

核准日期:2011年03月04日
修改日期:2013年01月21日
2015年05月19日
2015年11月27日
2018年11月01日
2020年12月30日
2022年12月28日
2024年09月03日



齐多拉米双夫定片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

血液学毒性反应、肌病、乳酸酸中毒、乙型肝炎加重。
血液学毒性:齐多拉米双夫定片(齐多拉米双夫定)的组分之一,齐多夫定可导致血液学毒性反应,包括中性粒细胞减少和贫血,特别是晚期 HIV-1 病患者中(见【注意事项】)。
肌病:长期使用齐多夫定可导致症状性肌病(见【注意事项】)。乳酸酸中毒和严重肝肿大:核苷类似物单药治疗或联合治疗(包括齐多夫定、拉米夫定和其他抗逆转录病毒药物),有报告乳酸酸中毒及伴有脂肪变性的肝肿大,包括致命病例。出现提示乳酸酸中毒或明显肝毒性的临床症状或实验室体征时,应暂停治疗(见【注意事项】)。
在 HIV-1 和 HBV 合并感染的患者停用齐多拉米双夫定片后,至少应通过数月的临床和实验室随访密切监测患者的肝功能。适当给予抗乙型肝炎治疗(见【注意事项】)

【药品名称】

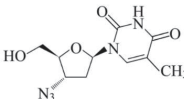
通用名称:齐多拉米双夫定片
英文名称:Zidovudine and Lamivudine Tablets
汉语拼音:Qiduolamishuangfuding Pian

【成份】

本品为复方制剂,其组分为每片含齐多夫定 300mg 与拉米夫定 150mg。

齐多夫定:

化学名称:1-(3-叠氮-2,3-二脱氧-β-D-呋喃核糖基)-5-甲基嘧啶-2,4
(1H,3H)-二酮
化学结构式:

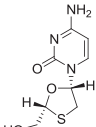


分子式: C₈H₈N₄O₅

分子量: 267.24

拉米夫定:

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



分子式: C₈H₈N₄O₅

分子量: 229.26

辅料: 微晶纤维素、羟淀粉钠、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品单独或与其他抗逆转录病毒药物联合使用,用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。

【规格】

每片含齐多夫定 300mg 和拉米夫定 150mg。

【用法用量】

本品在进食或不进食时均可服用。

为确保服用剂量的完整,本品应吞服而不要碾碎。对于无法吞服的患者,可将本品碾碎加入到少量的半固体或液体食物中,并立即服用(见【药代动力学】)。

成人及体重≥30kg 的青少年:

本品的推荐剂量是每日两次,每次 1 片,每日总剂量为齐多夫定 0.6g,拉米夫定 0.3g。

体重为 21-30kg 的儿童:

本品的推荐剂量是早晚半片,晚 1 片。

体重为 14-21kg 的儿童:

本品的推荐剂量是每日 2 次,每次半片。

对于体重不到 14kg 的儿童,应按照拉米夫定口服液和齐多夫定糖浆单方制剂处方剂量用药。

在开具齐多拉米双夫定片处方之前,应评估儿童是否可以吞服药片。如果儿童不能吞服齐多拉米双夫定片,应改用液体口服剂型:拉米夫定口服液和齐多夫定糖浆等单方制剂。

当必须停用或减低本品中活性成分之一的剂量时,可选用拉米夫定片、胶囊或口服液,和齐多夫定片、胶囊或糖浆单方制剂。

患者监测:

血液学毒性可能与治疗前骨髓储备和剂量及疗程相关。对骨髓储备差的患者,特别是晚期有症状的 HIV 疾病患者,建议应频繁监测血液学指标,以检测严重贫血或粒细胞减少(见【**注意事项**】)。在经历血液学毒性的患者中,可在早上 2-4 周就可能发生血红蛋白降低,而粒细胞减少通常在 6-8 周后才发生。

剂量调整:

显著的贫血(血红蛋白 <7.5g/dL 或从基线减少 >25%),及/或显著的粒细胞减少(粒细胞计数 <750 细胞/mm³ 或从基线减少 >50%)的患者,需要调整剂量,直至观察到骨髓恢复的证据(见【**注意事项**】)。对于非重度贫血或粒细胞减少的患者,减少每日剂量即可。对于出现显著贫血的患者,剂量调整不一定能排除输血的需要。如果在剂量调整后出现骨髓恢复,根据血液学指标和患者的耐受程度可适当逐渐加量。因为对齐多拉米双夫定片进行剂量调整不能实施,所以需要定期进行剂量调整时应使用单方的齐多夫定和拉米夫定制剂。医师应参阅这些药物的完整的说明书。

老年患者用药:

尚无特殊资料;然而,由于有与年龄相关的改变,如肾功能减退和血液学参数的改变,对此年龄组患者仍建议给予特别的注意。

肾损害患者的剂量:

肾损害患者由于清除率降低,拉米夫定和齐多夫定的浓度都有所增高。因此有必要调整药物剂量,建议对肾功能减退(肌酐清除率≤50ml/min)的患者使用单方的拉米夫定和齐多夫定制剂(见【**注意事项**】)。

与健康受试者相比,晚期肾衰竭的患者齐多夫定的最大血浆浓度会高出 50%。全身暴露(按齐多夫定浓度-时间曲线下面积测定)增加了 100%;半衰期无显著改变。与健康志愿者相比,在肾衰竭患者中主要出现葡萄糖苷酸代谢物的蓄积,但并不引起毒性(见表 1)。

表 1 齐多夫定的药代动力学

	平均药代动力学参数			
	齐多夫定(AZT)		齐多夫定葡萄糖苷酸化物(GAZT)	
	对照(n=6)	尿毒症(n=19)	对照(n=6)	尿毒症(n=19)
C _{max} (μmol/L)	4.0±0.4	6.2±0.6*	14.9±1.4	31.6±0.9***
AUC (μmol·hr/L)	5.2±0.6	11.7±1.1**	23.7±1.9	402.9±88.6*
t _{1/2} (hr)	1.0±0.2	1.4±0.1	0.9±0.1	8.0±2.0*

检测数据为平均值 ± 标准误差,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001。

血液透析和腹膜透析对齐多夫定的清除无显著影响,少数患者在清除葡萄糖苷酸代谢物方面,其血液透析会比腹膜透析更有效。间断透析时并不需要用肌酐清除率规定的进一步的剂量调整。

肝损害患者的剂量:

肝硬化学患者的有限资料提示,肝损害患者由于葡萄糖苷酸化减少,可能发生齐多夫定的蓄积。可能有必要进行剂量调整,但目前还不能给予具体的建议。如果无法监测血浆齐多夫定的水平,医师则需对不耐受的体征给予特别注意,如有可能,可延长给药间隔。建议对严重肝损害患者给予齐多夫定和拉米夫定的单方制剂(见【**注意事项**】)。

【不良反应】

使用拉米夫定和齐多夫定治疗 HIV 疾病,在分别用药或联合用药时,均无不良事件报告。目前尚不清楚,这些不良事件是否与拉米夫定、齐多夫定或用于治疗 HIV 疾病的其他药物相关,还是与原有疾病过程本身造成的后果相关。

因为本品含有拉米夫定和齐多夫定,所以与这些化合物中的每一种相关的不良反应的类型和严重程度都是可以预见的。

尚无证据表明将这两种化合物同时使用会发生毒性相加。不良事件分类的常规表述如下:

很常见(>1/10),常见(>1/100, <1/10),不常见(>1/1,000, <1/100),罕见(>1/10,000, <1/1,000),非常罕见(<1/10,000)。

血液及淋巴系统疾病

不常见: 中性粒细胞减少、贫血、血小板减少

非常罕见: 纯红细胞再生障碍

代谢和营养状况

常见: 高乳酸血症

罕见: 乳酸酸中毒(见【**注意事项**】)

神经系统症状

常见: 头痛

非常罕见: 感觉异常,已有外用神经病变的报告,但其与治疗的因果关系尚不确定。

胃肠系统症状

常见: 恶心、呕吐、上腹痛、腹泻

罕见: 胰腺炎,但其与治疗的因果关系尚不确定;血清淀粉酶升高。

肝眼系统症状

不常见: 肝酶(AST,ALT)一过性升高

皮肤及皮下组织类症状

常见: 皮疹、秃头症

肌肉骨骼及结缔组织症状

常见: 关节痛、肌肉障碍

罕见: 横纹肌溶解

全身性不适及给药部位各种反应

罕见: 疲乏、不适、发热

齐多夫定:

血液及淋巴系统疾病

常见: 贫血(可能需要输血)、中性粒细胞减少和白细胞减少

上述事件多发生在较大剂量(1200-1500mg/日)用药。处于 HIV 晚期(尤其是治疗前骨髓储备差的情况下),特别是 CD4 细胞计数少于 100/mm³ 的患者中。可能有必要减量或停止治疗(见【**注意事项**】)。在齐多夫定治疗开始时中性粒细胞计数、血红蛋白水平和血清维生素 B₁₂ 水平低的患者,中性粒细胞减少的发生率也会增加。

不常见: 血小板减少和全血细胞减少(伴骨髓再生不良)

罕见: 纯红细胞再生障碍

非常罕见: 再生障碍性贫血

代谢及营养症状

常见: 高乳酸血症

罕见: 乳酸酸中毒(见【**注意事项**】)、食欲减退。

齐多夫定治疗与皮下脂肪减少有关(见【**注意事项**】)。

精神症状

罕见: 焦虑和抑郁

神经系统症状

很常见: 头痛

常见: 头晕

罕见: 失眠、感觉异常、嗜睡、丧失精神敏锐性、痉挛。

心脏器官症状

罕见: 心脏病

呼吸系统、胸及纵膈症状

不常见: 呼吸困难

罕见: 咳嗽

胃肠系统症状

很常见: 恶心

常见: 呕吐、腹痛和腹泻

不常见: 肠胃气胀

罕见: 口腔黏膜色素沉着、味觉障碍和消化不良。

胰腺炎

肝眼系统症状

常见: 肝酶和胆红素的血浓度升高

罕见: 肝功能损害,如严重肝肿大伴脂肪变性。

皮肤及皮下组织类症状

不常见: 皮疹和瘙痒

罕见: 指甲和皮肤色素沉着、荨麻疹和出汗

肌肉骨骼及结缔组织症状

常见: 肌痛

不常见: 肌病

肾脏及泌尿系统症状

罕见: 尿频

生殖系统及乳腺症状

罕见: 男性乳腺发育

全身性不适及给药部位各种反应

常见: 不适

不常见: 发热、全身疼痛和衰弱;

罕见: 寒战、胸痛和流感样综合征。

【禁忌】

已知对拉米夫定、齐多夫定或对本制剂中的任何成分过敏的患者禁用本品。

因为齐多夫定对中性粒细胞减少(<0.75×10⁹/L),或贫血(<7.5g/dL 或 4.65mmol/L)的患者禁用,所以此类患者也禁用本品(见【**注意事项**】)。

【注意事项】

本品部分包含拉米夫定和齐多夫定相关的警告和注意事项。不再提供复方制剂相关的其它注意事项或警告。如果需要进行剂量调节,建议服用拉米夫定和齐多夫定的单方制剂。在这种情况下,医师必须参考单方制剂的处方信息。

如果同时联合服药,患者必须慎重(参见【**相互作用**】)。

应告知患者,尚未证实当前的抗逆转录病毒疗法,包括齐多拉米双夫定片,可以阻断经性接触或血液污染传播 HIV 的危险,故应采取适当的预防措施。

接受齐多拉米双夫定片或任何其他抗逆转录病毒疗法的患者都应继续出现机会性感染和 HIV 感染的其他并发症,因此,应由有经验的医师保持对 HIV 感染患者的密切临床观察。

血液学毒性反应 / 骨髓抑制

齐多拉米双夫定片的组分之一,齐多夫定可导致血液学毒性反应,包括中性粒细胞减少和贫血,特别是晚期 HIV-1 患者中。骨髓功能受损的患者(粒细胞计数少于 1,000 细胞/mm³ 或血红蛋白低于 9.5g/dL)应慎用齐多拉米双夫定片(见【**不良反应**】)。

在接受齐多拉米双夫定片治疗的 HIV-1 晚期患者,建议应频繁监测血液学计数。对于其他 HIV-1 感染者,建议定期进行血液学计数检查。如果发生贫血或中性粒细胞减少,可能需要中断治疗。

肌病

长期使用齐多夫定可导致肌病和肌炎,其病理学变化与 HIV-1 病相似,因此在齐多拉米双夫定片治疗中也可能出现这些情况。

乳酸酸中毒 / 伴有脂肪变性的肝肿大

核苷类似物单药治疗或联合治疗(包括拉米夫定、齐多夫定和其他抗逆转录病毒药物),有报告乳酸酸中毒及伴有脂肪变性的肝肿大,包括致命病例。这些病例中的大部分为女性。肥胖和长期使用核苷类药物都是风险因素。在对已知有肝病风险因素的患者给予齐多拉米双夫定片时,应特别谨慎;但是,无已知风险因素的患者中也有相关病例报告。在出现任何提示乳酸酸中毒或明显肝毒性的临床或实验室体征(包括肝肿大和脂肪变性,即使无转氨酶水平显著升高)的患者中,都应暂停使用齐多拉米双夫定片治疗。

HIV-1 和乙型肝炎病毒合并感染患者

治疗肝炎时加重:在临床试验中,非 HIV 感染者接受拉米夫定治疗慢性 HBV,在停用拉米夫定后出现肝炎加重的临床和实验室证据。除了乙型肝炎病毒 DNA (HBV DNA) 再次出现以外,还主要通过血清 ALT 水平升高检测肝炎加重。尽管大多数事件都有自限性,但在一些病例中报告致命病例。在 HIV-1 和 HBV 合并感染患者中含拉米夫定 HIV-1 治疗方案改为不含拉米夫定方案的上市后经验中,已报告了类似事件。事件与停止拉米夫定治疗的原因关系尚不明确。在停止治疗后,通过临床和实验室随访对患者进行密切监测。目前的证据尚不足以确定重新开始拉米夫定治疗是否可以改变治疗后肝炎加重过程。

含拉米夫定产品之间的重要差异上,齐多拉米双夫定片含有与拉米夫定片和口服液相同的活性成分(拉米夫定)。拉米夫定片 0.1g 产品开发用于治疗慢性乙型肝炎。拉米夫定治疗 HIV-1 和 HBV 合并感染患者的慢性乙型肝炎的安全性和有效性尚未确定。

拉米夫定耐药性 HBV 出现:在接受拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的非 HIV 感染者中,已检出拉米夫定耐药 HBV,并且导致治疗应答减弱(更多内容见拉米夫定片 0.1g 规格产品的完整处方信息)。在合并感染乙型肝炎病毒 HIV-1 感染者中,已经报告接受含拉米夫定抗逆转录病毒治疗方案后出现乙型肝炎病毒突变株,对拉米夫定产生耐药性。

与其他含拉米夫定、齐多夫定和 / 或恩曲他滨的固定剂量复方制剂

齐多拉米双夫定片是拉米夫定和齐多夫定的固定剂量复方制剂。不可以与其他含拉米夫定或齐多夫定的药品合用,包括拉米夫定片和口服液;齐多夫定片、胶囊、糖浆和大输液;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定复方制剂;或硫酸阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定复方制剂,也不可以与其他含恩曲他滨的药品合用,包括依非韦伦、恩曲他滨和替替福韦复方制剂、恩曲他滨单方制剂、恩曲他滨和替替福韦复方制剂或利匹韦林、恩曲他滨和替替福韦复方制剂合用。

与含干扰素和利巴韦林的治疗方案合并用药

体外研究显示,利巴韦林可抑制噻嘧核苷类似物的磷酸化作用,如拉米夫定和齐多夫定。在 HIV-1/HCV 合并感染患者联用利巴韦林与拉米夫定或齐多夫定时,尽管没有发生药代动力学或药效学相互作用(例如: HIV-1/HCV 病毒学抑制作用减弱)的证据(见【**药代动力学**】),但 HIV-1/HCV 合并感染患者在同时接受抗逆转录病毒联合治疗(用于 HIV-1)、干扰素 α 加 / 不加利巴韦林治疗时,会发生肝失代偿(有时为致命事件)。在接受干扰素 α 加或不加利巴韦林联合齐多拉米双夫定片治疗的患者中,应密切监测与治疗相关的毒性反应,尤其是肝失代偿、中性粒细胞减少和贫血。在医学上适当的情况下应停用齐多拉米双夫定片。如果临床毒性反应,包括肝失代偿加重(例如, Child-Pugh 评分大于 6 级),应考虑减少干扰素 α、利巴韦林或二者的剂量或停止治疗(参阅干扰素和利巴韦林的完整处方信息)。

已报告接受利巴韦林和齐多夫定治疗的 HIV-1/HCV 合并感染患者发生贫血加重。不建议利巴韦林与齐多夫定联合应用。

胰腺炎

有胰腺炎病史或存在其他胰腺炎重要风险因素的患者慎用齐多拉米双夫定片。如果患者出现提示可能发生胰腺炎的临床体征、症状或实验室异常,必须立即停用齐多拉米双夫定片(见【**不良反应**】)。

免疫重建炎症综合征

在接受抗逆转录病毒联合治疗，包括齐多拉米双夫定片的患者中，有报告免疫重建炎症综合征。在抗逆转录病毒联合治疗初期，患者的免疫系统可能因有无症状性或残留的机会性感染（如鸟分枝杆菌感染、巨细胞病毒、耶氏肺孢子菌肺炎 [PCP] 或肺链核）而产生炎症反应，必须进一步评价和治疗。

在免疫重建时，自身免疫系统紊乱也有报告（如 Graves 病、多肌炎和格林- 巴利综合征）；然而，报告的发生时间并不确定，可能是在治疗数月之后出现。

脂肪萎缩

齐多夫定治疗与皮下脂肪减少有关。其发生率及严重程度与累积用药量有关。这种脂肪减少主要见于面部、四肢和臀部，可能仅部分可逆，并且在改变为不含齐多夫定治疗方案几个月后可能有所改善。在使用齐多夫定和其他含有齐多夫定的产品治疗期间，应定期评估患者的脂肪萎缩体征，如果怀疑出现了脂肪萎缩，应在可能的情况下改用替代治疗方案。

血脂和血糖

在抗逆转录病毒治疗期间，患者的血脂和血糖水平可能会升高。病情控制和生活方式的改变也可能是导致这种升高的相关影响因素。应考虑监测患者的血脂和血糖水平。在临床适当情况下，应控制血脂异常。

【孕妇和哺乳期妇女用药】

妊娠

C类妊娠

致命风险总结：尚无齐多拉米双夫定片用于孕妇中的充分且良好对照的试验。临床试验数据证实，母亲在怀孕期间接受齐多夫定治疗，可以降低对胎儿的 HIV 垂直传播。采用拉米夫定和齐多夫定进行的动物生殖研究显示，胚胎毒性和胎仔畸形增加（齐多夫定），胚胎死亡增加（拉米夫定）。仅在潜在益处超过对胎儿的潜在风险时方可在妊娠期间使用齐多拉米双夫定片。

拉米夫定和齐多夫定在孕妇中的药代动力学特征与非孕妇相似。在妊娠期间无需剂量调整。

在一项临床试验中，在未接受治疗与接受齐多夫定治疗的 HIV-1 感染女性中，发生的不良事件没有差异。目前尚不清楚与其他 HIV-1 感染者相比，孕妇中的拉米夫定相关不良事件风险是否发生变化。

齐多夫定：在 HIV-1 感染孕妇中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照试验，确定齐多夫定预防母体 - 胎儿 HIV-1 传播率的效用。妊娠期间给予齐多夫定治疗可以降低母体 - 胎儿 HIV-1 传播率，安慰剂治疗组为 24.9%，齐多夫定治疗组为 7.8%。妊娠期相关不良事件在治疗组间没有差异。齐多夫定治疗组与安慰剂组母亲产下新生儿的先天异常发生率相似。发现的异常包括胚胎形成问题（14 周之前），或者是在开始试验药物治疗前或治疗后立即通过超声检查发现。

在一项 I 期临床试验中，研究了齐多夫定在 8 位孕晚期女性中的药代动力学。随着妊娠进展，没有发现药物蓄积的证据。齐多夫定的药代动力学与未怀孕女性相似。与药物通过胎盘的被动性传播一致，新生儿出生时血浆中齐多夫定浓度基本与分娩时母体血浆浓度相同。

生育能力

尚无数据表明拉米夫定一齐多夫定对人类女性的生殖有影响，齐多夫定对男性的精子数量、形态及运动无影响。

哺乳

因为对于母乳喂养的婴儿同时存在发生 HIV-1 传播和严重不良反应的潜在可能，应告知接受齐多拉米双夫定片治疗的母亲不要哺乳。

未研究过齐多拉米双夫定片是否会进入乳汁，但采用拉米夫定和齐多夫定开展的哺乳期试验显示，两种药物都会进入人类乳汁中。在接受拉米夫定单药治疗（300mg 每日二次）或联合治疗（拉米夫定 150mg 每日二次加齐多夫定 300mg 每日二次）的 20 位母亲的乳汁标本中，拉米夫定的浓度可以测量。在另一项试验中，13 位 HIV-1 感染女性单次服用齐多夫定 200mg 后，乳汁和血清中的平均齐多夫定浓度相似。

【剂量用药】

参见【用法用量】。

【老年用药】

参见【用法用量】。

【药物相互作用】

与其他药物的相互作用：因为本品含有齐多夫定和拉米夫定，所以这些药物单时发生的任何已确定的药物相互作用，在使用本品时都可发生。因为拉米夫定的代谢有限、血浆蛋白结合率低并且几乎完全经肾脏清除，故药物与拉米夫定发生相互作用的可能性较小。与此类似，齐多夫定的蛋白结合率很低，但它主要通过与肝脏结合为一种无活性的葡萄糖苷酸化代谢物来清除。由于关于齐多拉米双夫定片药物相互作用的资料有限，故将其与其他药物联合使用时应谨慎。以下列出的相互作用并非全部，仅代表应谨慎对待的此类药物的相互作用。

与拉米夫定相关的药物相互作用：当与本品同时使用其他药物，特别是主要清除途径为主动肾脏分泌，且其通过阳离子系统排泄的药物，例如甲氧苄啶时，应当考虑发生相互作用的可能性。

服用甲氧苄啶，即与甲氧苄啶+ 磺胺甲噁唑 160mg/800 mg 给药时，会引起拉米夫定血浆水平升高。虽然，除非患者已有肾损害，否则无需对拉米夫定做剂量调整。尚未对更大剂量甲氧苄啶对拉米夫定血浆水平的影响进行研究。拉米夫定对甲氧苄啶+ 磺胺甲噁唑的药代动力学无影响。对肾损害患者使用拉米夫定时应仔细评估。

山梨醇：山梨醇溶液（3.2g、10.2g、13.4g）分别与每次 300mg 拉米夫定口服溶液合并使用，导致成人中拉米夫定出现剂量依赖性下降，暴露量（AUC-）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长期一同使用。如不能避免长期合并用药，应考虑对 HIV-1 病毒载量进行更加频繁的监测。

体外研究中，环孢素 A、吡喹酮和更昔洛韦均可降低拉米夫定的抗 HIV 活性。其临床意义尚未可知。
当同时使用拉米夫定和恩曲他滨时，拉米夫定可能抑制恩曲他滨的细胞内磷酸化作用。此外，拉米夫定和恩曲他滨的病毒药代动力学均随同时一病毒逆转录酶基因（M184V）突变而异。因此，联合治疗时，上述药物的疗效可能有限。不建议联合使用拉米夫定与恩曲他滨或含有恩曲他滨的复方制剂。

与齐多夫定相关的相互作用：当同时应用齐多夫定和拉米夫定时，齐多夫定血浆水平的改变无统计学意义。齐多夫定对拉米夫定的药代动力学无影响（见**【药代动力学】**）。

阿托伐他汀：齐多夫定并不影响阿托伐他汀的药代动力学参数。可是，药代动力学资料显示阿托伐他汀可降低齐多夫定葡萄糖苷酸代谢产物的代谢率（齐多夫定的稳态 AUC 增加 33%，而葡萄糖苷酸代谢产物血浆峰浓度降低 19%）。在齐多夫定 500 或 600mg/day 用量下，与阿托伐他汀联合应用 3 周治疗急性期耶氏肺孢子菌肺炎，不可能由于齐多夫定血浆浓度较高而导致不良反应发生率增加。应注意监测接受延长的阿托伐他汀治疗的患者。克拉霉素：克拉霉素片可减少齐多夫定的吸收，可通过齐多夫定与克拉霉素间隔至少 2 小时服用避免此现象。

将齐多夫定与有肾毒性、细胞毒性或干扰红细胞、白细胞的数量或功能的药物同时应用时（例如乙胺嘧啶、磺胺甲噁唑和甲氧苄啶、阿霉素、氯喹酮、全身用吡喹酮、更昔洛韦、两性霉素 B、氟胞嘧啶、长春新碱、长春花碱、阿霉素或干扰素），可增加齐多夫定不良反应的危险性。如有必要使用齐多拉米双夫定片及上述药物中的任何一种联合治疗，则应格外注意监测肾功能和血液学参数，减少一种或一种以上药物的剂量。

当同时应用齐多夫定和司他夫定时，齐多夫定可能抑制后者细胞内磷酸化。因此建议勿将司他夫定与齐多夫定联合使用。

丙磺舒可减少齐多夫定的经肾排泄，另外，与其他药物类似（如可待因、美沙酮、吗啡、异丙肌注、对乙酰氨基酚、阿司匹林或阿莫西林、酚妥拉明、替普生、美沙西洋（羟考酮类似）、劳拉西洋（氯胺安定）、西咪替丁、氟凡丁酯、氨基糖甙）可通过竞争性抑制葡萄糖苷酸化或直接抑制肝细胞微粒体代谢来改变齐多夫定的代谢（见**【注意事项】**）。在与齐多拉米双夫定片的联合治疗中，使用此类药物之前，特别是在长期治疗前，应仔细考虑药物相互作用的可能性。

在一项安慰剂对照研究中，在使用齐多夫定治疗时应用了对乙酰氨基酚，特别是在长期治疗后，会出现中性粒细胞减少的发生率增高。然而，现有的药代动力学资料显示，对乙酰氨基酚既不增高齐多夫定的血浆水平，也不增高其葡萄糖苷酸代谢物的水平。

有人报告，在某些接受齐多夫定治疗的患者中，苯妥英的血中水平低，而有 1 例患者记录为高水平。这些观察提示，在同时接受苯妥英和苯妥英的患者中应密切监测苯妥英的水平，因为许多晚期 HIV 感染患者均有可能促发癫痫发作的中枢神经系统病症。

某些实验用影响 DNA 复制的核苷类似物可拮抗齐多夫定的体外抗 HIV 活性，因此应避免同时使用这些药物。

某些药物，如甲氧苄啶和磺胺甲噁唑、气雾化的吡喹酮、乙胺嘧啶和阿昔洛韦，对于治疗或预防机会性感染可能是必要的。在晚期 HIV 感染病例进行的对照试验中，未检测到毒性增加，可能是因为对这些药物的暴露有限。然而，有 1 份已发表的报告表明，同时使用齐多夫定和阿昔洛韦伴发神经毒性（显著的嗜睡）（见**【注意事项】**中拉米夫定相关的相互作用）。

【药物过量】

尚无本品过量的经验。对于拉米夫定或齐多夫定在人类急性过量服用后的后果，资料有限。但未发生死亡，而且所有患者都可恢复。过量无特异性体征或症状。

治疗：应对患者持续观察毒性的体征（见**【不良反应】**），并给予必要的支持治疗。

因为拉米夫定是可透析的，所以过量时可采用连续的血液透析。虽然对此尚未进行研究，血液透析和腹膜透析对清除齐多夫定仅有的作用可能有限。主要代谢物为 GAZT，血液透析比腹膜透析清除的效率更高。更详细的资料，医师可参阅这些药物各自的说明书。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

拉米夫定：拉米夫定作为一种合成的核苷类似物。在细胞内，拉米夫定被磷酸化为其活性 5'- 三磷酸代谢产物拉米夫定三磷酸盐（3TC-TP）。3TC-TP 的主要作用机制是通过嵌入核苷酸类似物后导致 DNA 链合成中止来抑制逆转录酶（RT）。

齐多夫定：齐多夫定是一种合成的核苷类似物。在细胞内，齐多夫定被磷酸化为其活性 5'- 三磷酸代谢产物齐多夫定三磷酸酯（ZDV-TP）。ZDV-TP 的主要作用机制是通过嵌入核苷酸类似物后导致 DNA 链合成中止来抑制 RT。

抗病毒活性

拉米夫定加齐多夫定：在 HIV-1 感染的 MT-4 细胞中，拉米夫定与不同比例的齐多夫定联合用药无拮抗作用。拉米夫定：使用标准佐林氏试验，在包括单核细胞和新鲜人外周淋巴瘤细胞（PBMC）的大量细胞系中评估拉米夫定对 HIV-1 的抗病毒活性。EC50 值在 0.003 至 15μM（1μM=0.23μg/ml）之间。针对 HIV-1 进化枝 A～G 和 O 组病毒（n=3，除进化枝 B 的 n=2 外），拉米夫定的中位 EC₅₀ 值分别为 60nM（范围：20～70nM）、35nM（范围：30～40nM）、30nM（范围：20～90nM）、20nM（范围：3～40nM）、30nM（范围：1～60nM）、30nM（范围：20～70nM）、30nM（范围：3～70nM）和 30nM（范围：3、20～90nM）。在 PBMC 中对 HIV-2 分离株（n=4）的 EC₅₀ 值范围为 0.003～0.120μM。在 MT-4 细胞中，用于治疗慢性 HCV 感染的利巴韦林（50μM）使拉米夫定的抗 HIV-1 活性降低了 3.5 倍。

齐多夫定：在包括单核细胞和新鲜人外周淋巴瘤细胞在内的多个细胞系中评估了齐多夫定对 HIV-1 的抗病毒活性。齐多夫定的 EC₅₀ 和 EC₅₀ 值分别为 0.01～0.49μM（1μM=0.27μg/ml）和 0.1～9μM。对于无与耐药性相关的氨基酸取代的初治受试者的 HIV-1，Vircro 公司（n=92 基线样品）给出的中位 EC₅₀ 值为 0.011μM（范围：0.005～0.110μM），而 Monogram Biosciences 公司（n=135 基线样品）给出的中位 EC₅₀ 值为 0.0017μM（范围：0.006～0.0340μM）。齐多夫定对不同 HIV-1 进化枝（A～G）的 EC₅₀ 值范围为 0.00018～0.02μM，而对 HIV-2 分离株的 EC₅₀ 值范围为 0.00049～0.004μM。已发现利巴韦林可抑制细胞培养物中齐多夫定的磷酸化。

拉米夫定和齐多夫定均未对所检测的抗 HIV 药物产生拮抗作用，但司他夫定除外，其与齐多夫定的拮抗关系已在细胞培养中得到证实。

耐药性

在接受拉米夫定单药治疗或拉米夫定加齐多夫定联合治疗的受试者中，大多数受试者的 HIV-1 分离株在 12 周内对拉米夫定具有表型和基因型耐药性。

在拉米夫定 / 齐多夫定长期治疗后，已从受试者中分离出对拉米夫定和齐多夫定耐药的 HIV-1 株。双重耐药需要存在多个氨基酸取代，其中最重要的可能是 G333E。双重耐药的发生率和在双重耐药发生之前所需的联合治疗持续时间未知。

拉米夫定：在细胞培养中选择了 对拉米夫定耐药的 HIV-1 分离株，并且也已从接受拉米夫定或拉米夫定加齐多夫定治疗的受试者中回收到。在细胞培养物中选择且从接受拉米夫定治疗的患者中回收到的分离株的基因型分析显示，该耐药性是由 HIV-1 逆转录酶在密码子 184 位的特定氨基酸取代将甲硫氨酸改变为缬氨酸或异亮氨酸所致（M184V）。

齐多夫定：在细胞培养中选择了 对齐多夫定敏感性降低的 HIV-1 分离株，并且也从接受齐多夫定治疗的受试者中回收到。在细胞培养物中选择且从接受齐多夫定治疗的受试者中回收到的分离株的基因型分析显示，HIV-1 RT 中的胸苷类似物突变（TAM）取代（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y 或 F、K219E/ R/ H/ Q/ N）导致齐多夫定耐药。通常，取代越多耐药性水平越高。

在基线时携带耐齐多夫定病毒的一些受试者中，接受拉米夫定和齐多夫定治疗 12 周后恢复对齐多夫定的表型敏感性。

交叉耐药性

在核苷逆转录酶抑制剂（NRTI）中观察到交叉耐药性。未见拉米夫定和齐多夫定之间交叉耐药的报道。在一些接受拉米夫定单药治疗或拉米夫定与齐多夫定联合治疗的受试者中，分离株出现了在密码子 184 位的取代，这导致对拉米夫定的耐药。

齐多夫定导致的逆转录酶胸苷类似物突变（TAM）取代可导致对阿巴卡韦、去羟肌苷、司他夫定和替诺福韦的交叉耐药。

毒理研究

遗传毒性

拉米夫定：拉米夫定在 L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞 TK 基因突变试验中具有致突变性，在人淋巴瘤细胞染色体畸变试验中可能导致染色体断裂。拉米夫定在 Ames 试验、体外细胞转化试验、大鼠微核试验、大鼠骨髓细胞遗传学试验和大鼠肝脏程序外 DNA 合成试验中结果均为阴性。

齐多夫定：齐多夫定 L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞 TK 基因突变试验、体外细胞转化试验、体外人淋巴瘤细胞遗传学试验，以及重复给药的小鼠和大鼠微核试验结果为阳性。单次给药的大鼠细胞遗传学试验结果为阴性。

生殖毒性

拉米夫定：

拉米夫定 4000mg/kg/ 天 [约为人用剂量 300mg C_{max} 的 42 倍（雄性）或 63 倍（雌性）] 未见对雄性或雌性大鼠生育力有影响。

妊娠大鼠和免于器官形成期经口给予拉米夫定，大鼠从妊娠第 7 天至第 16 天给药，剂量为 90、600、4000mg/kg/ 天，免从妊娠第 8 天至第 20 天给药，剂量为 90、300、1000mg/kg/ 天，以及 15、40、90mg/kg/ 天。拉米夫定在大鼠胎盘中血浆浓度 C_{max} 高于人推荐剂量暴露量的约 35 倍时，未见致畸作用。在全身暴露量 AUC 与人推荐剂量全身暴露量相近时，在免中观察到早期胚胎死亡，但大鼠血浆浓度 C_{max} 高于人推荐剂量暴露量的 35 倍时，未见此类现象发生。妊娠大鼠试验显示拉米夫定可通过胎盘进入胎儿体内。

在鼠生育力 / 围产期发育毒性试验中，母体大鼠在配交前产后第 20 天经口给予拉米夫定 180、900、4000mg/kg/ 天，未见对子代发育（包括生育力和生殖功能）的影响。

齐多夫定：

雌雄大鼠经口给予齐多夫定 450mg/kg/ 天 [以体表面积计，约为成人推荐剂量（300mg，每天 2 次）的 7 倍]，根据受孕率未见对生育力的影响。

大鼠从交配前 26 天到妊娠直至产后第 21 天连续给予齐多夫定 50、150、450mg/kg/ 天，在暴露量 AUC 约为人推荐剂量的 33 倍时可见胚胎吸收增加，但是在大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，于妊娠第 6～15 天经口给予齐多夫定 125、250、500mg/kg/ 天，在暴露量 AUC 约为人推荐剂量的 117 倍时未见胚胎吸收。在免胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，于妊娠第 6～18 天经口给予齐多夫定 75、150、500mg/kg/ 天，500mg/kg/ 天（暴露量 AUC 约为人推荐剂量的 108 倍）可见胚胎吸收增加；150mg/kg/ 天（暴露量 AUC 约为人推荐剂量的 23 倍）未见胚胎吸收。以上大鼠和免胚胎 - 胎仔发育毒性试验中未见致畸作用。在另一项生殖毒性试验中，大鼠于妊娠第 6～15 天给予齐多夫定达 3000mg/kg/ 天，在暴露量（基于 AUC）约为人推荐剂量的 300 倍时可见明显的母体毒性和胎仔畸形率增加，但 600mg/kg/ 天时未见致畸作用。

致毒性

拉米夫定：大鼠和小鼠的长期致癌试验结果显示，当暴露量达临床暴露量的 10 倍（小鼠）和 58 倍（大鼠）时，拉米夫定未显示出致癌性。
齐多夫定：小鼠和大鼠经口给予齐多夫定三个剂量（每组雄雌各 60 只）。最初的单日剂量为小鼠 30、60、120 mg/kg/ 天，大鼠 8、220、600mg/kg/ 天。由于治疗相关的贫血，小鼠剂量在第 90 天后降低至 30、60、40mg/kg/ 天，而在大鼠中，在第 91 天仅将高剂量减少至 450mg/kg/ 天，然后在第 279 天降低至 300mg/kg/ 天。在鼠中，最高剂量组中出现 7 例迟现（19 个月后）的阴道肿瘤（5 例非转移性膀胱细胞癌，1 例膀胱细胞乳头状瘤和 1 例膀胱肉瘤）；中剂量组动物出现一例迟现的阴道膀胱细胞乳头状瘤；在最低剂量下未见发现阴道肿瘤。在大鼠中，最高剂量组中出现 2 例迟现（20 个月后）的非转移性阴道膀胱细胞癌；低剂量或中剂量组未见发现阴道肿瘤。在两个子属的两种性别中均未观察到其他与药物相关的肿瘤。

在小鼠和大鼠中产生肿瘤的剂量，按药物暴露（以 AUC 计）推算，约为人推荐治疗剂量（100mg，每 4 小时一次）估计暴露量的 3 倍（小鼠）和 24 倍（大鼠）。
该读出类动物致癌性试验结果对人类的预测性如何尚不明确。
【药代动力学】
吸收：
拉米夫定和齐多夫定在肠道中良好吸收。正常情况下，成人拉米夫定的口服生物利用度为 80%-85%，而齐多夫定则为 60%-70%。
一项对健康志愿者进行的生物等效性研究，比较了齐多拉米双夫定片与拉米夫定（3TC）150mg 片剂和齐多夫定（Retrovir）300mg 片剂一起服用的效果。
在双盲研究中，齐多拉米双夫定片与拉米夫定 150mg 及齐多夫定 300mg 片剂联合服用具有生物等效。在服用齐多拉米双夫定片之后，拉米夫定的 C_{max}（95% 可信限）为 1.5μg/ml（1.3-1.8），齐多夫定为 1.8μg/ml（1.5-2.2）。拉米夫定和齐多夫定的中位 t_{1/2}（范围）分别为 0.75 小时（0.50-2.00）和 0.50 小时（0.25-2.00）。给予拉米夫定片与食物同服给药之后，拉米夫定和齐多夫定大吸收的程度（AUC-）及半衰期的估计值与空腹研究对相应剂量组都相似。
然而，两药的吸收速率都有所降低。拉米夫定的平均 C_{max} 为空腹状态的 85%，而中位 t_{1/2} 从 0.75 小时增加至 1.5 小时，齐多夫定的平均 C_{max} 为空腹状态的 55%，而中位 t_{1/2} 从 0.5 小时增加至 1.0 小时。
将食品破碎，与少量的半固体或液体食物同服，不会对药品质量产生影响，也不会因此改变临床效果。此结论是基于食品活性成分的生化 and 药代动力学特征以及齐多拉米双夫定片在水中的体外溶出行为，并且假设患者将本品碾碎并 100% 转移后立即服用。
特殊患者群体中的药代动力学：
肾损害或肝损害患者的齐多夫定药代动力学资料有限。对晚期肾衰竭和重度肝损害的患者，需调整齐多夫定的剂量。妊娠妇女的齐多夫定药代动力学资料也有限。老年患者中的齐多夫定药代动力学研究，尚无特别资料。一项拉米夫定单剂药代动力学研究显示，对肾功能正常、中度受损（肌酐清除率 <30ml/min 但 >10ml/min）及终末期肾衰者（肌酐清除率 <10ml/min）的 HIV 感染患者（n=16），拉米夫定的清除和药代动力学之间呈线性关系。
因为对肾损害患者需调整拉米夫定的剂量，对晚期肾衰竭或重度肝损害患者需调整齐多夫定的剂量，故建议对相应患者不使用复方制剂，如齐多拉米双夫定片（见**【注意事项】**）。

老年人

尚在 65 岁以上的患者中研究拉米夫定和齐多夫定的药代动力学。

儿童患者

5—6 岁以上儿童的齐多夫定药代动力学特征与成人相似。在成人和儿童所有研究剂量下，齐多夫定均迅速从胃肠道吸收，生物利用度在 60%～74% 之间，平均值为 65%。按 120mg/m² 和 180mg/m² 体表面积服用齐多夫定口服液后，平均稳态血浆峰浓度（C_{ss}-_{max}）分别是 4.45μM（1.19μg/ml）和 7.7μM（2.06μg/ml）。儿童口服 180mg/m² 体表面积给药，一天 4 次的系统暴露量（24 小时 AUC40.08 μM 或 10.9h⁻¹ μg/ml）与成人 200mg，一天 6 次用药的系统暴露量（40.7h⁻¹ μM 或 10.9h⁻¹ μg/ml）一致。
在 6 至 2-13 岁 HIV 感染的儿童患者中，给受试者按 120mg/m²，一天三次服用齐多夫定，之后再调整为一天两次 180mg/m² 给药，对齐多夫定的血浆药代动力学进行评估。一天两次的给药方案血浆中系统暴露量（日 AUC 和 C_{max}）与一天三次的给药方案相当。

总体，拉米夫定在儿童患者中的药代动力学与成人相似。但是，在 12 岁以下的儿童患者中绝对对生物利用度下降了大约 55%-65%。另外，在年龄较小的儿童患者中系统清除率值较大，随着年龄的增长，系统清除率逐渐降低，大约 在 12 岁左右达到成人的清除率。鉴于上述差异，拉米夫定儿童患者（从 3 龄至 12 岁，约 6kg 至 40kg）的推荐剂量是 8mg/kg/ 天。
上述剂量获得的药 - 时曲线下面积（AUC_{0-∞}）的平均范围从 3,800 至 5,300ng · h/mL。最新研究结果表明，在 2 至 6 岁儿童患者的暴露量相对于其他年龄组可能会降低 30% 左右。支持此结论的更多数据正在进一步的收集中，但目前已获得的数据显示，拉米夫定的有效性在该年龄组并未减弱。

分布：

静脉给药的研究表明，拉米夫定的平均表观分布容积为 1.3L/kg，与血浆蛋白的结合有限。齐多夫定的血浆蛋白结合率为 34% 至 48%。

有限的资料显示，拉米夫定进入中枢神经系统的穿透率相对较低。单独给药 2.4 小时后，拉米夫定和齐多夫定的脑脊液 / 血清浓度平均比值大约分别为 0.12 和 0.5。

代谢：

拉米夫定的可能性为代谢有限（肝脏代谢<10%）、与血浆蛋白结合有限以及几乎完全经肾脏清除，发生不良的药物相互作用的危险性低。与甲氧苄啶（即复方磺胺甲噁唑的成分之一）有相互作用，服用甲氧苄啶 160mg/ 磺胺甲噁唑 800mg，每日一次，5 天后，引起拉米夫定暴露量增加 40%。高剂量的甲氧苄啶对拉米夫定血浆水平的影响还未作研究。

齐多夫定经肠道过效被迅速代谢为 3'- 脱氧 -3'- 脱氧 -5'- O-E-D- 葡萄糖吡喃噻糖腺苷酸苷（GAZT），该物质的清除半衰期为 1 小时（范围为 0.61 至 1.73 小时）。在口服给药后，尿中齐多夫定和 GAZT 的回收分别占所给剂量的 14% 和 74%，而总的尿回收率平均为 90%（范围为 63% 至 95%），由此表明其吸收度高。

有限的资料证明，3'- 氨基 -3'- 脱氧胸苷（AMT）是齐多夫定经静脉和口服给药后的代谢物。一项小型的体外研究显示，AMT 减少造血祖细胞的生长；但其临床意义尚未知。

排泄：

拉米夫定的平均终末清除半衰期为 5 至 7 小时，而平均系统清除大约是 0.32L/h/kg，以肾脏清除为主（>70%），通过肾小管主动分泌清除，只有少部分（<10%）通过肝脏代谢。

对肾损害患者的研究显示，拉米夫定的清除受肾功能障碍的影响。对于肌酐清除率 <50ml/min 的患者，需要减少小剂量（详见**【用法用量】**）。

齐多夫定的平均终末清除半衰期大约为 1 小时，经肾清除估计为 0.34L/h/kg，表明主要通过肾小球滤过及肾小管主动分泌清除。在晚期肾衰竭患者中齐多夫定的浓度有增高。

有限的资料显示，齐多夫定可通过胎盘，并可能出现于羊水和胎儿血液 中；齐多夫定在精液中也可检测到。在大鼠和家兔中拉米夫定可穿过胎盘。

【贮 藏】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】24 个月。

【执行标准】YBH02702024

【批准文号】国药准字 H20113129

【上市许可持有人】

名称：安徽亿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

电话号码：0551-65228230

传真号码：0551-65228200

网址：http://www.bcpharm.com

【生产企业】

企业名称：安徽亿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：0551-65228200

网址：http://www.bcpharm.com