

核准日期：2010年10月19日
修改日期：2012年11月13日
2015年05月19日
2015年08月11日
2015年11月27日
2020年06月03日
2022年12月28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

已有报道,单独服用核苷类似物或其复方药物,包括拉米夫定和其他抗逆转录病毒药,可引起乳酸酸中毒和严重肝肿大,伴随脂肪变性,包括有致死病例。乳酸酸中毒和重度肝肿大

据报道,核苷类似物单药或合并用药治疗时(包括本品)出现过乳酸酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性,包括致死病例。如果临床或实验室检查结果表明乳酸酸中毒或出现明显肝毒性,需暂停治疗(见【注意事项】)。
中止本品治疗后的乙肝恶化

中止抗乙肝治疗(包括本品)患者有报道出现重度急性乙肝发作。中止抗乙肝治疗的患者应至少在数月内随访期间密切监测临床和实验室检查方面的肝功能情况。如必要,可重新开始抗乙肝治疗(见【注意事项】)。
未知或未治疗人免疫缺陷病毒(HIV-1)感染患者使用本品时的HIV-1耐药风险
本品未批准用于HIV-1感染治疗,因为本品中的拉米夫定剂量为亚治疗剂量。单药治疗不适用于HIV-1感染,未知或未治疗的HIV-1感染的慢性乙肝感染患者可能出现HIV-1耐药。应在本品治疗前和治疗期间定期向所有患者提供咨询和检查(见【注意事项】)。

【药品名称】

通用名称:拉米夫定片

英文名称:Lamivudine Tablets

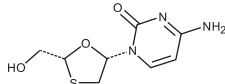
汉语拼音:Lamifuding Pian

【成份】

本品主要成份:拉米夫定。

化学名称:(-)-1-[(2R,5S)-2-(羟甲基)-3-氧硫杂环戊烷-5-基]胞嘧啶

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】

本品适用于伴有丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高和病毒活动复制的、肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎病人的治疗。

【规格】0.1g

【用法用量】

本品应在对慢性乙型肝炎治疗有经验的医生指导下使用,推荐剂量为每日一次,每次100mg,饭前或饭后服用均可。

疗程

·对于 HBeAg 阳性的病人,根据已有的研究资料,建议应用本品治疗至少一年,且在治疗后发生 HBeAg 血清转换(即 HBeAg 转阴、HBeAb 阳性),HBV DNA 转阴,ALT 正常,经过连续 2 次至少间隔 3 个月检测确认疗效巩固,可考虑终止治疗。

·对于 HBeAg 阴性的病人,尚未确定合适的疗程,在发生 HBsAg 血清转换或治疗无效(HBV DNA 水平或 ALT 水平仍持续升高)者,可以考虑终止治疗。

·对于疑似出现 YMDD 变异但尚未被证实的病人,如果其 HBV DNA 和 ALT 水平仍低于治疗前,可在密切观察下继续用药,一旦检测到 YMDD 变异,应在密切监测下由医师视具体病情采取适宜的方案调整;如果其 HBV DNA 和 ALT 持续在治疗前水平以上,应加强随访,在密切监测下由医师视具体病情采取适宜的方案调整。如果经过 2 次至少间隔 3 个月检测确认 HBeAg 血清转换、HBV DNA 转阴,可考虑终止治疗。对于在本品治疗过程中合并肝功能失代偿或肝硬化的病人,不宜轻易停药,并应加强对症保肝治疗。

·如果治疗期间 HBV DNA 和 ALT 仍持续在治疗前水平以上,治疗前 HBeAg 阳性的病人未出现 HBeAg 血清转换,提示治疗无效,可考虑终止拉米夫定单药治疗,调整治疗方案。对于有肝脏组织学检查等其它临床指征显示,在本品治疗过程中出现病情进展合并肝功能失代偿或肝硬化的病人,不宜轻易停药,并应加强对症保肝治疗。

·如果终止拉米夫定治疗,在停药后至少 4 个月内,医生应对病人进行密切随访观察(随访频率根据病人情况而定),定期检测 ALT 和胆红素水平,HBV DNA 和 HBeAg 情况,以防肝炎复发。4 个月后,可根据临床需要继续随访病人。

肾功能损伤者:

由于肾功能下降,中度至严重肾功能损害者服用本品后,血清拉米夫定浓度(药时曲线下面积 AUC)有所升高。考虑到剂量调整的准确性,拉米夫定 100mg 片剂禁用于血清肌酐清除率 <50ml/min 的慢性乙型肝炎病人,请使用拉米夫定口服溶液调整给药剂量(参考拉米夫定口服溶液说明书)。

肝功能损伤者:

对有严重肝功能损伤者,包括晚期肝病等待接受肝移植患者的研究数据表明,除非患者合并肾功能损害,否则单纯肝功能不全不会对拉米夫定的药代动力学有显著影响。药代动力学研究结果提示,对有中度或重度肝脏损害的患者不必调整用药剂量。

儿童:

2-17 岁儿童慢性乙型肝炎患者推荐剂量为每天一次,每次 3mg/kg,一天最高剂量为 100mg,尚未确定治疗超过一年的安全性和有效性,尚未确定合适的疗程(详见【注意事项】)。

【不良反应】

以下不良反应在【注意事项】中有详细描述:

- 乳酸酸中毒和伴有脂肪变性的严重肝肿大
- 停止治疗后乙型肝炎加重
- 出现耐药性 HIV-1 感染的风险
- 出现耐药性 HBV 感染的风险

临床试验数据

在【注意事项】中也描述了在使用拉米夫定时报告的多种严重不良反应(乳酸酸中毒和伴有脂肪变性的严重肝脏肿大,乙型肝炎的治疗后加重,胰腺炎,与药物敏感性下降和治疗反应减弱相关的病毒变异的出现)。在慢性乙型肝炎病人中进行的临床研究显示,多数患者对拉米夫定有良好的耐受性。拉米夫定治疗组与安慰剂对照组之间的不良事件和实验室异常发生率(除 ALT 和血肌酐清除率(CPK)升高外,请参阅下文)相似(请参阅下表)。报告的最常见不良事件为身体不适和疲劳、呼吸道感染、头痛、腹部不适和腹痛、恶心、呕吐和腹泻。

在成人中进行的 3 项安慰剂对照临床试验中于治疗期间出现的不良事件(发生率≥10%)和实验室异常*(研究 1~3)

不良事件	拉米夫定 100mg(n=332)	安慰剂(n=200)
身体不适和疲劳	24%	28%
耳、鼻和咽喉感染	25%	21%
咽喉痛	13%	8%
头痛	21%	21%
腹部不适和腹痛	16%	17%
恶心和呕吐	15%	17%
腹泻	14%	12%

*纳入治疗 52~68 周的病人。

根据系统器官分类和频率将不良反应列举如下。仅对认为至少有可能与拉米夫定存在因果关系的不良反应指定频率类别。频率定义为:十分常见(1/10)、常见(1/100 至 <1/10)、偶见(1/1000 至 <1/100)、罕见(1/10000 至 <1/10000)和十分罕见(<1/10000)。

为下列不良反应指定的频率类别为估计值,对于大多数事件,计算发生率的合适数据不可用。根据临床试验数据确定很常见和常见药物不良反应频率类别,不考虑安慰剂组的背景发生率。

肝胆系统

十分常见:ALT 升高。

接受拉米夫定患者中,治疗后 ALT 升高较接受安慰剂患者更常见。然而,在对代偿期肝脏疾病患者开展的对照试验中,拉米夫定治疗组与安慰剂对照组之间治疗后临床重度 ALT 升高伴胆红素升高和/或肝功能不全的指标无显著差异。这些复发性肝事件与拉米夫定治疗或与既往原有疾病的关系尚未明确(请参阅【注意事项】)。

不良事件	拉米夫定 100mg(n=416)	安慰剂(n=200)
治疗期间 ALT 升高	13%	13%
治疗后 ALT 升高	19%	8%
CPK 升高	9%	5%

治疗期间出现 III 级或 IV 级实验室异常的患者百分比。

治疗后出现 III 级或 IV 级 ALT 升高的患者百分比。

肌肉骨骼和结缔组织

常见: CPK 升高

在临床试验中,拉米夫定治疗组的病人比安慰剂组的病人 CPK 升高的发生率略高(9%比 5%,美国人群中),但差异没有显著性。然而,对上市后临床应用资料的分析显示,这一事件的发生与拉米夫定治疗有关。

上市后数据

除临床试验中报告的不良反应外,在拉米夫定(HBV)上市后临床应用中还报告以下不良反应,以上反应来自未和数量人群的自发报告,因此无法确切估计其发生率或判定是否与药物暴露存在因果关系。选择这些不良反应的主要依据是:严重程度、报告频率、与拉米夫定之间潜在的因果关系。

消化疾病: 口腔炎。

内分泌和代谢疾病: 高血糖症。

全身性疾病: 疲劳。

血液和淋巴系统疾病: 血小板减少,贫血(包括单纯红细胞再生障碍性贫血和重度治疗期间发展的重度贫血)、淋巴结病和脾肿大。

超敏反应: 过敏反应和荨麻疹。

肌肉骨骼系统: 肌痛性痉挛和横纹肌溶解。

神经系统: 感觉异常、周围神经病。

呼吸系统: 异常呼吸音/哮喘。

皮肤: 皮肤脱皮、瘙痒和皮疹。

【禁忌】

对本品中任一成份过敏的患者禁用。

【注意事项】

警告

1. 乳酸酸中毒/伴脂肪变性的严重肝肿大:在高剂量核苷类药物联合治疗 HIV 感染病人的过程中,有报告出现乳酸酸中毒,包括致死性病例,通常合并严重的肝肿大和肝脏脂肪变性。在乙型肝炎合并失代偿性肝病的病人中,这类事件偶有报告,一旦发生了提示有乳酸酸中毒的临床表现和实验室检查结果应中止治疗。

2. 肝炎的治疗结束后恶化:在停止拉米夫定治疗后已经发生了肝炎恶化的临床表现和实验室检查证据(除了在停止治疗后经常观察到的 HBV DNA 重新出现之外,主要通过血清 ALT 升高来检测这些证据。治疗 1 年后的病人停药后观察 16 周 ALT 升高的发生率见下表)。尽管大多数事件似乎是自限性的,但已有报告在一些病例中发生死亡。尚不清楚是否与终止拉米夫定治疗之间存在因果关系。在停止治疗后,必须通过临床随访和实验室随访对病人进行密切监测至少几个月。尚无充分的证据能够确定,重新开始治疗是否能改变治疗后肝炎恶化的病程。

2 项安慰剂对照研究中的治疗 ALT 升高情况表

异常值	ALT 升高病例数/观察病例数*	
	拉米夫定	安慰剂
ALT≥2 倍基线值	37/137(27%)	22/116(19%)
ALT≥3 倍基线值#	29/137(21%)	9/116(8%)
ALT≥2 倍基线值和 ALT 绝对值>500IU/L	21/137(15%)	8/116(7%)
ALT≥2 倍基线值;和胆红素>2 倍 ULN 和≥2 倍基线值	1/137(0.7%)	1/116(0.9%)

*每例病人都可被列入 1 个或多个类型中#相当于修订后 WHO 标准中的 3 级毒性反应。ULN=正常值上限。

3. 合并未知或未治疗 HIV-1 感染患者使用本品时的 HIV-1 耐药性风险:应在本品抗 HIV 治疗前和治疗期间定期向所有患者提供 HIV 咨询和检查,因为对于合并未知 HIV 感染或未治疗 HIV-1 感染或治疗期间获得 HIV-1 感染的慢性乙肝患者,当使用本品治疗慢性乙肝感染时,具有快速出现 HIV 耐药的风险,使治疗选择物受限。

4. 耐药性相关的 HBV 变异株出现:对照临床试验中,在拉米夫定治疗后 HBV DNA 下降至检测限以下又再次阳转的患者中检测到 YMDD 突变株。(见微生物学)。拉米夫定治疗 YMDD 突变的 CHB 受试者(成人和儿童)第 52 周治疗应答低于拉米夫定治疗的无 YMDD 变异的受试者,表现在以下方面: HBeAg 血清转换和 HBeAg 转阴发生率更低(不高于安慰剂对照组),更高的 HBV DNA 阳转和 ALT 复燃。对照试验中,当受试者 HBV 发生 YMDD 变异时,其 HBV

DNA 和 ALT 水平高于其既往治疗水平。一些出现 YMDD 突变的 CHB 患者报告有乙肝进展(包括死亡)包括进行肝移植术和其他临床试验的受试者。临床实践中,如果怀疑出现病毒突变,在本品治疗过程中监测 ALT 和 HBV DNA 水平有助于进行治疗决策。

5. 胰腺炎:在接受本品治疗的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的病人中,有关于胰腺炎和周围神经系统疾病(或感觉异常)的报道。

一般注意事项:

1. 应提醒病人注意,拉米夫定不是一种可以根治乙型肝炎的药物。**病人必须在有乙肝治疗经验的专科医生指导下用药,不能自行停药,并需在治疗中进行定期监测。**至少应每 3 个月测一次 ALT 水平,每 6 个月测一次 HBV DNA 和 HBeAg。

2. HBeAg 阳性但 ALT 水平正常的病人,即使 HBeAg 和/或 HBV DNA 阳性,也不宜开始拉米夫定治疗,应定期随访观察,根据病情变化而再考虑。

3. 到目前为止,尚无拉米夫定治疗乙型肝炎合并丁型肝炎或丙型肝炎的长期疗效资料。拉米夫定治疗 HBeAg 阴性的病人,或同时接受免疫抑制剂治疗,包括肿瘤化疗的病人的资料有限。

4. 如果 HBeAg 阳性的病人在血清转换前停用本品,或者因治疗效果不佳而停用药物,一些病人有可能出现肝炎加重,主要表现为 HBV DNA 重新出现及血清 ALT 升高。

5. 如果停止拉米夫定治疗(参见用法用量),应对病人的临床情况和血清肝功能指标(ALT 和胆红素水平)进行定期监测至少 4 个月,之后根据临床需要进行随访。对于在停止治疗后出现肝炎复发的病人重新开始拉米夫定治疗的资料尚不充分。

6. 对于有接受器官移植或晚期肝病如失代偿性肝硬化的病人,病毒复制的风险更大,预后较差。该组病人中的安全性和疗效尚未得到确立。目前尚无足够的临床研究资料用以批准拉米夫定用于接受器官移植或晚期肝病如失代偿性肝硬化的病人。据国外有关临床研究资料,合理应用拉米夫定可提高肝功能失代偿患者的近期生存率,在这些病人中,不宜停用拉米夫定。但作为抗病毒药物,拉米夫定不能逆转肝脏结构终末期的改变及其并发症,因此对这些病人还应考虑其它(包括肝移植)的更有效的治疗。对于有人类免疫缺陷病毒(HIV)并发感染的患者,如果正在接受或打算接受拉米夫定或拉米夫定-齐多夫定合并治疗,应维持拉米夫定用于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的推荐剂量(通常每次 150 毫克,每日两次给药,同时与其它抗逆转录病毒药物合用)。对于并发人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,但不需要抗逆转录病毒治疗的患者,如单用拉米夫定治疗慢性乙肝,有出现人类免疫缺陷病毒(HIV)突变的可能。

7. 目前孕妇服用拉米夫定后乙型肝炎病毒母婴传播的信息有限,故仍应对新生儿进行常规的乙型肝炎疫苗免疫接种。

8. 应告知病人尚未证明本品治疗可降低乙肝病毒传染他人的风险,故仍需给予恰当的预防。

9. 对驾驶和机械操作能力的影响

目前还没有关于拉米夫定对驾驶或操作机械能力影响的研究。另外,对药物的药理学研究结果也不能准确预测拉米夫定对这些活动有不良影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

未在孕妇中进行足够的、良好对照的拉米夫定(HBV)试验,对妊娠妇女的安全性尚未确立。因动物生殖研究并不总能预示人体反应,因此,只有胎儿潜在获益大于潜在风险时,才能在妊娠期间使用本品。

动物数据:在大量和家兔中实施的动物生殖研究未显示致畸证据。在大量和家兔中实施的生殖研究分别采用 4.000mg/kg/天和 1,000mg/kg/天的口服给药剂量,产生的血浆水平达到约成人 HBV 口服水平下的 60 倍。在与人相似的暴露水平下,家兔中观察到早期胚胎致死证据,但在大量中,暴露水平达到 40 倍人暴露水平时仍无此作用。

因此,在妊娠的前三个月不建议服用拉米夫定。

研究证实拉米夫定在孕妇体内可穿过胎盘,新生儿体内的血清药物浓度与母体和脐带内的血清药物浓度相似。

拉米夫定治疗期间不怀孕的妇女必须考虑到停止拉米夫定治疗后肝炎复发的可能性。

哺乳

在多次口服拉米夫定 150mg 或 300mg 每日两次的研究证实,拉米夫定通过人乳分泌(0.5 至 8.2μg/mL),其浓度与血清浓度相似。在多次口服 150mg 拉米夫定的其他研究中,母亲血浆与乳汁中拉米夫定血清浓度比值的范围是 0.6 至 3.3。在婴儿体内拉米夫定的中位血清浓度范围是 1.8 至 28ng/mL,并在其中一项研究中未检出(检测灵敏度 7ng/mL),该研究结果的临床相关性尚不明确。

鉴于婴儿出现严重不良反应的可能性,应考虑继续乙肝治疗对母亲的重要性和已知哺乳获益之间的关系,而决定是否中止服用本品。

【儿童用药】

2-17 岁儿童乙肝患者服用拉米夫定的对照临床试验已研究了安全性和有效性。2 岁以下儿童患者的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】

参见成人用法用量。

【药物相互作用】

由于本品的药物代谢和血浆蛋白结合率低,并主要以药物原型经肾脏清除,故与其它药物代谢物之间的潜在相互作用的发生率很低。

拉米夫定主要是以活性有机阳离子的形式清除。在与具有相同排泄机制的药物同时使用时,特别是当该药物的主要清除途径是通过有机阳离子转运系统的主动肾脏分泌时(如三甲氧卡仑啶),应考虑其相互作用。其他以这种机制清除的部分药物(如雷尼替丁,西咪替丁),经研究表明与拉米夫定无相互作用。

主要以活性有机离子形式或经肾小球滤过排出的药物与拉米夫定不会发生具有显著临床意义的相互作用。

拉米夫定与三甲氧卡仑啶(160mg)/磺胺甲恶唑(800mg)同时服用后,可使拉米夫定的暴露量增加 40%。但拉米夫定并不影响三甲氧卡仑啶/磺胺甲恶唑的药代动力学特性。所以除非患者有肾功能损伤,否则无须调整拉米夫定的用药剂量。

当拉米夫定与齐多夫定同时服用时,可观察到齐多夫定的 C_{max} 有适度的增加,约 28%,但系统生物学利用度(药时曲线下面积 AUC)无显著变化。齐多夫定不影响拉米夫定的药代动力学特性(参见【药代动力学】)。

同时使用拉米夫定与干扰素-α 二者之间无药代动力学的相互作用,临床上未观察到拉米夫定与常用的免疫抑制剂(如,环孢霉素 A)之间明显的不良相互作用。但尚未对此进行正式的研究。

恩曲他滨:两种药物联合使用时,拉米夫定可抑制恩曲他滨的细胞内磷酸化作用。因此,不建议联合使用拉米夫定与恩曲他滨。

山梨醇/山梨醇溶液(3.2g、10.2g、13.4g)分别与单次 300mg 拉米夫定(成人 HIV 日剂量)口服液合并使用,导致成人中拉米夫定出现剂量依赖性下降,暴露量(AUC₀₋₂₄)分别下降 14%、32%和 36%。拉米夫定的 C_{max} 分别下降 28%、52%和 55%。如可能,应避免拉米夫定与含山梨醇的药物一同使用,如不能避免长期合并用药,应考虑对 HBV 病毒载量进行更加频繁的监测。

【药物过量】

在有限的关于人类急性服用过量药物的资料中,没有死亡发生,且患者均已康复。过量服用后未见特殊的体征和症状。

虽然对此尚无相关的研究,如果发生了药物过量,要对患者进行监护,并按要求给予常规的支持性治疗。因为拉米夫定可透析清除,所以当用药过量且出现临床症状或体征时,可采取连续的血液透析进行治疗。

【药理毒理】

【药理作用】拉米夫定是一种人工合成的核苷类似物,它可在细胞内磷酸化而产生具有活性的 5'-三磷酸盐代谢物-拉米夫定三磷酸盐(3TC-TP)。三磷酸盐通过 HBV 逆转录酶掺入到病毒 DNA 链中,从而阻断病毒 DNA 的合成。3TC-TP 还可抑制人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)逆转录酶(RT)的 RNA 和 DNA 依赖型 DNA 聚合酶的活性。3TC-TP 对哺乳动物 α,β-γ-DNA 聚合酶的抑制作用微弱。

【抗病毒活性】在 HBV DNA 感染 2.2.15 细胞、HB611 细胞和受感染的人原代肝细胞中评估了拉米夫定的体外抗病毒活性。因细胞接触拉米夫定的时间、细胞模型系统和所采用方案的不同,细胞外 HBV DNA 水平降低 50%所需的药物浓度(EC50)为 0.01μM(2.3ng/mL)~5.6μM(1.3μg/mL)。

【耐药性】在达到病毒学突破的患者中获得了拉米夫定的耐药病毒分离株。耐药分离株在病毒逆转录酶催化区 YMDD 变异点可产生 M204V/I 替代变异。M204V/I 替代变异通常伴随其它替代变异(V173L,L180M),这些变异可升高拉米夫定的耐药水平或起到提高复制效率的补偿突变作用。在拉米夫定 HBV 耐药分离株中检测出的其它替代变异包括 L80I 和 A181T。

在 4 个 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎成年患者中进行的 52 周临床试验中,服用拉米夫定 100mg/次/天的 335 例患者中有 81 例检测出现 YMDD 变异,4 个研究中各试验组 24 周时 YMDD 变异的发生率均小于 10%,在 52 周时上升至平均 24%(范围为 16%~32%)。对临床试验结束后继续服用拉米夫定 100mg/天治疗的患者进行长期随访,所获得的有限数据提示:在经过 2、3 和 4 年的治疗后,YMDD 变异的发生率分别从第 1 年的 18%(10/57)上升至 41%(20/49)、53%(27/51)和 69%(31/45)。服用 5 年以上的患者中发展为 YMDD 变异的比率为 69%(40/58)。

在意外对儿科患者进行的 52 周临床试验中,166 例患者中有 31 例(19%)出现 YMDD 变异。随访研究中继续服用拉米夫定的患者,YMDD 变异率从 24%(29/121)(1 年)上升至 59%(68/115)(2 年)和 64%(66/103)(3 年)。

在一项 2 年的对照研究中,对 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎初治患者给予拉米夫定或拉米夫定联合阿德福韦酯治疗,接受联合治疗的 40 例患者中有 7 例(18%)产生 YMDD 变异,单用拉米夫定治疗的 35 例患者为 43%(15/35)。

在已产生 YMDD 变异且拉米夫定的临床和病毒学应答降低的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎成年患者进行的 52 周对照研究中,拉米夫定联合阿德福韦酯治疗组(n=46)比拉米夫定单药治疗组(n=49)的 YMDD 变异率更低(62%vs96%)。

一项荟萃分析结果显示,拉米夫定在用于治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎时的耐药率似乎更多变异[0%~27%(治疗第 1 年)和 10%~56%(治疗第 2 年)]。

【交叉耐药性-HBV:含拉米夫定耐药相关突变(rtL180M,rtM204I,rtM204V,rtL180M+rtM204V,rtV173L+rtL180M+rtM204V)的 HBV 对阿德福韦酯保持敏感,但对恩替卡韦(30 倍)和替比夫定(>100 倍)的敏感性降低。拉米夫定耐药相关突变 rtA181T 可导致阿德福韦和替比夫定的应答降低。同样,产生恩替卡韦耐药相关突变(T169T/M250V 和 T184G/S202I)的 HBV 对拉米夫定的敏感性也降低了 1,000 多倍。

毒理研究

遗传毒性

拉米夫定在微生物致突变试验或体外细胞转化实验未显示致突变活性,但在体外培养人淋巴细胞和小鼠淋巴瘤实验中显示出其微弱的致突变性。大鼠经口给予拉米夫定 2000mg/kg(血清浓度为慢性乙型肝炎患者推荐临床剂量的 60~70 倍),未见明显的遗传毒性。

生殖毒性

大鼠经口给予拉米夫定 4000mg/kg/天(血清浓度为人类临床血清浓度的 80~120 倍),其生育力和断后代仔的存活、生长、发育未受明显影响。

大鼠和家兔分别经口给予拉米夫定 4000 和 1000mg/kg/天(血清浓度约为人类推荐剂量血清浓度的 60 倍),均未表现出明显的致畸作用,当家兔血清浓度与人类推荐剂量的血清浓度相近时,出现早期胚胎死亡率升高,但大鼠血清浓度达到相当于人类推荐剂量血清浓度的 60 倍时,未见此类现象发生。对妊娠大鼠和家兔的研究结果提示,拉米夫定可以穿过胎盘进入胎儿体内。尚无拉米夫定用于妊娠妇女的充分和严格对照的临床研究资料。

哺乳期大鼠乳汁中拉米夫定浓度和其在血浆中的浓度相近。

致癌性

大鼠和小鼠的长期致癌试验结果显示,当暴露水平达到人类临床暴露水平的 34 倍(小鼠)和 200 倍(大鼠)时未表现出明显的致癌性。

【药代动力学】

【吸收】拉米夫定可被胃肠道良好吸收,正常情况下成人口服拉米夫定后生物利用度为 80~85%。口服给药后,最大血清浓度(C_{max})的平均达峰时间(T_{max})约为 1 小时。以每日一次,每次 100mg 的治疗剂量给予拉米夫定,其最大血清浓度 C_{max} 为 1.1~1.5μg/mL(4.8~6.5μmol/L)左右,谷值血清浓度为 0.015~0.020μg/mL(0.065~0.087μmol/L)。

拉米夫定与食物同时服用可延迟 T_{max} 并降低 C_{max} (最大至 47%),但不会改变其生物利用度(按药时曲线下面积计算),因此,饭前和饭后服用本品均可。

【分布】静脉给药研究结果表明,拉米夫定平均分布容积为 1.3L/kg,在治疗剂量范围内药代动力学呈线性,并且与白蛋白的血浆蛋白结合率较低(<36%)。有限的资料表明拉米夫定可通过中枢神经系统,进入脑脊液(CSF)中,口服拉米夫定 2~4 小时后,脑脊液/血清中药物浓度的比值平均约为 0.12。

【代谢】代谢是拉米夫定清除的一个主要途径,唯一已知的拉米夫定在人体中的代谢物是转硫代谢物。由于拉米夫定的肝脏代谢程度低(5~10%),且血浆蛋白结合率低,所以拉米夫定与排泄物之间发生相互作用的可能性很小。

【排泄】拉米夫定主要以原形经肾小球过滤和分泌(有机阳离子转运系统),自尿中排泄,肾清除约占其总清除的 70%,平均系统清除率为 0.3L/h/kg,清除半衰期为 5~7 小时。

【特殊人群】对肾功能损伤者的研究显示肾功能不全不影响拉米夫定的清除。对肌酐清除率 <50mL/分的患者应使用拉米夫定口服溶液降低用药剂量。

肝功能损伤对拉米夫定的药代动力学特性无影响。在肝移植患者中的有限的研究表明,除非伴有肾功能损害,否则单纯肝功能损害对拉米夫定的药代动力学特性无影响。

老年人机体正常老化伴有肾脏功能减退者在临床上对拉米夫定的药代动力学特性无显著影响,只有在肌酐清除率 <50mL/min 时才会有所影响。

【贮藏】

遮光,密封保存。

【包装】

双铝泡罩包装:(1)7 片/板/盒;(2)14 片/板/盒;(3)14 片/板×2 板/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

YBH07362020

【批准文号】

国药准字 H20103618

【上市许可持有人】

名 称:安徽贝克生物制药有限公司

注册地址:安徽省合肥市高新技术产业开发区红枫路 30 号

邮政编码:230088

联系方式:0551-65355222/65355777

传真号码:0551-65228200

【生产企业】

企业名称:安徽贝克生物制药有限公司

生产地址:合肥市高新技术产业开发区红枫路 30 号

邮政编码:230088

电话号码:0551-65228230

传真号码:0551-65228230

网址:http://www.bcpfarm.com