

## 正面

**同丁®**  
Tongding

核准日期：2012年03月09日

修改日期：2015年01月07日

修改日期：2015年12月01日

修改日期：2016年09月20日

修改日期：2016年11月25日

修改日期：2020年12月01日

修改日期：2020年12月30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

<b>【警告】</b>
已有关于核苷类似物单独使用或联用(包括拉米夫定和其它抗逆转录病毒药物)引起乳酸性酸中毒和伴脂肪变性的严重肝肿大,包括死亡病例的报道(参见【警告】事项)。
开始拉米夫定治疗之前以及治疗期间应定期向所有患者提供人免疫缺陷病毒(HIV)相关事项的专业咨询和检测,治疗慢性乙型肝炎所用的拉米夫定的剂量低于治疗HIV感染的剂量。如果以治疗慢性乙型肝炎的剂量用于治疗未发现或者未经治疗的HIV感染的慢性乙型肝炎患者,则会快速发生HIV耐药性。这可能是由于亚治疗剂量和不恰当的单药治疗所造成的。
据报道,有的患者在中断抗乙型肝炎治疗(包括拉米夫定)后出现了严重的急性恶化。应在临床和实验室两个方面对中断抗乙型肝炎治疗的患者进行密切地肝功能监测。随访至少数月个月。适当情况下,开始抗乙型肝炎治疗是合理的(参见【警告】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】**本品主要成份为：拉米夫定

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

化学结构式：

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：229.26

**【性状】**本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色。

**【适应症】**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，推荐剂量为每次0.1g（一片），每日一次，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），HBVDNA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HBeAg血清转换或治疗无效(HBVDNA水平或ALT水平仍持续升高)者，可以考虑终止治疗。对于考虑出现YMDD变异的病人，如果其HBVDNA和ALT水平仍低于治疗前，可在密切观察下继续使用药,必要时加强支持治疗。如果其HBVDNA和ALT持续在治疗前水平以上，应加强随访，在密切观察下由医师视具体病情采取适宜的疗法。如果经过2次、至少间隔3个月检测确认HBeAg血清转换，HBVDNA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HBVDNA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,可考虑终止治疗。对显示有肝脏组织学检查等其它临床指征的，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、HBVDNA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：由于肾清除功能下降，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片剂禁用干血清肌酐清除率<50ml/min的慢性乙型肝炎病人。

● 肝功能损伤者：对有严重肝功能损伤者，包括晚期肝病等接受肝移植患者的研究数据表明，除非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。

**【警告】**

1.乳酸性酸中毒/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，有报告出现乳酸性酸中毒，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肝病的病人中，这类事件偶有报告，一旦发生了提示有乳酸性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HBVDNA重新出现之外，主要通过血清ALT升高检测这些证据。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。

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 <sup>#</sup>	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，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。

<sup>#</sup>相当于修订后WHO标准中的3级毒性反应。

ULN=正常值上限。

3、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。

**【不良反应】** 在【警告】和【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事件（乳酸性酸中毒和伴有脂肪变性的严重肝肿大，乙型肝炎的治疗后加重,胰腺炎,与药物敏感性下降和疗效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。多数不良事件的发生率在拉米夫定组和安慰剂组病人中相似，详见下表。最常见的不良事件为不适和乏力、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治疗期间出现的部分不良事件（发生率≥5%）\*。（研究1-3）

不良事件	EPVIR- <span>HBV</span> (n=332) (拉米夫定)	安慰剂(n=200)
无具体部位		
不适和疲乏	24%	28%
发热或寒战	7%	9%
耳、鼻和咽		
耳、鼻和咽喉感染	25%	21%
咽喉痛	13%	8%
胃肠道		
恶心和呕吐	15%	17%
腹部不适和疼痛	16%	17%
腹泻	14%	12%
肌肉骨骼		
肌痛	14%	17%
关节痛	7%	5%
神经系统		
头痛	21%	21%
皮肤		
皮疹	5%	5%

\*纳入治疗52~68周的病人。

拉米夫定用于HIV患者：在HIV感染者中,安全性信息反映出拉米夫定的剂量（150毫克每日两次）比用于治疗慢性乙型肝炎HIV阴性患者的剂量高。用拉米夫定作为联合给药方案的一部分治疗HIV感染的临床试验中，含拉米夫定治疗组中出现的几种临床不良事件比对照组发生率高。这些不良事件包括鼻部征象和症状（20%比11%）、头晕（10%比4%），以及抑郁症（9%比4%）。对照性临床试验中，观察到2613名接受150毫克，每日两次的成年患者中有9人（<0.5%）发生胰腺炎。含拉米夫定治疗组中的实验室异常结果报告率较高,包括中性白细胞减少症和肝功能化验值升高（一项研究中对HIV/HBV双重感染患者中的回顾性分析中，含拉米夫定治疗组的发生率也较高），以及淀粉酶升高。更多信息请参见用于治疗HIV感染的拉米夫定片剂和口服液中的完整处方信息。

临床试验和上市前临床应用的资料：

ALT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更易出现停药后的ALT升高。但是，在肝功能代偿病人的对照性临床试验中，有关停药后发生伴有胆红



**中孚药业股份有限公司**  
ZhongFu Pharmaceutical Co.,Ltd.

## 背面

素升高和/或肝功能不全临床表现的严重ALT升高情况,在拉米夫定治疗组与安慰剂组之间无显著差异。这些复发性肝炎事件与拉米夫定治疗或以前基础疾病之间的关系尚未确定（参见【警告】）。

**肌酸磷酸激酶（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。同时,在市后的临床应用中还发现下列不良事件。

非常罕见的血小板减少症。

非常罕见的肌肉功能障碍,包括肌痛、痉挛和横纹肌溶解。

在中国进行的2200例IV期临床研究中观察到以下不良反应：口干1例,全身猩红热样皮疹1例, CPK和血小板降低1例,重症肝炎住院1例。

其它上市后临床应用中的观察：

在拉米夫定获准在临床使用期间发现了下列事件。由于这些事件来自一组样本量不详的人群的自愿报告，因此,不能对发生率做出估计。之所以收录这些事件,是因为这些事件的严重性、报告频率,可能与拉米夫定存在因果关系或是所有这些因素的综合结果。

消化系统：口腔炎；内分泌和代谢：高血糖；全身:无力；血液和淋巴系统：贫血，纯红细胞再生障碍性贫血，淋巴结核，脾肿大；

肝脏和胰腺：乳酸酸中毒和脂肪变性，胰腺炎，治疗结束后肝炎加重（参见【警告】和【注意事项】）；过敏：过敏反应，风疹；肌肉骨骼：横纹肌溶解；神经系统：感觉异常，外周神经病变；呼吸系统：呼吸音异常/哮喘；皮肤：脱发，瘙痒，皮疹。

**【禁忌】**对拉米夫定或制剂中其他任何成份过敏者禁用。

**【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，病人必须在有乙型肝炎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。应至少每3个月测一次ALT水平，每6个月测一次HBVDNA和HBeAg。

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

3.耐药相关性HBV变异株的出现：在对照性临床试验中，初始下降到检测限下之后的HBVDNA，在拉米夫定存在下又再次出现的患者中检测到了YMDD突变型HBV。这些变异株与体外试验中对拉米夫定的敏感性下降有关。在52周时具有YMDD变异HBV的拉米夫定治疗患者与没有YMDD变异迹象的拉米夫定治疗患者相比，所表现出的治疗应答下降,包括较低的HBeAg血清转化率和HBeAg消失率（不超过安慰剂给药组）、较高的阳性HBVDNA的再出现率，以及较高的ALT升高率。在对照试验中，当患者出现YMDD变异时，他们的HBVDNA和ALT将比自身先前的治疗时水平升高。已有报告在某些具有YMDD变异的患者，包括来自肝脏移植患者和来自其它临床试验的患者中，出现乙型肝炎恶化情况，包括死亡。在临床实践中，如果怀疑出现病毒变异株，则在拉米夫定治疗期间监测ALT和HBVDNA水平将有助于进行治疗决策。

4.研究人群的限制：尚未在失代偿性肝病或器官移植患者，小于2岁的儿科患者，乙型肝炎和丙肝病毒、丁型肝炎或HIV双重感染者、或者其他未包含进入主要的III期临床对照性研究的患者中确立拉米夫定的安全性和有效性。没有妊娠妇女和对母婴垂直传播影响的相关数据，所以应使用适当的婴儿免疫以避免新生儿感染乙肝病毒。

5.治疗期间对患者的评价：治疗期间应由有慢性乙型肝炎治疗经验的医生对患者进行定期监测。尚未确立使用拉米夫定治疗1年以上的安全性和疗效。治疗期间,如果出现持久性ALT重新升高、HBVDNA水平在初期下降到检测限以下之后又随时间而上升、肝病临床征象或症状恶化和/或肝坏死性炎症观察结果恶化等此类事件合并出现时，可看作治疗应答消失的潜在反映。在确定是否继续本品进行治疗时，应考虑此类观察结果。

最佳治疗期、治疗过程中出现持久的HBeAg血清转化,以及治疗应答与远期结果如肝细胞性癌或失代偿性肝硬化之间的关系尚不明确。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

妊娠：本品对妊娠妇女的安全性尚未建立。动物的生殖研究表明本品没有致畸性,对雌性或雄性的生殖能力也没有影响。当妊娠家兔服用相当于人类治疗剂量的药物时，可增加早期胚胎死亡的几率。拉米夫定可通过被动转运穿过胎盘，新生动物体内的血清药物浓度与母体和脐带内的相似。

目前尚未本品用于孕妇的资料，因此服药期间不宜怀孕。

对于使用拉米夫定期间不慎怀孕的妇女必须考虑停止拉米夫定治疗后肝炎复发的可能性，是否终止妊娠，须权衡利弊并与患者及其家属商量。

哺乳：口服给药后，拉米夫定在母乳中的浓度与血浆中的相似【范围在1~8 μg/ml(4.4~34.9 μmol/L)】，故建议正在服药的妇女避免哺乳婴儿。

**【儿童用药】** 在中国尚无儿童使用拉米夫定的数据。

**【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，并主要以药物原形经肾脏清除。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阴离子的形式清除。在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阴离子转运系统的主动肾脏分泌时（如甲氧苄啶），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。主要以活性有机阴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。拉米夫定与甲氧苄啶（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苄氧嘧啶/磺胺甲恶唑的药代动力学特性。所以除非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<sub>max</sub>有适度的增加，约28%，但系统生物利用度（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α-干扰素，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。

同时使用拉米夫定和扎西他滨（zalcitabine）时，拉米夫定可能抑制后者在细胞内的磷酸化。因此建议，不要同时使用这两种药物。

**【药物过量】**

没有已知的拉米夫定解毒剂。曾报告一名成年人吞服了6克拉米夫定，没有记录到临床征象或症状，且无正常保存的血液学化验结果。鉴于通过（4小时）血液透析、非卧床腹膜透析和自腹膜透析所清除的拉米夫定的量微不足道，所以尚不明确拉米夫定过量事件中连续性血液透析所能提供的临床效益。如果发生药物过量，则应对患者进行监测，需要时启动血液净化支持性治疗。

**【药物毒理】**

药理作用 拉米夫定为核苷类似物,可在细胞内磷酸化,成为拉米夫定三磷酸盐(L-TP),并以环腺苷磷酸形式通过乙型肝炎病毒（HBV）多聚酶嵌入到病毒DNA中，导致DNA链合成中止。拉米夫定三磷酸盐是哺乳动物α、β和γ-DNA多聚酶的弱抑制剂。在体外实验中，拉米夫定三磷酸盐在细胞中的半衰期为17~19小时。拉米夫定作为一种抗病毒药，在多种实验细胞系及感染动物模型上均表现出对乙型肝炎病毒的抑制作用，但其中有两种动物模型（小鸭和黑猩猩）在停止本品治疗后的4和14天内分别出现乙型肝炎病毒的血清DNA水平回升。

长期使用拉米夫定，可导致HBV对其敏感性降低。病毒株基因型分析显示,此种变化与HBV聚合酶催化反应区YMDD序列552位点上的蛋氨酸被缬氨酸或异亮氨酸取代以及528位点上的亮氨酸被蛋氨酸取代有关。在体外，含YMDD变异的HBV重组体的复制能力低于野生型HBV。目前尚不清楚HBV的其它变异是否与其对拉米夫定的体外敏感性下降有关。

**毒理研究**

遗传毒性 拉米夫定在微生物致突变试验和体外细胞转化试验中未显示致突变活性，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活性。大鼠经口给予拉米夫定2000mg/kg（血液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（血液浓度为人类临床血液浓度的80~120倍），其生育力和断奶后代代的存活、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（血液浓度约为人类推荐剂量血液浓度的60倍），均未表现出明显的致畸作用。当家兔血液浓度与人类临床推荐剂量的血液浓度相近时，出现早期胚胎死亡率升高。但大鼠血液浓度达到相当于人类临床推荐剂量血液浓度的60倍时,未见此类现象发生。对妊娠大鼠和家兔的研究结果显示，拉米夫定可以穿过胎盘进入胎仔体内。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，最大血液浓度（C<sub>max</sub>）的平均达峰时间（T<sub>max</sub>）约为1小时。以每日一次,每次100mg的治疗剂量给予拉米夫定，其最大血液浓度（C<sub>max</sub>）为1.1~1.5 μg/ml（4.8~6.5 μmol/L）左右，谷值血液浓度为0.015~0.020 μg/ml（0.065~0.087 μmol/L）。

拉米夫定与食物同时服用可延迟T<sub>max</sub>并降低C<sub>max</sub>（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：静脉给药研究表明，拉米夫定平均分布容积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次要途径，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，所以拉米夫定与其代谢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（有机阴离子转运系统），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影响拉米夫定的清除。对肌酐清除率<50ml/min的患者应降低用药剂量（参见【用法用量】）。肾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,除非非有肾功能损害，否则单纯肾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（参见【用法用量】）。

**【贮藏】**遮光，密封，在25℃以下保存。

**【包装】**铝塑包装，7片/板×1板/盒，7片/板×2板/盒，7片/板×4板/盒，7片/板×8板/盒。

**【有效期】**24个月

**【执行标准】**《中国药典》2020年版二部和国家药品标准YBH00302012

**【批准文号】**国药准字H20123047

**【上市许可持有人】**

名称：中孚药业股份有限公司

注册地址：山东省潍坊市寒亭区禹王北街2709号

**【生产企业】**



**中孚药业**  
ZHONGFU PHARMA

企业名称：中孚药业股份有限公司  
生产地址：山东省潍坊市寒亭区禹王北街2709号  
邮政编码：261100  
电 话：0536-2206826  
网 址：http://www.zhongfupharm.com