

核准日期：2019年01月15日
修改日期：2020年09月21日
2021年04月08日
2021年09月08日
2022年02月10日
2025年03月10日



拉米夫定替诺福韦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：治疗后乙型肝炎严重急性恶化

已有报告指出，合并感染 HBV 和 HIV-1 且停用拉米夫定或富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者出现了乙型肝炎严重急性恶化。因此，对于这类患者，应当严密监测肝功能，如果条件适当，可以准许患者开始抗乙肝病毒治疗（参见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：拉米夫定替诺福韦片
英文名称：Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
汉语拼音：Lamifuding Tīnuofuwei Pian

【成份】

本品为复方制剂，每片含拉米夫定 300mg 和富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后呈白色或类白色。

【适应症】

本品可以与其他抗反转录病毒药物联用，用于治疗 18 岁以上成人的 HIV-1 感染。

【规格】

每片含拉米夫定 300mg 和富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg。

【用法与用量】

本品应在治疗 HIV 感染方面有经验的医生指导下服用。

成人：口服。推荐剂量为每天一次，一次一片，空腹或与食物同服。当需要停止使用本品中的任一组分或需要调整剂量时，建议使用拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的单方制剂替代本品。

肾功能损害患者

由于本品为复方制剂，无法进行剂量调整，因此不推荐肾功能不全（肌酐清除率小于 50ml/min）的患者或终末期肾病患者需血液透析的患者使用本品。这类患者建议使用拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的单方制剂替代本品。

【不良反应】

以下不良反应信息部分源自于拉米夫定片和富马酸替诺福韦二吡呋酯片临床研究相关资料。说明书中的其它小节中，也对以下不良反应进行了讨论：

- 乳酸酸中毒/伴有脂肪变性的重度肝肿大（参见【注意事项】）。
- 严重急性乙肝恶化（参见【注意事项】）。
- HIV-1 和 HCV 合并感染的患者出现肝功能失代偿（参见【注意事项】）。
- 胰腺炎（参见【注意事项】）。
- 新发作或恶化的肾损害（参见【注意事项】）。
- 骨影响（参见【注意事项】）。
- 免疫重建综合征（参见【注意事项】）。

临床试验经验

因为临床试验是在各种不同条件下进行的，在某种药物的临床试验中所观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较，且可能无法反映出实际观察到的发生率。

境外研究 903—治疗引发的不良反应

在 600 名未接受过治疗的患者中进行了双盲对照试验。患者接受了为期 144 周的富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）(N=299) 或他夫定（dTT）(N=301) 与拉米夫定（3TC）和依非韦仑（EFV）联合治疗（研究 903），其中最常见的不良反应为轻至中度的胃肠副作用和头晕。

轻度不良反应（1 级）很常见，两组的发生率相似，包括头晕、腹泻和恶心。经筛选的治疗期间出现的中至重度不良反应总结见表 1。

表 1 研究 903 任一治疗组中发生率≥5%且经筛选的治疗期间出现的不良反应¹（2 至 4 级）（N=144 周）

	TDF+3TC+EFV		dTT+3TC+EFV	
	N=299		N=301	
全身				
头痛	14%		17%	
疼痛	13%		12%	
发热	8%		7%	
腹痛	7%		12%	
背痛	9%		8%	
乏力	6%		7%	
消化系统				
腹泻	11%		13%	
恶心	9%		9%	
消化不良	4%		5%	
呕吐	5%		9%	
代谢疾病				
脂肪代谢障碍 ²	1%		8%	
肌肉骨骼				
关节痛	5%		7%	
肌痛	3%		5%	
神经系统				
抑郁	11%		10%	
失眠	5%		8%	
头晕	3%		6%	
周围神经病变 ³	1%		5%	
焦虑	6%		6%	
呼吸				
肺炎	5%		5%	
皮肤和附属器				
皮肤事件 ⁴	18%		12%	

1. 不良反应发生率是基于所有治疗期间出现的不良事件且不论其是否与研究药物有关。
2. 脂肪代谢障碍代表了研究者描述的各种不良事件，并不是试验方案定义的综合症。
3. 周围神经病变包括周围神经炎和神经病变。
4. 皮肤事件包括皮疹、痒疹、斑疹、荨麻疹、水疱疹、脓疱疹。

实验室异常：可能夫定组除了空腹胆固醇和空腹甘油三酯升高（分别为 40% 和 9%）比富马酸替诺福韦二吡呋酯（分别为 19% 和 1%）更常见以外，该研究观察到的其他实验室异常在富马酸替诺福韦二吡呋酯和可能夫定治疗组的发生频率相似。3 级和 4 级实验室异常总结见表 2。

表 2 研究 903 富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的患者中发生率≥10% 3 级/4 级实验室异常（N=144 周）

	TDF+3TC+EFV		dTT+3TC+EFV	
	N=299		N=301	
所有 ≥3 级的实验室异常	36%		42%	
空腹胆固醇（≥240mg/dL）	19%		40%	
肌酸酐酶 (男性：≥9900/L) (女性：≥8450/L)	12%		12%	
血清淀粉酶 (>175U/L)	9%		8%	
谷草转氨酶 (男性：>180U/L) (女性：>170U/L)	5%		7%	
谷丙转氨酶 (男性：>215U/L) (女性：>170U/L)	4%		5%	
血尿（>100 个红细胞/高倍视野）	7%		7%	
中性粒细胞（<750/mm ³ ）	3%		1%	
空腹甘油三酯（>750mg/dL）	1%		9%	

胰腺炎：在经抗反转录病毒核苷类药物治疗的儿童受试者中，单独使用拉米夫定或其他抗反转录病毒药物联合使用，有观察到胰腺炎的发生，其中部分病例具有致命性。（参见【注意事项】）。

骨密度的变化：研究 903 入组的是 HIV-1 感染成年受试者，与接受可能夫定+拉米夫定+依非韦仑的受试者相比（-1.0% ±4.6），接受富马酸替诺福韦二吡呋酯+拉米夫定+依非韦仑治疗的患者第 144 周腰椎 BMD 较基线下降的百分比均值明显更高（-2.2%±3.9），两个治疗组骨骼的 BMD 变化值接近（富马酸替诺福韦二吡呋酯组是-2.8%±3.5，可能夫定组是-2.4% ±4.5），两组 BMD 下降大部分是在试验的第 24-48 周出现，并且持续至第 144 周。富马酸替诺福韦二吡呋酯组 28% 的受试者较之可能夫定组 21% 的受试者，骨性 BMD 至少下降 5%，或者骨性 BMD 下降 7%。此外，富马酸替诺福韦二吡呋酯组 6 位受试者报告具有临床意义的骨折（除外手指和脚趾骨折）。此外，和可能夫定相比，富马酸替诺福韦二吡呋酯组的骨代谢生物标志物（血清骨钙素特异性碱性磷酸酶、血清骨钙蛋白、血清 C 反应蛋白和尿 N 糖肽）显著升高，血清甲状旁腺激素和 1, 25 维生素 D 的水平升高；但是骨钙素特异性碱性磷酸酶除外，这些指标变化后的数值仍在正常范围内（参见【注意事项】）。

上市后经验：

在拉米夫定替诺福韦片的每个组分获批后的使用过程中发现了以下不良反应。由于上市后反应是自发性报告，其来源的人群大未未知，所以无法可靠估计其发生率或建立其与药物暴露之间的因果关系。选择总结这些不良反应是因为它们的严重性、报告频率或与拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯存在潜在的因果关系。

拉米夫定

全身：体内脂肪重新分布/蓄积（参见【注意事项】）
内分泌和代谢：高血糖
一般异常：乏力

血液和淋巴系统：贫血（包括纯红细胞再生障碍性贫血和严重贫血在治疗中进展）

肝脏和胆囊：乳酸性酸中毒和脂肪性肝病、治疗乙型肝炎恶化（参见【注意事项】）

过敏反应：过敏反应、荨麻疹

肌肉骨骼：肌无力、磷酸肌酸酐酶（CPK）升高、横纹肌溶解

皮肤：脱发、痒疹

富马酸替诺福韦二吡呋酯

免疫系统疾病：过敏反应（包括血管性水肿）
代谢和营养疾病：乳酸性酸中毒、低钾血症、低磷血症

呼吸、胸腔和纵隔疾病：呼吸困难

胃肠道疾病：胰腺炎、淀粉酶升高、腹痛

肝脏疾病：肝脂肪变性、肝炎、肝酶升高（谷草转氨酶、谷丙转氨酶、γ-谷氨酰转氨酶最常见）

皮肤和皮下组织疾病：皮疹

肌肉骨骼和结缔组织疾病：横纹肌溶解症、骨软化症（表现为背痛，可能导致骨折）、肌无力、肌病

肾和泌尿疾病：肾功能不全、急性肾衰、肾衰、急性肾小管坏死、Fanconi 综合征、近端肾小管病变、间质性肾炎（包括急性病例）、肾性尿崩症、肌酐升高、尿蛋白、多尿

全身性疾病与用药部位状况：无力

以下不良反应（已在上述身体系统标题下列出），可能由近端肾小管病变引起：横纹肌溶解症、骨软化症、低钾血症、肌无力、肌病、低磷血症。

【禁忌】

禁用：先前对本品中任何一种活性物质或赋形剂过敏的患者。

【注意事项】

1、乳酸性酸中毒/严重肝肿大伴脂肪变性

单独使用核苷类似物治疗或联用其他抗反转录病毒药物治疗时，曾有发生乳酸性酸中毒和严重肝肿大伴脂肪变性的报告，包括出现致死病例。任何患者的临床或实验室结果如果提示有乳酸性酸中毒或显著的肝毒性（可能包括肝肿大和脂肪变性，即使转氨酶没有显著升高），应当暂停本品治疗。

2、合并感染 HIV-1 与 HBV 的患者出现乙型肝炎严重急性恶化

在治疗肝炎恶化：在开始抗反转录病毒治疗之前，应对所有 HIV-1 感染患者进行 HBV 检测。停用抗 HBV 治疗（包括拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯）可能与肝炎严重急性恶化有关。对合并感染 HBV 但停用本品治疗的患者，在停止治疗后还要持续至少数月的严密监测（包括临床及实验室随访）。如果条件适当，可以准许患者重新开始抗 HBV 治疗。

当拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯用于控制 HIV 感染的联合治疗时，也具有抗 HBV 活性，但未与富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 和拉米夫定 300mg 联用治疗 HBV 的研究。本品不建议用于治疗慢性 HBV 感染。

3、与干扰素和利巴韦林为基础的治疗方案联用时有出现肝功能失代偿的风险

体外研究显示利巴韦林可以减少嘧啶核苷类似物（如本品组分中拉米夫定）的磷酸化。虽然在 HIV-1/HCV 合并感染的患者中，利巴韦林与拉米夫定联用时未观察到药代动力学或药效学相互作用（例如，HIV-1/HCV 病毒学抑制的丧失）的证据（参见【药代动力学】），但 HIV-1/HCV 合并感染的患者接受抗反转录病毒药物治疗联合干扰素 α（联用或不联用利巴韦林）时有发生肝功能失代偿（部分甚至致命）。接受干扰素 α（联用或不联用利巴韦林）联合拉米夫定治疗的患者均应密切监测治疗相关的毒性反应，特别是肝功能失代偿。作为处理方法，应选择停用拉米夫定。如果观察到毒性加重（包括肝功能失代偿），还应考虑减少或停用干扰素 α 和（或）利巴韦林。请参阅干扰素和利巴韦林的说明书。

4、胰腺炎

对于儿童患者，既往有抗反转录病毒核苷类药物暴露史、有胰腺炎病史或有其他发生胰腺炎的危险因素，应谨慎使用拉米夫定（本品的组分之一），如果临床特征、症状或实验室的异常提示有胰腺炎发生，应立即停用本品（参见【不良反应】）。

5、新出现的或更严重的肾功能损害

富马酸替诺福韦二吡呋酯（本品的组分之一）主要通过肾脏清除。使用富马酸替诺福韦二吡呋酯时，曾有其引起肾功能损害的报告，包括出现急性肾衰和 Fanconi 综合征（肾小管损伤伴严重低磷酸血症）的病例（参见【不良反应】）。

建议在开始治疗前以及使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗期间临床上适当对所有患者进行评估肌酐清除率。在停止治疗后还要持续至少数月的严密监测（包括临床及实验室随访）。如果条件适当，可以准许患者重新开始抗 HBV 治疗。

富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗期间定期重复评估这些指标。

如果目前或近期曾使用过有肾毒性的制剂（例如大剂量或者多剂量非甾体类抗炎药【NSAIDs】），应当避免使用本品治疗（参见【药物相互作用】）。具有肾功能不全危险因素、使用富马酸替诺福韦二吡呋酯病情稳定的 HIV 感染患者，曾有给予于大剂量或者多剂量 NSAIDs 后报告急性肾衰竭的病例。有些患者需要住院甚至是肾脏替代治疗。如果需要，具有肾功能不全风险的患者可以考虑非甾体类抗炎药的替代药物。

骨髓持续存在或者加重、四肢痛、骨折和/或肌肉疼痛或者无力可能是近端肾小管病变的表现，应该立即评估风险患者的肾功能。

6、骨质疏松

骨密度（BMD）：HIV-1 感染成年患者的临床试验中，和对照药物相比，富马酸替诺福韦二吡呋酯的 BMD 下降的程度略低。骨代谢的生化标记物升高，提示骨转换高于对照药物。富马酸替诺福韦二吡呋酯受试者的血清甲状旁腺激素水平和 1, 25 维生素 D 水平也更高。（参见【不良反应】）。

尚不明确富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的 BMD 和生化标记物变化对骨骼长期健康和未来骨折风险的影响。在有理性骨折病史或有骨硬化症或骨质疏松风险的成人，应当考虑评估 BMD。尽管没有对补充钙和维生素 D 的作用进行研究，但这样的补充可能对所有患者都有益。如果怀疑有异常，应当进行适当的会诊。

矿化缺陷：曾经报道过与使用富马酸替诺福韦二吡呋酯有关的骨软化症病例，与近端肾小管病变有关，表现为骨髓或四肢痛，并可能造成骨折（参见【不良反应】）。近端肾小管病变病例也有关节痛、肌痛或者无力的报告。具有肾功能不全风险的患者，在使用含富马酸替诺福韦二吡呋酯的药物治疗期间，应监测治疗期间出现骨软化症或者无力的患者。这时应考虑继续关于近端肾小管病变的低磷血症和骨软化症（参见【注意事项】）。

7、免疫重建综合征

接受抗反转录病毒联合治疗（包括拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯）的 HIV 感染患者中，曾经报告过免疫重建综合征。在抗反转录病毒联合治疗的初期，免疫系统反应的患者有可能对顽固性或残余的机会性感染（例如鸟结核分枝杆菌感染、巨细胞病毒、肺孢子菌肺炎（PCP）或结核）产生炎症性应答，对此有必要进一步评价和治疗。

此外，曾有在免疫重建时发生自身免疫失调（例如格林巴雷综合征、多肌炎和格林-巴利综合征）的报告。然而，发病的时间更多样化，也可能在开始治疗后数月内发生。

8、早期病毒学研究失败

HIV 感染受试者中的临床试验证明，与包含两种核苷逆转录酶抑制剂和一种核苷逆转录酶抑制剂或一种 HIV 蛋白酶抑制剂的三联药物治疗方案相比，某些只包含三种核苷类反转录酶抑制剂（NRTI）的药物治疗方案总体上有效性较弱。尤其应考虑到已有早期病毒学失败和高耐药性的报告。因而应谨慎使用三联核苷治疗方案。对使用三联核苷类药物的患者，应仔细监测并更改治疗方案。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、孕妇

风险概述

从抗反转录病毒妊娠（APR）项目中获得的数据显示，拉米夫定的总体出生缺陷风险与 Metropolitan Atlanta 先天缺陷项目（MACDP）参考人群的背景出生缺陷率（2.7%）没有差异。

妊娠暴露是在器官发生期间接受拉米夫定经口给药后（全身暴露量与推荐剂量量下的暴露量【AUC】相似）可导致胚胎毒性。动物研究结果与人类妊娠登记中心的数据相关性不详。在孕妇中没有足够的、具有良好对照的富马酸替诺福韦二吡呋酯相关研究。由于动物生殖研究并不总是能够预测人类的反应，所以只有在明确需要的情况下才能在怀孕期间使用富马酸替诺福韦二吡呋酯。

数据

拉米夫定：基于妊娠期间使用拉米夫定后产下活产儿的 11000 多例（其中 4300 多例在妊娠早期用药）APR 前瞻性报告，拉米夫定的总体出生缺陷风险与 MACDP 美国参考人群的背景出生缺陷率（2.7%）没有差异。在妊娠早期使用含拉米夫定的方案后，活产儿出生缺陷的发生率分别为 3.1%（95%CI：2.6%-3.7%）。

在南非进行了 2 项临床试验，研究拉米夫定在妊娠妇女体内的药代动力学。该试验在以下受试者中进行药代动力学评估：接受 150mg 拉米夫定每日两次且联用齐多夫定的 16 例妊娠 36 周女性；接受 150mg 拉米夫定每日两次且联用齐多夫定的 10 例妊娠 38 周女性；接受 300mg 拉米夫定每日两次且未联用其他抗逆转录病毒药物的 10 例妊娠 38 周女性。这些试验的目的并非提供疗效信息，且不具备提供该信息的能力。拉米夫定在妊娠妇女体内的药代动力学特征与非孕期的成人和产妇产后类似。拉米夫定在母体、新生儿和脐带血样本中的浓度基线相似。在部分受试者中，于胎膜自然破裂后采集羊水样本，结果显示拉米夫定可透过人体胎膜。羊水中拉米夫定的浓度为相应母体血清浓度的 2 倍，范围为 1.2-2.5 μg/ml（150mg，每日两次）和 2.1-5.2 μg/ml（300mg，每日两次）。

动物数据

拉米夫定：妊娠大鼠的研究表明，拉米夫定可经胎盘转移至胎仔体内。妊娠大鼠和家兔接受拉米夫定经口给药的生殖研究，当药物剂量下的血液浓度约为推荐剂量下人体暴露量的 35 倍时，在大鼠和家兔中没有观察到胎仔畸形证据。在与人类似别的暴露量下，于家兔中观察到早期胚胎致死迹象，但当大鼠暴露量为推荐剂量下人体暴露量的 35 倍时，并未观察到该作用。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在大鼠和家兔中进行了生殖研究，根据体表面积和比较的剂量最高分别为人的 14 和 19 倍，结果显示没有证据表明因替诺福韦造成生育力受损或对胚胎有毒。

2、哺乳

拉米夫定：拉米夫定可排泌到乳中。从接受拉米夫定单一疗法的 20 位母亲获得的母乳样品，每天两次 300mg（相当于本品中剂量的 2 倍），可以检测到拉米夫定的浓度。没有关于拉米夫定对母乳喂养儿和对母乳喂养的影响信息。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在产后第一周从 5 个 HIV-1 感染母亲获得的母乳样品中显示，替诺福韦以低水平在乳中排泌，这种暴露对母乳喂养儿的影响是未知的。富马酸替诺福韦二吡呋酯对牛奶生产的影响尚不清楚。

由于存在以下潜在可能：1) HIV 传播（在 HIV 阴性婴儿中）；2) 形成病毒耐药性（在 HIV 阳性婴儿中）；3) 母乳喂养儿的不利反应类似母乳喂养，因此母亲如果服用本品不要使用母乳喂养。

【儿童用药】

由于安全性和有效性的数据不足，本品不推荐用于 18 周岁以下的儿童和青少年。

【老年用药】

拉米夫定替诺福韦片的临床试验没有入选足够数量的年满 65 岁及以上的受试者，无法判定他们的应答是否与较轻年的受试者的应答不同。一般而言，老年患者肝、肾、心功能下降，并发病或合并其他药物治疗的几率增加，服用本品时选择剂量应当谨慎。

【药物相互作用】

1、影响肾功能的药物

因为替诺福韦主要通过肾脏清除，所以拉米夫定替诺福韦片与能够导致肾功能减低或肾小管主动清除竞争的药物合用，可能使替诺福韦的血清浓度升高和/或使其经肾脏清除的药物浓度增高。此类药物包括但不限于多福韦、阿昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、缬更昔洛韦、氨基糖苷类（例如庆大霉素）和大剂量或者多剂量的 NSAIDs（参见【注意事项】）。

2、HIV-1 蛋白酶抑制剂

富马酸替诺福韦二吡呋酯能够降低阿扎那韦的 AUC 和 C_{min}（参见【药代动力学】），与拉米夫定替诺福韦片合用时，建议阿扎那韦 300mg 与利托那韦 100mg 同时给药。富马酸替诺福韦二吡呋酯不应该与阿扎那韦联用（没有同时联用利托那韦）。

研究显示洛匹那韦/利托那韦、阿扎那韦联合利托那韦、地瑞那韦联合利托那韦，会升高替诺福韦的浓度（参见【药代动力学】）。接受拉米夫定替诺福韦片治疗的患者，如果同时使用洛匹那韦/利托那韦、经利托那韦增强的阿扎那韦、或者经利托那韦增强的地瑞那韦，应该监测富马酸替诺福韦二吡呋酯的相关不良反应。如果患者出现富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应，应当停用本品。

3、丙型肝炎抗病毒药物

富马酸替诺福韦二吡呋酯（本品的组分之一）和索磷布韦/维他韦韦或来迪诺韦/索磷布韦联合用药时，索磷布韦/维他韦韦或来迪诺韦会增加富马酸替诺福韦二吡呋酯的血药浓度（参见【药代动力学】）。

患者合用本品和索磷布韦/维他韦韦时，应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。

若患者合用本品和来迪诺韦/索磷布韦时，未使用 HIV-1 蛋白酶抑制剂/利托那韦或 HIV-1 蛋白酶抑制剂/考比司他药物组合，应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。

若患者合用本品和来迪诺韦/索磷布韦时，使用了 HIV-1 蛋白酶抑制剂/利托那韦或 HIV-1 蛋白酶抑制剂/考比司他药物

品组合，在此方案中替诺福韦浓度增加的安全性未得到确认，应考虑BCV或抗反转录病毒治疗替代方案。若需要联合用药，则应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯的相关不良反应。

4、有机阳离子转运蛋白抑制药物

拉米夫定（本品的组分之一）主要通过活性有机阳离子在尿中被清除。应考虑拉米夫定与其它同时使用的药物之间相互作用的可能性，尤其是清除的主要途径都是通过有机阳离子转运系统（如甲氧苄啶）在肾进行主动分泌的药物（参见【药代动力学】）。目前尚没有相关研究数据。

5、山梨醇

单剂量的拉米夫定和山梨醇联合给药会导致在拉米夫定暴露下山梨醇剂量依赖性减少。如果可以，避免将含有山梨醇的药物和拉米夫定联用（参见【药代动力学】）。

【药物过量】

如果发生药物过量，必须监测患者是否有毒性反应，并根据需要采用标准支持性治疗。

拉米夫定：对于拉米夫定过量没有已知的具体治疗方法。如果发生过量，应对其进行监测，并根据需要采用标准的支持性治疗。因通过（4小时）血液透析、连续肾替代膜透析和自动腹膜透析可除去微量的拉米夫定，但连续血液透析是否会对过量服用拉米夫定有效目前还不清楚。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：对于高于治疗剂量的富马酸替诺福韦二吡呋酯的临床经验有限。替诺福韦能够被血液透析有效清除，萃取系数大约为54%。富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg单次给药后，一次4小时的血液透析大约能清除替诺福韦给药剂量的10%。

【药毒学毒理】

药理作用

拉米夫定是2'-脱氧-β'-硫代胞苷左旋对映体，是一个双脱氧核苷类似物。富马酸替诺福韦二吡呋酯在体内转变为替诺福韦，是一磷酸核苷（核苷酸）类似物。拉米夫定在替诺福韦在细胞内酶作用下磷酸化，分别形成拉米夫三磷酸盐和替诺福韦二磷酸盐。

拉米夫定三磷酸盐和替诺福韦二磷酸盐竞争性抑制HIV-1逆转录酶（RT），导致DNA链的终止。这两种物质都有抗HIV-1、HIV-2以及乙型肝炎活性。

毒理研究

遗传毒性：

富马酸替诺福韦二吡呋酯在体外小鼠淋巴瘤试验中能导致基因突变，在Ames试验中结果为阴性。在一项体内小鼠微核试验中，富马酸替诺福韦二吡呋酯对雄性子鼠试验结果为阴性。

拉米夫定在微生物致突变试验和体外细胞毒性试验中未显示致突变活性，但在体外转基因淋巴瘤细胞和小鼠淋巴瘤试验中显示出微弱的致突变活性。大鼠经口给予拉米夫定2000mg/kg（血液浓度为HIV感染者推荐临床剂量的35~45倍），未见明显的遗传毒性。

生殖毒性：

雄性大鼠在交配前连续28天、雌性大鼠在交配前15天到妊娠第7天连续经口给予相当于人用剂量10倍（以体表面积计算）的富马酸替诺福韦二吡呋酯，结果未对生殖能力、交配行为和早期胚胎发育产生影响，但在雌性大鼠子宫中可见发情周期的改变。

大鼠经口给予拉米夫定4000mg/kg/天（血液浓度均为人推荐剂量下血液浓度的47~70倍），其生育力和离乳后代仔的存活、生长、发育未受明显影响。经口给予拉米夫定、血液浓度均为人推荐剂量下血液浓度的35倍，未表现出明显的致畸作用。当兔血液浓度与人推荐剂量下的血液浓度相近时，可见早期胚胎死亡率升高，但大鼠血液浓度均为人推荐剂量血液浓度的35倍时未见此现象。对妊娠大鼠和兔的研究结果显示，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安全性的临床研究资料。哺乳大鼠乳汁中拉米夫定浓度和其在血浆中的浓度相当。

致毒性：

在小鼠和大鼠中进行的富马酸替诺福韦二吡呋酯长期给药致毒性研究，暴露水平最高大约分别为人体HIV-1感染治疗剂量的16倍（小鼠）和5倍（大鼠）。雌性小鼠在高剂量下（暴露水平比人高16倍）肝脏脂肪增加。大鼠最高暴露水平是人治疗剂量5倍时，未见致毒性。

拉米夫定大鼠和小鼠的长期致毒性试验结果显示，当暴露水平达到人暴露水平的10倍（小鼠）和58倍（大鼠）时未见明显的致毒性。

其它毒性：

替诺福韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯在大鼠、犬和猴中进行的毒理试验，剂量（暴露量）大于或等于6倍的人体暴露水平（以AUC计）时可见毒性。在猴中，骨毒性被诊断为骨质疏松，替诺福韦减量或停药后，骨质疏松现象呈可逆性。在大鼠和犬中，骨毒性表现为骨矿物质密度降低。骨毒性的机制尚不明确。

在4种动物中发现了肾毒性的证据。在这些动物中，观察到了不同程度的血清肌酐、尿素氮、糖皮质激素、蛋白尿、磷酸盐尿、和/或钙排泄增加以及血清降低。这些毒性是在比人高2~20倍的暴露水平（以AUC计）下观察到的，肾功能异常，尤其是磷酸盐尿与骨毒性的相关性尚不明确。

拉米夫定剂量最高达到2000mg/kg每日2次给药6个月，大鼠能够充分耐受。给药相关的反应包括轻微的血液学变化（主要是红细胞参数），临床化学和尿生化学指标变化，盲肠结肠糜烂，无毒性反应剂量确定为450mg/kg/天，基于药物暴露量比较，相当于人用剂量为16.9mg/kg/天。对于犬，雌性1500mg/kg每日2次和雄性1000mg/kg每日2次给药12个月能够耐受。给药相关的变化包括所有剂量的红细胞计数下降，相关的MCV和MCH增加和高剂量组动物总白蛋白、中性和淋巴细胞计数下降，但对骨髓未成熟细胞毒性。45mg/kg/天被确定为无毒性反应剂量。基于药物暴露量比较，相当于人用剂量9.5mg/kg/天。

【药代动力学】

成人药代动力学

拉米夫定：9名HIV-1感染成年患者口服拉米夫定（2mg/kg，每天两次），拉米夫定的C_{max}为1.5±0.5μg/mL（平均±SD）。在0.25~100μg/kg剂量范围内，AUC和C_{max}成比例增加。12例成年患者中，150mg/片剂绝对生物利用度为150±16%（平均±SD），口服溶液的绝对生物利用度为87%±13%。拉米夫定的血浆蛋白结合率较低（36%）。在6个HIV-1感染成年患者中，单剂口服给药12小时后，剂量的5.2%±1.4%（平均±SD）以尿酸代谢物形式由尿液排出体外。绝对部分拉米夫定通过活性有机阳离子分泌在尿液中排出，并且大多数的单剂量给药24小时血清取样研究中观察到的平均消除半衰期（T_{1/2}）的范围为5至7小时。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：HIV-1感染者空腹口服300mg单剂量的富马酸替诺福韦二吡呋酯，在1.0±0.4小时（平均±SD）达到C_{max}。C_{max}和AUC值分别为296±90ng/mL和2287±685ng·hr/mL。空腹状态下，富马酸替诺福韦二吡呋酯口服替诺福韦的口服生物利用度大约是25%。体外研究中，少于0.7%的替诺福韦与血浆蛋白结合。该结合在0.01~25μg/mL范围内与浓度无关。在尿液中，以替诺福韦药物原型的形式回收了给药剂量的70%~80%。肌酐清除率为243±33mL/min（平均±SD）的肾功能正常成年人中，替诺福韦通过肾小球滤过和肾小管主动分泌的方式被清除。单剂口服给药后，替诺福韦的终末半衰期约为17小时。

特殊人群

种族

拉米夫定：拉米夫定的药代动力学没有显著的临床相关的种族差异。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：目前除了白种人以外，没有足够的种族和民族数据能够充分判断这些人群之间可能存在

的药代动力学差异。

老年患者

尚未在65岁以上的患者中进行拉米夫定和替诺福韦的药代动力学研究。

性别

拉米夫定和替诺福韦在药代动力学没有显著的或者临床相关的性别差异。

肾功能损害患者

拉米夫定：拉米夫定在肾功能损害患者体内的药代动力学改变见表3。

表3 不同程度肾功能损害患者单次口服300mg 拉米夫定后药代动力学参数变化（平均±SD）

	>60mL/min (n=6)	10-30mL/min (n=4)	<10mL/min (n=6)
肌酐清除率 (mL/min)	111±14	28±8	6±2
C _{max} (μg/mL)	2.6±0.5	3.6±0.8	5.8±1.2
AUC _∞ (μg·h/mL)	11.0±1.7	48.0±19	157±74
Cl/F (mL/min)	464±76	114±34	36±11

富马酸替诺福韦二吡呋酯：替诺福韦的药代动力学在肾损害患者中有所改变（参见【注意事项】）。肌酐清除率低于50mL/min或终末期肾病需要透析的患者中，替诺福韦的C_{max}和AUC_{0-∞}均增加，见表4。

表4 不同程度肾功能损害患者单次口服300mg 替诺福韦后药代动力学参数变化（平均±SD）

参数	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=6)	12-29 (N=11)
C _{max} (μg/mL)	0.34±0.03	0.33±0.06	0.37±0.16	0.60±0.19
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	2.18±0.26	3.06±0.93	6.01±2.50	15.98±7.22
CL/F (mL/min)	1043.7±115.4	807.7±279.2	444.4±209.8	177.0±98.17
Cl _{renal} (mL/min)	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2

肝肾功能损害患者

拉米夫定：拉米夫定的药代动力学参数没有因肝功能的改变而改变。拉米夫定在失代偿期肝病中的安全性和有效性尚未建立。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在中度到重度肝功能损害（Child B-C级）的非HIV感染受试者中，富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg单次给药后，对替诺福韦的药代动力学进行了研究，与没有肝功能损害

的受试者相比，肝功能损害的患者中替诺福韦的药代动力学没有实质性的改变。

药物相互作用的评估（参见【药物相互作用】）

拉米夫定

拉米夫定对其他药物的药代动力学的影响：基于体外研究结果，拉米夫定在治疗暴露量时，预期不会影响以下转运载体底物的药物代动力学：有机阳离子转运蛋白多肽1B/3（OATP1B/3）、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、P-糖蛋白（P-gp）、多药和毒素挤压蛋白1（MATE1）、MATE2-K、有机阳离子转运子1（OCT1）、OCT2或OCT3。

其他药物对拉米夫定的药代动力学的影响：体外研究表明，拉米夫定是MATE1、MATE2K和OCT2的反应底物。甲氧苄啶（这些药物转运体的抑制剂）已被证明可增加拉米夫定的血液浓度。不认为这种相互作用具有临床意义，因为不需要调整拉米夫定的剂量。

拉米夫定是P-gp和BCRP的底物。然而，考虑到其绝对生物利用度（87%），这些转运蛋白不太可能在拉米夫定的吸收中发挥重要作用。因此，联合使用这些外排转运抑制剂的药物不太可能影响拉米夫定的代谢和清除。

干扰素：在19名健康男性受试者中，拉米夫定和干扰素之间没有显著的药代动力学相互作用（参见【注意事项】）。

利巴韦林：体外实验表明利巴韦林降低拉米夫定、可他夫定和齐多夫定的磷酸化。然而，当利巴韦林与拉米夫定（n=18）、可他夫定（n=10）或齐多夫定（n=6）联合用于HIV-1/HCV合并感染受试者联合用药治疗方案的一部分时，没有观察到药代动力学（如，血浆浓度或尿液内磷酸化的活性代谢物浓度）或药效学改变（如，HIV1/HCV病毒学抑制的丧失）（参见【注意事项】）。

山梨醇（赋形剂）：在16名健康成人受试者中开展了一项拉米夫定和山梨醇溶液联用的4期开放、随机、交叉试验。每名受试者服用单剂量300mg的拉米夫定口服溶液或者单剂量3.2g、10.2g以及13.4g的山梨醇溶液。拉米夫定和山梨醇联合给药可使拉米夫定AUC_{0-∞}剂量依赖性降低26%、39%和44%，AUC₀₋₁₂剂量依赖性降低14%、32%和36%，C_{max}剂量依赖性降低28%、52%以及55%。

甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑：在一个中心、开放、随机、交叉试验中，14名HIV-1阳性受试者同时服用拉米夫定和甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑。每名受试者接受单剂量300mg的拉米夫定以及每日一次共5天的甲氧苄氨嘧啶160mg/磺胺甲恶唑800mg，交叉设计中的第5次给药同时给予拉米夫定300mg、甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑和拉米夫定的联合使用导致拉米夫定AUC_{0-∞}增加43%±23%（平均±SD），口服清除率减少29%±13%，肾脏清除率减少30%±36%，甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑的药代动力学特征未发生改变。目前还没有有关治疗卡氏肺孢子虫肺炎（PCP）使用的高剂量甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑对拉米夫定的药代动力学影响的相关信息。

富马酸替诺福韦二吡呋酯

在明显高于（~300倍）体内所观察到的浓度时，替诺福韦在体外没有对下列任何一种CYP异构体介导的体外药物代谢产生抑制作用：CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9或CYP2E1。然而，在CYP1A底物的代谢中观察到小幅（6%）但具有统计学意义的降低。根据体外实验结果和已知的替诺福韦清除途径，替诺福韦与其他药物之间不存在由CYP介导的相互作用的的可能性很小。

在健康志愿者中，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯与其抗反转录病毒药物和潜在合并用药治疗。表5和表6总结了合用药物对替诺福韦药代动力学的影响以及富马酸替诺福韦二吡呋酯对合用药物药代动力学的影响。

富马酸替诺福韦二吡呋酯与非依非韦、美沙酮、奈非那韦、口服孕药、利巴韦林或索磷布韦之间无具有临床意义的药物相互作用。

表5 药物相互作用：存在合用药物时，替诺福韦的药代动力学参数变化^a

联用药物	联合用药的剂量 (mg)	%替诺福韦药动力学参数的改变（90%CI） ^b		
		C _{max}	AUC	C _{min}
阿扎那韦 ^c	400每日一次×14天	↑14（↑18to↑20）	↑24（↑21to↑28）	↑22（↑15to↑30）
阿扎那韦/利托那韦 ^c	300/100每日一次	↑34（↑20to↑51）	↑37（↑30to↑45）	↑29（↑21to↑36）
地瑞那韦/利托那韦 ^c	300/100每日两次	↑24（↑18to↑42）	↑22（↑10to↑35）	↑37（↑19to↑57）
雷迪那韦/索磷布韦 ^c	800每日三次×7天	↑14（↑3to↑33）	↔	↔
雷迪那韦/索磷布韦 ^c	90/400每日一次×10天	↑47（↑37to↑58）	↑35（↑29to↑42）	↑47（↑38to↑57）
索磷布韦/索磷布韦 ^c	164（↑54to↑174）	↑50（↑42to↑59）	↑59（↑49to↑70）	
雷迪那韦/索磷布韦 ^c	90/400每日一次	↑79（↑56to↑104）	↑98（↑77to↑123）	↑163（↑132to↑197）
雷迪那韦/索磷布韦 ^c	90/400每日一次×10天	↑32（↑25to↑39）	↑40（↑31to↑50）	↑91（↑74to↑110）
雷迪那韦/索磷布韦 ^c	90/400每日一次×10天	↑61（↑51to↑72）	↑65（↑59to↑71）	↑115（↑105to↑128）
洛匹那韦/利托那韦 ^c	400/100每日两次×14天	↔	↑32（↑25to↑38）	↑51（↑37to↑66）
沙奎那韦/利托那韦 ^c	1000/100每日两次×14天	↔	↔	↑23（↑16to↑30）
索磷布韦 ^c	400单次量	↑25（↑18to↑45）	↔	↔
索磷布韦/维帕他韦 ^c	400/100每日一次	↑55（↑43to↑68）	↑30（↑24to↑36）	↑39（↑31to↑48）
索磷布韦/维帕他韦 ^c	400/100每日一次	↑55（↑45to↑66）	↑39（↑33to↑44）	↑52（↑45to↑59）
索磷布韦/维帕他韦 ^c	400/100每日一次	↑77（↑53to↑104）	↑81（↑68to↑94）	↑121（↑100to↑143）
索磷布韦/维帕他韦 ^c	400/100每日一次	↑36（↑25to↑47）	↑35（↑29to↑42）	↑45（↑39to↑51）
索磷布韦/维帕他韦 ^c	400/100每日一次	↑44（↑33to↑55）	↑40（↑34to↑46）	↑84（↑76to↑92）
索磷布韦/维帕他韦 ^c	400/100每日一次	↑46（↑39to↑54）	↑40（↑34to↑45）	↑70（↑61to↑79）
他克莫司	0.05mg/kg每日两次×7天	↑13（↑11to↑27）	↔	↔
替拉那韦/利托那韦 ^c	500/100每日两次	↑23（↑32to↑43）	↑2（↓9to↑5）	↑7（↑2to↑17）
托那韦 ^c	750/200每日两次（23次）	↑38（↑46to↑429）	↑2（↓8to↑10）	↑14（↑11to↑27）

- 受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每日一次
- 升高=↑；降低=↓；无影响=↔
- 阿扎那韦说明书
- 地瑞那韦说明书
- 数据来自同时给予来迪派韦/索磷布韦、替开给药（间隔12小时）得到类似结果。
- 以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
- 以地瑞那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
- 对依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
- 对恩曲他滨/利匹韦林/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
- 对恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯+多替拉韦与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
- 对依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦联合用药进行的研究。
- 以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
- 以地瑞那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
- 对依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
- 对依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
- 对恩曲他滨/利匹韦林/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦联合用药进行的研究。
- 作为替拉那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药。
- 替拉那韦说明书。

当富马酸替诺福韦二吡呋酯与去羟肌酐联合用药时，导致去羟肌酐药代动力学发生可能具有临床意义的改变。二者联合应用显著增加去羟肌酐的C_{max}和AUC。去羟肌酐250mg的肠溶胶囊与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合用药时，对去羟肌酐的全身暴露水平与空腹状态下400mg肠溶胶囊单独使用时相似。这种相互作用的机制尚未明确。

使用替诺福韦二吡呋酯时未见对下列合用药物药代动力学参数的影响：阿巴卡韦、去羟肌酐（分散片）、恩曲他滨、恩替卡韦和拉米夫定。

表6 药物相互作用：存在富马酸替诺福韦二吡呋酯时，合用药物的药代动力学参数变化

联用药物	联合用药的剂量（mg）	%替诺福韦药动力学参数的改变（90%CI） ^a		
		C _{max}	AUC	C _{min}
阿巴卡韦	300一次	↑12（↓11to↑26）	↔	NA
阿扎那韦 ^b	400一天一次×14天	↑21（↓27to↑14）	↑25（↓30to↑19）	↑40（↓48to↑32）
阿扎那韦 ^b	阿扎那韦/利托那韦300/100一天一次×42天	↑28（↓40to↑5）	↑25c（↓42to↑3）	↑23（↓46to↑10）
地瑞那韦 ^b	地瑞那韦/利托那韦300/100一天一次	↑16（↓16to↑42）	↑21c（↓5to↑54）	↑24（↓10to↑69）
去羟肌酐 ^b	250一次，与VIREAD和低脂餐同服 ^d	↑20g（↓32to↑47）	↔8	NA
恩曲他滨	200一天一次×7天	↔	↔	↑20（↑12to↑29）
恩替卡韦	1mg一天一次×10天	↔	↑13（↑11to↑15）	↔
雷迪那韦	800一天三次×7天	↑11（↓30to↑12）	↔	↔
拉米夫定	150一天两次×7天	↑24（↓34to↑42）	↔	↔
洛匹那韦/利托那韦	洛匹那韦/利托那韦400/100一天两次×14天	↔	↔	↔
沙奎那韦/利托那韦	沙奎那韦/利托那韦1000/100一天两次×14天	↑22（↑16to↑41）	↑29（↑12to↑48）	↑47（↑123to↑76）
他克莫司	0.05mg/kg一天两次×7天	↔	↔	↔
替拉那韦 ^b	替拉那韦/利托那韦500/100一天两次	↑17（↓26to↑6）	↑18c（↓25to↑9）	↑21（↓30to↑10）
	替拉那韦/利托那韦750/200一天两次(23次)	↑11（↓416to↑44）	↑9（↑15to↑3）	↑12（↑22to0）

- 升高=↑；降低=↓；无影响=↔；NA=不适用
- 阿扎那韦说明书
- 在HIV感染受试者中，将富马酸替诺福韦二吡呋酯加入阿扎那韦300 mg+利托那韦100 mg，结果显示阿扎那韦的AUC和C_{min}值分别比阿扎那韦400mg单用时所观测值高2.3倍和4倍。
- 地瑞那韦说明书
- Videx 酶抑制剂说明书。受试者服用去羟肌酐肠溶胶囊。
- 373kcal，8.2g 脂肪。
- 与空腹单独服用去羟肌酐肠溶胶囊400mg 相比
- 因为预计不会出现临床相关的AUC和C_{min}增加，所以富马酸替诺福韦二吡呋酯和以利托那韦增强的沙奎那韦联合用药时，无须调整剂量。
- 替拉那韦说明书。
- 【包装】 速冻，密封，在干燥处保存。
- 【有效期】24个月。
- 【执行标准】YBH00112019
- 【批准文号】国药准字H20193014
- 【上市许可持有人】名称：安徽贝克生物制药有限公司地址：安徽省合肥市高新技术产业开发区红枫路30号【生产企业】企业名称：安徽贝克生物制药有限公司地址：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 65355222 65229998传真号码：0551-65228230网 址：www.bcpfarm.com