定大剂量为不含拉米夫定的方案后，出现了类似的情况。尚不清楚是否与停用拉米夫定有关。患者在停止拉米夫定治疗后至少数月内，必须通过临床观察和实验室检查密切监测。尚无充分的证据来确定重新启动拉米夫定治疗是否能改变治疗后肝炎恶化的进程。
含拉米夫定产品之间的重要差异：本品的拉米夫定含量大于治疗慢性乙型肝炎的100mg规格片剂。后者的剂量片剂用于治疗HIV/HBV双重感染的患者。拉米夫定治疗HIV/HBV双重感染患者慢性乙型肝炎的安全性尚有待性尚未确定。当用100mg规格片剂治疗尚未被确诊或未治疗的HIV感染患者的慢性乙型肝炎时，低治疗剂量和不当的单一治疗可能会导致HIV耐药性的迅速出现，如果决定以拉米夫定治疗HIV/HBV双重感染

染患者，本品和COMBIVIR®(拉米夫定/齐多夫定)片、EPZICOM®(硫酸阿巴卡韦和拉米夫定)片或（硫酸阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定）片都应该作为合适的联合用药方案中的一部分。

耐拉米夫定的HBV的出现：在接受含拉米夫定治疗非HIV感染患者的慢性乙型肝炎时，已经检测出对拉米夫定耐药的HBV病毒株，并伴有疗效减低。在接受含拉米夫定的抗逆转录病毒药物治疗方案的HIV-1/HBV双重感染患者中，也有耐拉米夫定的HBV变异株产生的报告。

3 与其它含拉米夫定和恩曲他滨的药物联合使用

本品不应与其它含有拉米夫定的产品联合使用，包括COMBIVIR®(拉米夫定/齐多夫定)片、EPZICOM®(硫酸阿巴卡韦和拉米夫定)片或(硫酸阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定)片；或含有恩曲他滨的产品，包括ATRIPRA®(依非韦仑、恩曲他滨和替诺福韦)、EMTRIVA®(恩曲他滨)或TRUVADA®(恩曲他滨和替诺福韦)。

4 与干扰素和利巴韦林为主的治疗方案联合使用

体外研究表明，利巴韦林可以降低拉米夫定等嘧啶核苷类似物的磷酸化。尽管在对HIV/HCV双重感染病人进行利巴韦林与拉米夫定联合给药时并没有发现代偿和药效相互作用的证据，但在接受抗逆转录病毒药物和干扰素α（有或无利巴韦林）联合治疗的HIV/HCV双重感染病人中，有肝失代偿（甚至死亡）的病例出现。对于接受干扰素α（有或无利巴韦林）和拉米夫定联合治疗的病人，应密切监测治疗相关的毒性，尤其对肝失代偿的早期检测。从医学角度而言，停止使用拉米夫定是合适的措施。如果观察到临床毒性恶化，包括肝酶失代偿（如Childs Pugh-6），应当考虑降低剂量或停止使用干扰素α和/或利巴韦林。

5 贮藏

对于使用过抗逆转录病毒药物、有肺炎囊胞史或具有其他肺炎囊重大风险因素的患儿，应当慎用本品。当出现肺炎囊的临床体征症状或实验室指标异常时，应立即停用本品。

6 免疫接种综合信息

在接受抗逆转录病毒药物（包括拉米夫定）联合治疗的患者中，有发生免疫重建综合征的病例报道。在联合治疗的早期阶段，患者的免疫系统会出现对非活性的或残留的机会性感染原（例如，鸟分枝杆菌、巨细胞病毒、卡氏肺囊肺炎、结核）产生免疫应答，对此需要进一步的评估和治疗。

7 脂肪重新分布

脂肪重新分布和积累包括向心性肥胖、颈背性肥胖（水牛背）、外周消瘦、面部消瘦、乳房增大、类库兴综合征，在给予抗逆转录病毒治疗中均有发现。其机理和长期后果尚不明确。因果关系尚未确定。

【孕妇及哺乳期妇女用药】孕妇

妊娠安全性分级为C级。没有对在孕妇中进行合适和良好对照的临床研究。大鼠和家兔生殖毒性研究未见致畸性。在接受与入暴露量相似的兔中，早期胚胎死亡率增加。孕妇必须在对胎儿的潜在益处大于潜在风险时方能使用。

南非进行的一项临床研究在孕妇中进行了拉米夫代动力学研究。研究分析了16名孕早期36周妇女服用拉米夫定150mg—112次（同服齐多夫定）、10名孕早期38周妇女给予拉米夫定150mg—112次（同服齐多夫定）、10名孕早期38周妇女给予拉米夫定300mg—112次（不用其他抗逆转录病毒药物）。拉米夫定的药代动力学参数与未妊娠的成年患者和产后妇女相似。拉米夫定在母体、新生儿和脐带血清中的浓度基本一致。在一个亚组中，在胎膜破裂破裂前的孕中拉米夫定的浓度是母体血清浓度的2倍多，分别为1.2-2.5mg/ml（150mg—112次）和1.2-1.5.2mg/ml（300mg—112次）。尚不清楚拉米夫定与某些不良风险是否与其他HIV感染患者不同。

大鼠和家兔生殖毒性试验的口服剂量分别为成人剂量的130倍和60倍，没有发现与拉米夫定相关的致畸性。家兔剂量在与入暴露量相似时，出现早期胚胎死亡率增加，但大鼠在使用入暴露量35倍剂量时也没有出现此现象。在动物实验结果，拉米夫定可以通过胎盘转运到胎儿。

哺乳妇女

HIV感染母亲不要哺乳婴儿，以避免婴儿感染HIV病毒。因为哺乳婴儿可能出现严重不良反应和HIV感染，所以母亲在服用本品时不应哺乳。

拉米夫定可以分泌到乳。来自接受拉米夫定单药治疗（300mg—112次）或联合治疗（拉米夫定150mg—112次+齐多夫定300mg—112次）的20名母亲的乳汁样本中检测到拉米夫定的浓度。

【儿童用药】拉米夫定一日二次与其它抗逆转录病毒药物同时使用，可用于3月龄及以上患儿。

【老年用药】拉米夫定（EPVIR）临床研究中没有足够数量的65岁和以上的老年患者，因此不能证明他们与年轻人有不同的反应。通常来说，老年患者的剂量选择应谨慎，因为老年人的肝肾和心血管功能都不如年轻人。老年患者可能患有其他疾病或正在使用其他药物。尤其是由于拉米夫定主要从肾分泌，而老年人肾功能往往减退，所以应该对肾功能进行监测，并依此调整剂量。

【药物相互作用】拉米夫定主要通过主动分泌经肾从尿中排除。与其他药物同时使用时应考虑相互作用的可能性，尤其是其他药物的主要排泄途径也是通过肾主动分泌（例如甲氧苄啶）时。尚无与拉米夫定肾清除机制相似的药物相互作用的有关资料。

1 干扰素和利巴韦林治疗方案

虽然尚无证据显示HIV-1/HCV双重感染病人同时使用利巴韦林和拉米夫定时有药代和药效的相互作用，但接受抗逆转录病毒药物和干扰素（有或无利巴韦林）联合治疗的HIV/HCV双重感染病人中有发生肝酶失代偿（有些是致命的）的报告。

2 抗结核药

拉米夫定和利西他滨能互相抑制细胞内磷酸化，因此不推荐拉米夫定与利西他滨合用。

3 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑（TMP/SMZ）

不推荐调整剂量。尚无有关高剂量化TMP/SMZ（例如治疗PCP时）对拉米夫定药代影响的资料。

4 与拉米夫定合用未观察到相互作用的药物

一项药物相互作用的研究结果显示拉米夫定和齐多夫定没有临床明显的相互作用。

【药物过量】

目前，尚无针对拉米夫定的解毒剂。曾报道一名成人服用76克拉米夫定，但没有临床体征或症状，血液学检查正常。在AECT3研究中有例患儿药物过量，一例是有过一次拉米夫定的剂量为7mg/kg，另一例的剂量是5mg/kg，—112次，共服用30天。上述二例患儿均无临床体征或症状。由于4h时的血液透析，连续不卧床的腹膜透析和自动化腹膜透析清除的拉米夫定量可以忽略，因此拉米夫定过量时，持续血液透析的临床益处还不明确。如果发生药物过量，应当密切观察病人，必要时可以采取标准的支持治疗。

【药理毒理】拉米夫定是一种抗病毒药物。

作用机理

细胞生理：拉米夫定在细胞内代谢为有活性的5'-三磷酸盐，即拉米夫定三磷酸盐（3TC-TP）。其主要作用机理是拉米夫定三磷酸盐可作为核苷类似物掺入病毒的DNA，导致DNA链合成中止。从而抑制HIV逆转录酶。拉米夫定三磷酸盐是哺乳动物α，β，γ-DNA聚合酶的弱抑制剂。

抗病毒作用：在一定数量细胞株（包括单核细胞和新鲜人外周淋巴细胞）上采用标准易感测定法评价拉米夫定抗HIV病毒活性，EC₅₀为0.003-15.μM（1μM=0.23μg/mL）。对于无耐药相关氨基酸替代的初期治疗患者分离的HIV病毒，平均EC₅₀分别为0.429μM（Vicro分析的COLA40263研究的92份基线样本）和2.35μM（Monogram Biosciences报告的ESS30009研究的135份基线样本），EC₅₀范围分别为0.222-2.007μM和1.137-3.68μM。在外周血单核细胞上，拉米夫定对不同HIV进化株（A—G）的EC₅₀范围为0.001-0.12μM，对HIV-2分离株的EC₅₀范围为0.003-0.120μM。在MT-4细胞上，利巴韦林50μM能使拉米夫定的抗HIV活性降低5.5倍。在HIV感染的MT-4细胞中，与齐多夫定以不同比例组合的拉米夫定显示具有抗逆转录病毒活性协同作用。

耐药性：已在细胞培养中分离出耐拉米夫定的HIV变异株。基因型分析表明由于HIV逆转录酶的密码子184由编码鸟氨酸变成缬氨酸或缬氨酸或缬氨酸（M184V/I），导致特殊的氨基酸取代，从而产生了耐药性。

已从患者分离出同时耐拉米夫定和齐多夫定的HIV病毒株。在临床对照试验中监测临床分离株对拉米夫定和齐多夫定的敏感性。在接受拉米夫定单药治疗或接受拉米夫定和齐多夫定联合治疗的大多数患者中分离的HIV病毒株能在12周内产生表型和基因型耐药。有些在基线时对齐多夫定耐药的患者，经12周的拉米夫定和齐多夫定联合治疗后，可以恢复对齐多夫定的表型敏感性。拉米夫定和齐多夫定的联合治疗也延缓了耐齐多夫定变异株的出现。

耐拉米夫定的HBV分离株是在病毒逆转录酶催化区YMDD发生了取代（rtM204V/I）。该取代常伴有其他取代，后者能增强病毒耐拉米夫定程度或作为代偿突变以恢复复制能力。其他的耐拉米夫定的HBV分离株包括rtV173L和rtL180M。在其他耐拉米夫定HBV中检测到的取代还有180T和rtA181T。在对同时感染乙型肝炎的HIV-1感染患者接受含拉米夫定的治疗方案时，出现类似HIV变异株。

交叉耐药性：耐拉米夫定HIV突变株对去羟肌苷（DDI）和利西他滨（DDC）有交叉耐药性。在接受齐多夫定+去羟肌苷+利西他滨治疗的一些病人中，分离出对多种逆转录抑制剂（包括拉米夫定）耐药的病毒株。

病毒学无效的患者在治疗中分离的HIV-1病毒株的基因型和表型分析：EPV20001研究：EPV20001试验中人选的544名病人中有33名（10％）已确定治疗48周时病毒学无效（血浆HIV RNA水平≥400个拷贝/mL）。28名男性和25名女性分别被随机分配到拉米夫定每日一次和每天二次组内。每日一次组和每日一次组的中位血浆HIV RNA水平基线值分别为4.9log₁₀拷贝/mL和4.6log₁₀拷贝/mL。

每日一次组有22名患者被确认为病毒学无效，他们在治疗期间分离的病毒株的基因型分析表明：无一例病人（0/22）的分离株存在治疗出现的与齐多夫定耐药相关的氨基酸取代（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、或者K219Q/E），10例病人（10/22）的分离株存在治疗出现的与依非韦林耐药相关的氨基酸取代（L100I、K101E、K103N、Y108I、或Y181C），8例患者（8/22）的分离株存在治疗出现的与拉米夫定耐药相关的氨基酸取代（M184I或M184V）。

每日一次组中对治疗期间从22名病人分离的病毒株的基因型分析表明：1例病人（1/22）患者的分离株存在治疗出现的耐齐多夫定的取代，7例（7/22）患者的分离株存在治疗出现的耐依非韦仑的取代，5例（5/22）患者的分离株存在治疗出现的耐拉米夫定取代。

对每日一次组13例病人的治疗期间HIV分离株的基线匹配的结果分析表明：12例患者的病毒分离株对齐多夫定敏感，8例的分离株对依非韦林敏感性降低25-295倍，7例的分离株对拉米夫定敏感性降低585-299倍。

对每日二次组13例病人的治疗期间HIV分离株的基线匹配的结果分析表明：13例患者的病毒分离株对齐多夫定敏感，3例的分离株对依非韦林敏感性降低21-342倍，4例的分离株对拉米夫定敏感性降低29-159倍。

EPV40001研究：50名患者接受齐多夫定300mg每日二次+阿巴卡韦300mg每日二次+拉米夫定300mg每日一次，另外50例患者接受齐多夫定300mg+阿巴卡韦300mg+拉米夫定150mg（均为每日二次给药）。两组患者基线时的中位血浆HIV RNA水平分别为4.79log₁₀拷贝/mL和4.836log₁₀拷贝/mL。拉米夫定每日一次组的14例和拉米夫定每日二次组的9例患者都被证实为病毒学无效。

对拉米夫定每日一次组9例患者在治疗中分离的HIV进行的基因型分析表明：6例患者分离株中仅有一个耐阿巴卡韦或拉米夫定相关的取代（M184V）。对拉米夫定每日一次组6例患者在治疗中分离的病毒株的基因型分析表明：有2例仅存在M184V取代，2例患者分离株同时含有M184V取代和耐齐多夫定相关的氨基酸取代。

对拉米夫定每日一次组6例患者在治疗中分离的HIV的表型分析的结果表明：4例的HIV分离株对拉米夫定的敏感性降低32-53倍，6例患者的分离株对齐多夫定敏感。

对拉米夫定每日二次组4例患者在治疗中分离的HIV的表型分析的结果表明：1例的HIV分离株对拉米夫定敏感性降低45倍，并对齐多夫定的敏感性降低4.5倍。

感染、感染发生和生育能力损害

长期临床试验中，当小鼠和大鼠的剂量为临床治疗HIV-1感染剂量的10倍（小鼠）和58倍（大鼠）时，未发现药物潜在的致癌毒性。拉米夫定在微生物突变的筛选中没有活性。在体外细胞转化试验中也没有活性，但在采用培养的人淋巴瘤细胞的遗传学检测和小鼠淋巴瘤细胞分析中表现出弱的体外致突变活性。然而，在大鼠口服给药剂量高达2000mg/kg（血液浓度为入治疗HIV-1感染的血液浓度的35-45倍），未发现明显的遗传

毒性。在一项生殖毒性试验中，大鼠的剂量为4000mg/kg（血液浓度达到入血液浓度的47-70倍）时，未见对仔代存活、生长和发育到断乳有任何影响。

生殖毒性研究

生殖毒性试验中大鼠和家兔的口服剂量分别为4000mg/kg/日和1000mg/kg/日（血浆药物浓度是HIV感染成人患者治疗血液浓度的35倍），未发现与拉米夫定有关的致畸作用。家兔在暴露量与成人相似时，出现胚胎早期死亡；但大鼠在暴露量为成人35倍时也没有发生此现象。在孕大鼠和孕家兔的试验中发现拉米夫定可通过胎盘进入胎仔。

【药代动力学】

成人药代动力学：已在HIV感染无症状的成人患者中进行了单次静脉注射（IV）（剂量为0.25-8mg/kg）以及单次和多次（每日二次）口服0.25-10mg/kg的拉米夫代动力学研究。还在HBV感染患者中进行了单次和多次口服（剂量为5-600mg/日）拉米夫定的药代动力学研究。

在一项60名健康志愿者参加的交叉研究中评估了拉米夫定（EPIVIR）300mg/片每日一次共7天与拉米夫定（EPIVIR）150mg/片/每日二次共7天的稳态药代动力学的特性。结果表明，两者的血浆AUC₀₋₂₄，ss相似，但是与150mg/片—一日二次给药方案相比，300mg/片的C_{max}，ss升高了66％，而谷浓度降低了53％。两种方案的外周血单核细胞内拉米夫定三磷酸盐的AUC₀₋₂₄，ss和C_{max}，ss相似；然而，300mg/片每日一次的谷浓度比150mg/片每日二次的浓度低。细胞内拉米夫定三磷酸盐浓度对拉米夫定血浆谷浓度的个体差异性较大，尚不清楚血浆拉米夫定浓度和细胞内拉米夫定三磷酸盐浓度之间差异的临床意义。

吸收和生物利用度：HIV感染患者服用拉米夫天后迅速吸收。在12名成人患者中，150mg片剂的绝对生物利用度为86％±16％（均值±SD）。9名HIV感染的人口服剂量2mg/kg每日2次后，拉米夫定血清浓度为1.5±0.5mg/mL。当剂量在0.25-10mg/kg范围内，药时曲线下面积（AUC）与拉米夫定的剂量成正比关系。肾功能正常、无症状的HIV阴性成人口服剂量2mg/kg每日二次，连续15天的拉米夫定的蓄积率为1.50。

食物对口服吸收的影响：在12名无症状的HIV感染的人中开展了一项研究，观察空腹状态和进食（食物组成是：1000千卡热量、75克脂肪、34克蛋白质、72克碳水化合物）后口服拉米夫定25mg后的吸收情况。与空腹服用相比，进食后服用拉米夫定的吸收速率慢，进食后和空腹的T_{max}分别为3.2±1.3小时和0.9±0.3小时。进食后的最大血浆浓度比空腹服用低40％±23％。但二者的AUC无明显区别。因此，拉米夫定片和口服液在进食前后均可服用。

分布：20名患者静注拉米夫定后的表观分布容积为1.3 ± 0.4L/kg。显示拉米夫定分布于血管外的组织。分布容积与剂量和体重无关。

拉米夫定的人血浆蛋白结合率较低（小于36％）。体外研究表明，浓度在0.1-100μg/ml时，拉米夫定与红细胞的结合率为53- 57％，且和浓度无关。**代谢：**代谢是拉米夫定清除的次要途径，唯一已知的拉米夫定在人体中的代谢物是反式亚酰胺代谢物。6名HIV感染成人单次口服拉米夫定后12小时内有5.2％±1.4％的剂量是以反式亚酰胺代谢物从尿液中排出，血清单未测出该代谢物浓度。

排泄：大部分拉米夫定是通过有机阳离子的主动分泌方式以原形从尿液排除的。9名健康受试者单次口服拉米夫定300mg后，肾清除率为199.7±56.9ml/min（均值±SD）。20名HIV感染患者静注剂量拉米夫定后，肾清除率为280.4 ± 75.2ml/min（均值±SD），占拉米夫定总清除率的71％±16％（均值±SD）。在HIV感染患者、HBV感染患者或健康受试者参加的大多数单剂量研究中，给药后24小时内采集血清样本，观察到的平均清除半衰期为5-7小时。HIV-1感染患者的总清除率为398.5 ± 69.1 ml/min（均值±SD）。口服剂量是在0.25-10mg/kg范围时，口服清除率和清除半衰期与剂量与体重无关。

特殊人群

肾脏损害：对一组肾脏损害HIV-1感染的成年患者进行了拉米夫定的药物代谢动力学研究，结果如表7。

表7 三组肾功能不同的成年患者单剂口服拉米夫定300mg后药动力学参数

参 数	肌酐清除率标准 (受试者数据)		
	≥60 mL/min (n = 6)	10-30 mL/min (n = 4)	<10 mL/min (n = 6)
肌酐清除率 (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2
C _{max} (mg/min)	2.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8	5.8 ± 1.2
AUC _{0∞} (mcg · hr/ml)	11.0 ± 1.7	48.0 ± 19	157 ± 74
Cl/F(mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

当肾功能（肌酐清除率）下降时，药时曲线下面积、峰浓度和半衰期增加。表观总口服清除率（CL/F）也随肌酐清除率减低而下降。肾功能对T_{max}没有明显影响。根据以上结论，建议对肾脏损害患者调整拉米夫定剂量。

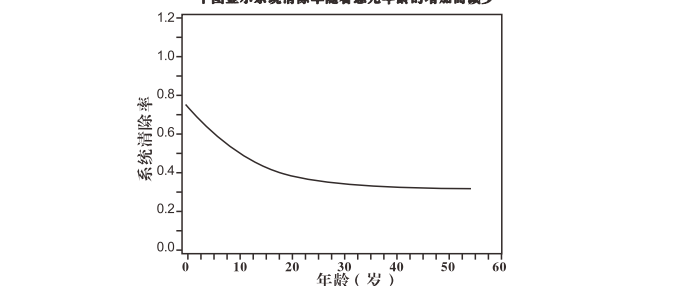
基于一项肾功能损害和其他均健康的受试者的研究，血液透析使拉米夫定清除率从64ml/min增至88ml/min；然而，血液透析时间（4h）对拉米夫定单剂给药后的暴露量没有显著影响。持续性不卧床腹膜透析和自动化腹膜透析对拉米夫定清除率的影响可以忽略不计。因此，根据肌酐清除率调整剂量后仍需在常规血透或腹膜透析后再进行剂量调整。

基于一项肾功能损害和其他均健康的受试者的研究，血液透析使拉米夫定清除率从64ml/min增至88ml/min；然而，血液透析时间（4h）对拉米夫定单剂给药后的暴露量没有显著影响。持续性不卧床腹膜透析和自动化腹膜透析对拉米夫定清除率的影响可以忽略不计。因此，根据肌酐清除率调整剂量后仍需在常规血透或腹膜透析后再进行剂量调整。

尚不清楚儿童患者的肾功能损害对拉米夫代药动力学的影响。拉米夫定的药代动力学参数并未因肾功能损伤而改变；因此，对于肾功能受损的病人不需要调整拉米夫定剂量。拉米夫定在失代偿性肝病患者中的安全性和有效性尚未确立。

儿科患者：在NUCA2002研究中，测定一个亚组的57名HIV-1感染患儿（年龄4.8个月-16岁，体重范围5-66kg）口服和静脉注射1、2、4、8、12和20mg/kg/day后拉米夫定的药代动力学特性。9名婴儿和儿童（5月龄-12岁）接受4mg/kg/每天二次（推荐儿科剂量）口服治疗后，绝对生物利用度是66％±26％（均值±SD），而成人是86％±16％。尚不清楚在婴儿和儿童中拉米夫定绝对生物利用度减低的机制。

下图显示系统清除率随着患儿年龄的增加而减少



11例4月龄-14岁的患儿口服拉米夫定4mg/kg每日二次，C_{max}为1.1±0.6μg/mL，半衰期为2.0±0.6h（血样采集点相似的人的半衰期为3.7±1h）。每日接受8mg/kg患儿与每日接受4mg/kg成人患者的药物暴露程度（平均AUC）相似。

在38名患儿中评估了多次口服拉米夫定后在脑脊液（CSF）中的分布情况。于服药后2-4小时内采集脑脊液。每日口服8mg/kg的8名患儿的CSF中拉米夫定的浓度是同时时间点血清拉米夫定浓度的5.6%-30.9%（均值±SD为14.2%±7.9%），CSF中药物浓度范围是0.04-0.3μg/mL。

在南非进行的两项研究中，从服用拉米夫定（和齐多夫定）的36名1周龄婴儿中获得了有限的、无对照的药代动力学和安全性能数据。在这些研究中，1周龄新生儿的拉米夫定清除率比以前研究中的患儿（>3月龄）的清除率明显减少。尚无足够资料说明新生儿期和>3月龄期间清除率变化的时间（见不良反应6.1）。

老年患者：尚未对65岁以上患者进行服用拉米夫定后的药代动力学研究。

性别：拉米夫定药代动力学无明显的性别差异。

种族：拉米夫代药代动力学无明显的种族差异。

药物相互作用：

干扰素α：对19位健康男性受试者的研究表明，拉米夫定和干扰素α之间没有明显的药代相互作用。

利巴韦林：体外试验数据显示，利巴韦林能降低拉米夫定、司他夫定和齐多夫定的磷酸化。但是，当利巴韦林与拉米夫定（n=18）、司他夫定（n=10）和齐多夫定（n=6）联合治疗HIV/HCV双重感染患者时，未发现药代（如血药浓度或细胞内三磷酸盐活性代谢物浓度）或药效（抑制HIV/HCV的作用消失）的相互作用。

TMP/SMZ：在一项中心、开放、随机、交叉的临床试验中，14名HIV阳性患者同时服用TMP/SMZ和拉米夫定。每例患者先服用单剂拉米夫定300mg和TMP 160mg/SMZ800mg（每日一次，连续5天），交叉后，在服用第五剂TMP/SMZ时同时服用300mg拉米夫定。试验表明同时服用拉米夫定与TMP/SMZ后，拉米夫定的AUC增加了43％±23％，拉米夫定口服清除率下降72％±13％，肾清除率降低了30％±36％。与拉米夫定同服，TMP/SMZ的药代动力学特性没有改变。

齐多夫定：12名无症状HIV感染的成人患者服用单剂齐多夫定200mg和多剂拉米夫定300mg（每日二次）时，两者的药代动力学特性无明显改变。

【贮藏】遮光，密封保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装，30片/瓶及60片/瓶。

【有效期】36个月

【执行标准】《中国药典》2020年版

【批准文号】国药准字H20103283

【生产企业】

企业名称：安徽贝克生物制药有限公司

生产地址：合肥市高新技术开发区红枫路30号

【上市许可持有人】

上市许可持有人：安徽贝克生物制药有限公司

上市许可持有人地址：安徽省合肥市高新技术开发区红枫路30号

邮政编码：230088

电话号：0551-65228230

传真号：0551-65228230