

阿兹夫定片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语：服用本品后可能会产生中性粒细胞绝对值降低、总胆红素升高、谷草转氨酶升高、血糖升高的现象。

【药品名称】

通用名称：阿兹夫定片

商品名称：

英文名称：Azvudine Tablets

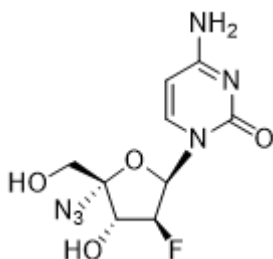
汉语拼音：Azifuding Pian

【成份】

本品主要成份为阿兹夫定。

化学名称：1-(4-叠氮-2-脱氧-2-氟-β-D-呋喃核糖基)胞嘧啶

化学结构式：



分子式：C₉H₁₁FN₆O₄

分子量：286.22

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

与核苷逆转录酶抑制剂及非核苷逆转录酶抑制剂联用，用于治疗高病毒载量（HIV-1 RNA≥100000 copies/ml）的成年 HIV-1 感染患者。

【规格】

(1) 1mg (2) 3mg

【用法用量】

HIV-1 感染患者的初始治疗应由有治疗 HIV 感染经验的医师进行。

为确保给药剂量，片剂应整片吞服，不可碾碎。本品推荐剂量为成年患者每次 3mg，每日 1 次，于睡前空腹口服。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由阿兹夫定片引起的不良反应的发生率。由于各临床试验开展条件不同，因此不同试验中的不良反应发生率无法相互进行比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

在本品的 I、II 期临床开发项目中一共有 295 名受试者（244 名 HIV 感染受试者和 51 名健康受试者）至少接受了 1 个剂量的阿兹夫定治疗或给药。研究结果提示，阿兹夫定片在 HIV 感染者中 1mg~5mg 单次给药是安全耐受的，出现的不良反应均为轻度，主要表现为发热、头晕、恶心、腹泻等，且均为目前已上市同类抗 HIV 药物已报道的不良反应，经过药物对症治疗或不经治疗均能恢复正常。本品安全性数据主要来自于一项在未接受过抗 HIV 病毒治疗的感染者中进行的關鍵性 II 期临床研究，对比阿兹夫定 2mg、3mg、4mg 每日一次与拉米夫定（3TC），四者分别联合固定剂量富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）+依非韦伦（EFV）疗法。给药 48 周期间，发生的不良反应均为已上市抗 HIV 药物常见不良反应，主要为头晕、丙氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高，严重程度主要为 1~2 级，阿兹夫定各组间不良反应发生率与对照组 3TC 相近。

在与研究药物相关的不良事件中，按首选术语水平分类，阿兹夫定 2mg 组、阿兹夫定 3mg 组、阿兹夫定 4mg 组、3TC 组中发生率最高的不良反应均为头晕（38.1%、59.5%、51.2%、53.5%），其他常见的不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高（35.7%、23.8%、41.9%、25.6%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（14.3%、11.9%、32.6%、9.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（16.7%、11.9%、20.9%、14.0%）、尿酸升高（14.3%、11.9%、16.3%、14.0%）。阿兹夫定三个剂量组中阿兹夫定 3mg 组头晕的不良反应发生率略高于 3TC 组，其他常见不良反应发生率略低于 3TC 组或与之相近。各组间不良反应发生率相近，没有明显差异。整个研究中无与阿兹夫定相关的 SAE，无死亡病例。发生率 \geq 5%的不良反应按系统器官

分类（SOC）和首选术语（PT）汇总见表。

表 1 发生率≥5%不良反应按照系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）汇总

系统器官分类(SOC)	2mg (N=42)	3mg (N=43)	4mg (N=42)	3TC (N=43)
首选术语(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
各类检查	27(64.3)	27(64.3)	34(79.1)	27(62.8)
丙氨酸氨基转移酶升高	15(35.7)	10(23.8)	18(41.9)	11(25.6)
γ-谷氨酰转移酶升高	6(14.3)	5(11.9)	14(32.6)	4(9.3)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	7(16.7)	5(11.9)	9(20.9)	6(14.0)
尿酸升高	6(14.3)	5(11.9)	7(16.3)	6(14.0)
血磷降低	7(16.7)	4(9.5)	5(11.6)	6(14.0)
血乳酸升高	8(19.0)	3(7.1)	7(16.3)	4(9.3)
低密度脂蛋白升高	5(11.9)	4(9.5)	3(7.0)	3(7.0)
血胆固醇升高	3(7.1)	4(9.5)	3(7.0)	2(4.7)
血甘油三酯升高	5(11.9)	2(4.8)	3(7.0)	2(4.7)
血肌酸磷酸激酶 MB 升高	1(2.4)	4(9.5)	2(4.7)	1(2.3)
血碱性磷酸酶升高	0(0)	5(11.9)	3(7.0)	0(0)
血葡萄糖升高	2(4.8)	0(0)	2(4.7)	3(7.0)
淀粉酶升高	0(0)	0(0)	2(4.7)	3(7.0)
血钾降低	0(0)	3(7.1)	0(0)	2(4.7)
各类神经系统疾病	17(40.5)	26(61.9)	22(51.2)	24(55.8)
头晕	16(38.1)	25(59.5)	22(51.2)	23(53.5)
头痛	4(9.5)	0(0)	2(4.7)	3(7.0)
胃肠系统疾病	8(19.0)	11(26.2)	7(16.3)	6(14.0)
恶心	4(9.5)	4(9.5)	3(7.0)	3(7.0)
腹泻	4(9.5)	1(2.4)	1(2.3)	1(2.3)
呕吐	0(0)	5(11.9)	2(4.7)	0(0)
皮肤及皮下组织类疾病	8(19.0)	9(21.4)	4(9.3)	10(23.3)
皮疹	5(11.9)	2(4.8)	0(0)	1(2.3)
药疹	1(2.4)	4(9.5)	1(2.3)	2(4.7)
全身性疾病及给药部位各种反应	8(19.0)	5(11.9)	6(14.0)	6(14.0)
发热	4(9.5)	3(7.1)	1(2.3)	4(9.3)
乏力	4(9.5)	1(2.4)	5(11.6)	2(4.7)
精神病类	5(11.9)	5(11.9)	7(16.3)	4(9.3)
异常做梦	1(2.4)	2(4.8)	4(9.3)	3(7.0)
失眠	1(2.4)	3(7.1)	0(0)	2(4.7)
感染及侵染类疾病	5(11.9)	5(11.9)	5(11.6)	4(9.3)
鼻咽炎	5(11.9)	3(7.1)	2(4.7)	3(7.0)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1(2.4)	6(14.3)	2(4.7)	4(9.3)
耳及迷路类疾病	2(4.8)	1(2.4)	1(2.3)	3(7.0)
眩晕	1(2.4)	0(0)	0(0)	3(7.0)

神经系统疾病：本品关键性 II 期临床研究中，推荐剂量（30mg）水平有 25 例（59.5%）患者发生头晕，研究中个别受试者出现头痛、困倦、嗜睡、记忆受

损等不良反应，主要表现为1~2级，仅1例3级头晕不良反应，未发生4级神经系统不良反应。

肝功能异常：本品关键性 II 期临床研究中，服用阿兹夫定后出现可能兼有肝异常的不良反应，推荐剂量（30mg）水平有 10 例（23.8%）患者发生丙氨酸氨基转移酶升高、5 例（11.9%）患者发生 γ -谷氨酰转移酶升高、5 例（11.9%）患者发生天门冬氨酸氨基转移酶升高。肝功能异常不良反应主要为1~2级，仅1例3级肝功能异常不良反应，未发生4级肝功能异常不良反应。

肾功能异常：在临床研究中，个别受试者出现血尿酸升高、血磷降低、血钾降低、血钠升高、钙离子减少、尿蛋白检出、蛋白尿、夜尿症等肾脏系统相关不良反应，主要表现为1~2级，仅1例3级不良反应（血磷降低），未发生4级肾功能异常不良反应。

胃肠道系统疾病：在临床研究中，服用阿兹夫定后个别受试者发生恶心、呕吐、腹泻、腹胀、腹部不适、腹痛、排便频率增加、消化不良等胃肠道系统不良反应，均为1~2级，未发生3、4级胃肠道系统疾病不良反应。

血液学参数异常：在临床研究中，服用阿兹夫定后，极个别受试者出现白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低等不良反应，均为1~2级，未发生3、4级血液学参数异常不良反应。

血乳酸升高：在 II 期临床研究中，个别受试者血乳酸升高，均为 1 级，提示阿兹夫定可能有潜在的轻度血乳酸升高风险。

【禁忌】

对阿兹夫定或制剂中其他任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

- 1、不应单独使用本品进行抗 HIV 的治疗。
- 2、接受本品或任何其他抗逆转录酶治疗的患者可能会继续发生机会性感染和其他 HIV 感染并发症，因此，应由有治疗相关疾病经验的医师对患者进行密切临床观察。对于 CD4+T 细胞计数 <200 个/ μL 的患者，多并发严重的机会性感染，可能大量应用不同机制类别的抗感染药物，但目前本品与抗感染类药物的药物相互作用研究尚不充分，此类患者建议慎用。

3、目前的抗逆转录病毒治疗，包括本品，未获得证明能够预防 HIV 经性接触或血源污染传播的危险。应继续给予适当的预防。

4、患有如下疾病的患者应慎用本品，建议在临床医师指导下使用：

肝功能损伤患者：

尚未在肝功能损伤患者中对阿兹夫定进行研究。临床研究时排除了肝功能检查异常（谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶超过正常值上限 3 倍，或总胆红素超过正常值上限的 2 倍）的患者。中重度肝功能损伤患者应慎用阿兹夫定治疗。

肾功能损伤患者：

尚未在肾功能损伤患者或进行血液透析的患者中研究阿兹夫定。临床研究排除了肾功能不全（肾小球滤过率 $<70\text{ml/min}$ ，或肌酐超过正常值上限）的患者，中重度肾功能损伤患者应慎用阿兹夫定治疗。

胰腺炎：

同类产品曾报告发生过胰腺炎，但尚未明确这些病例是因抗反转录病毒治疗的缘故，还是由于潜在的 HIV 疾病所致。曾患有胰腺炎的患者应慎用阿兹夫定治疗。

合并病毒性肝炎：

目前本品尚未对 HIV 合并 HBV 或 HCV 感染的患者进行研究。同类产品研究提示，在有慢性乙型肝炎或丙型肝炎合并感染并使用联合抗反转录病毒治疗的患者中，发生严重的和可能致死性的肝脏不良事件的危险性升高。如果乙型肝炎或丙型肝炎的患者合并使用抗反转录病毒治疗，应查阅这些药品的相关产品信息。同时应考虑定期检查肝功能和监测 HBV 复制的标志物，避免用药变化可能导致的肝炎急剧恶化。

其他：

临床研究中，对患有严重机会性感染或机会性肿瘤、较严重慢性病、代谢性疾病（如糖尿病）、神经及精神疾病等患者进行了排除，尚无相关人群使用阿兹夫定的安全性结果，此类患者临床中应谨慎使用，以免病情加重。

5、对驾车和机械操作能力的影响：目前尚未研究阿兹夫定对驾车和机械操作能力的影响

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未进行本品对孕妇及哺乳期妇女用药的研究。

【儿童用药】

尚未进行本品对儿童用药的研究。

【老年用药】

尚未进行本品对老年患者用药的研究。

【药物相互作用】

本品与富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）联合用药，TDF 稳态下 C_{max} 和 AUC 分别降低 18%、6%，无显著影响，无需调整 TDF 的用量；阿兹夫定稳态下 C_{max} 为单独给药的 90%，AUC 为单独给药的 286%显著增加阿兹夫定的体内暴露程度，结合 II 期临床试验数据，阿兹夫定片的给药剂量不影响临床疗效。

本品与依非韦仑片（EFV）联合用药，阿兹夫定稳态下 C_{max} 、AUC 分别为单独给药的 177%、189%，EFV 显著提高阿兹夫定在体内的暴露程度，结合 II 期临床试验数据，阿兹夫定片的给药剂量不影响临床疗效。因临床试验样本较少，无法判断阿兹夫定对依非韦仑的药代动力学影响。

【药物过量】

目前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。

【临床试验】

阿兹夫定关键性 II 期临床研究中，采用阿兹夫定 2/3/4mg+EFV+TDF 或 3TC 300mg+EFV+TDF 对 172 例未接受过抗 HIV 病毒治疗且基线 HIV-1 RNA 水平 ≥ 1000 copies/ml 的 HIV-1 感染者进行了 48 周的治疗，各个试验组的受试者于睡前空腹口服药物，每日一次，所有受试者自我报告阿兹夫定用药依从性均在 90%~120%范围内。主要终点指标为治疗 48 周后 HIV-1 RNA < 50 copies/ml 的受试者比例，符合方案集（PPS）阿兹夫定 2mg 组、阿兹夫定 3mg 组、阿兹夫定 4mg 组和 3TC 组结果分别为 97.2%、100%、100%和 97.5%。经卡方分析各组之间无显著统计学差异（ $P > 0.05$ ），各个治疗组均体现出快速良好的病毒学抑制效

果，但在 Cox 回归模型中，阿兹夫定 3mg 组相比对照 3TC 组在达到终点事件（HIV-1 RNA<50copies/ml）的趋势更高。同时，对治疗后 HIV-1 RNA<50copies/ml 的受试者比例进行历时性分析，治疗 12、24 周时，HIV-1 RNA<50copies/ml 受试者百分率阿兹夫定 3mg 略高于阿兹夫定 2mg 组、阿兹夫定 4mg 组和 3TC 组，且阿兹夫定 2mg 组与阿兹夫定 3mg 组比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。阿兹夫定三个剂量组中阿兹夫定 3mg 组的 HIV-1 RNA 下降速度较其他组相对较快。

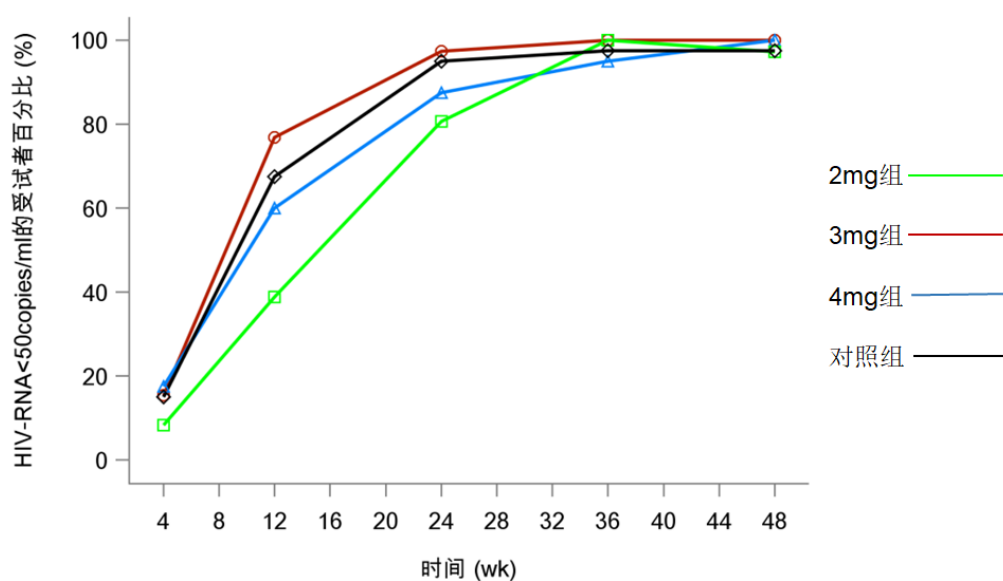


图1 治疗后 HIV-1 RNA<50copies/ml 的受试者百分比历时性(PPS)

三个次要疗效评价指标为治疗前后 HIV-1 RNA 对数值的变化、治疗前后 HIV-1 RNA 水平较基线下降 $\geq 1 \log_{10}$ 的受试者数量及治疗前后 CD4⁺T 细胞计数的变化。各组受试者接受治疗后，HIV-1 RNA 迅速降低，大部分受试者在 4~12 周 HIV-1 RNA 下降 1.5~3 \log_{10} copies/ml，并保持在此水平直至 48 周。治疗 48 周后，PPS 集阿兹夫定 2mg 组、阿兹夫定 3mg 组、阿兹夫定 4mg 组和 3TC 组 HIV-1 RNA \log_{10} copies/ml 变化值分别为 -3.476 ± 0.4693 、 -3.215 ± 0.4525 、 -3.188 ± 0.5709 和 $-3.312 \pm 0.4051 \log_{10}$ copies/ml，各组下降值均无明显差异。PPS 集疗效指标 HIV-1 RNA 下降 $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml 受试者百分率，阿兹夫定 2mg 组、阿兹夫定 3mg 组、阿兹夫定 4mg 组和 3TC 组均为 100%。PPS 集阿兹夫定 2mg 组、阿兹夫定 3mg 组、阿兹夫定 4mg 组和 3TC 组 CD4⁺T 细胞计数变化值分别为 149.721 ± 100.9320 、 117.676 ± 113.7592 、 130.460 ± 115.2048 和 142.163 ± 110.2142 个/ μL ，各组升高值相当。

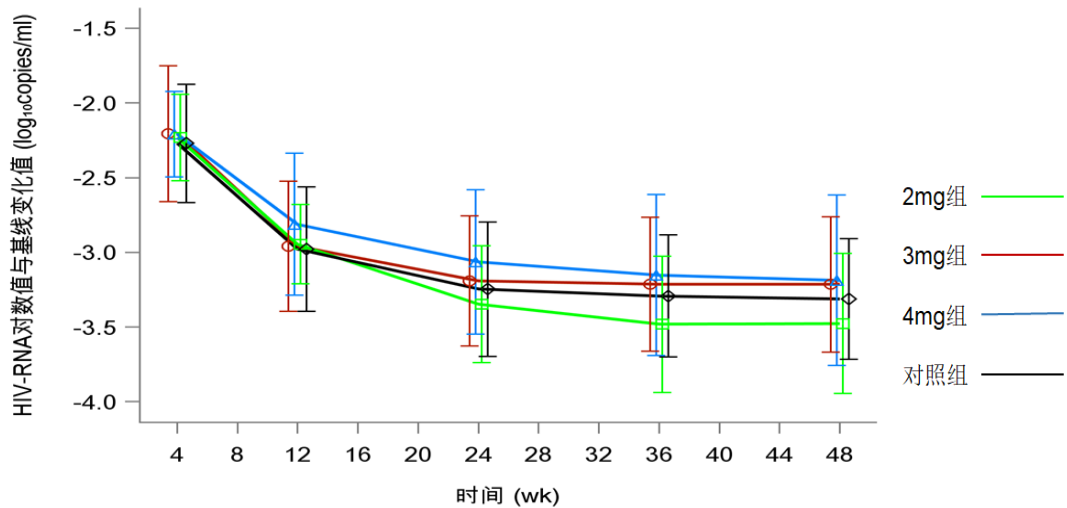


图2 HIV-1 RNA 对数值(log₁₀ copies/ml)与基线变化值(后-前)历时性(PPS) (Mean±SD)

综上所述，阿兹夫定联合 TDF 和 EFV 组合治疗未接受过抗 HIV-1 感染者 48 周，可以显著抑制 HIV-1 的复制，HIV-1 RNA 显著下降，治疗效果与目前推荐的一线治疗方案 3TC+TDF+EFV 相当，且阿兹夫定 3mg 组体现了较快的 HIV-1 RNA 下降速度。可以看出，阿兹夫定 3mg 组与 3TC 组相比具有较快的病毒学应答速度趋势，数据支持临床使用 3mg 剂量。

【药理毒理】

药理作用

阿兹夫定为人工合成的核苷类似物，可在细胞内磷酸化，成为有活性的 5'-三磷酸盐代谢物（阿兹夫定三磷酸盐）。阿兹夫定三磷酸盐能抑制重组 HIV 逆转录酶活性，导致病毒 DNA 链合成中止。

抗病毒活性

采用 3 类 HIV-1 病毒株(实验株、临床分离株、耐药株)和 3 类 4 种细胞（人 T 淋巴细胞传代株 C8166 和 MT-4(p)、HIV-1 慢性感染人 T 淋巴细胞株 H9/HIV-1IIIB、人外周血单个核细胞）评估阿兹夫定的体外抗 HIV 活性，结果显示阿兹夫定具有体外抗 HIV-1 活性。

毒理研究

遗传毒性

阿兹夫定 Ames 试验、体外中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓细胞微核试验结果均为阳性。

生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，经口给予阿兹夫定 0.5、1.5、5.0 mg/kg/天，5.0 mg/kg 剂量下可引起孕鼠卵巢重量降低，吸收胎数、总丢失数（率）、着床后丢失率升高。雄鼠生育力的未见不良反应剂量（NOAEL）为 5.0 mg/kg（以 mg/m² 计，约相当于临床推荐剂量的 16 倍），雌鼠生育力及胚胎发育的 NOAEL 为 1.5 mg/kg（以 mg/m² 计，约相当于临床推荐剂量的 4.8 倍）。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠妊娠第 6~15 天经口给予阿兹夫定，1.5 和 5.0 mg/kg 剂量下可引起吸收胎数、着床后丢失率及总丢失率升高，胎仔体重、身长降低；5.0 mg/kg 剂量下可引起胎仔骨骼发育迟缓；未见致畸作用。大鼠胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 0.5 mg/kg（以 AUC 计，约相当于临床推荐剂量的 243 倍）。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，兔妊娠第 6~18 天经口给予阿兹夫定，3.0 mg/kg 剂量下产生母体毒性，包括妊娠后期体重及增重、摄食量降低，子宫、卵巢重量和/或系数，并产生胚胎及胎仔发育毒性，包括早期吸收胎和吸收胎总数、着床后丢失率和总丢失率升高，黄体数、活胎数降低，胎仔重量和身长降低，骨骼畸形率升高。兔母体和胚胎及胎仔发育的 NOAEL 为 1.0 mg/kg（以 AUC 计，约相当于临床推荐剂量的 135 倍）。

围产期生殖毒性试验中，大鼠从妊娠第 15 天至分娩后第 21 天经口给予阿兹夫定，5.0 mg/kg 剂量下可致母体死亡，母体毒性包括体重、摄食量、子宫重量/系数降低，吸收胎、死胎数升高，F1 子代体重、哺育成活率、阴道张开及阴茎龟头包皮裂开时间延长，翻正反射及悬崖回避阳性率及学习能力降低；1.5 mg/kg 剂量下母体体重、摄食量、子宫重量/系数降低，子代离乳前体重降低。母体和子代大鼠的 NOAEL 分别为 0.5 和 1.5 mg/kg（以 AUC 计，约相当于临床推荐剂量的 252 倍和 475 倍）。该试验中测定了大鼠乳汁中的药物浓度，结果显示：阿兹夫定可通过血乳屏障，经乳汁排出。

【药代动力学】

吸收

HIV 感染患者连续 7 天口服阿兹夫定片，2mg (BID) 组达峰时间 T_{max} 为 1.19-1.94h，峰浓度 (C_{max}) 为 1.95-2.17 ng·mL⁻¹，消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 7.43-9.69h。多次给药后末次 AUC_{0-12h} /首次 AUC_{0-12h} 比值为 249.55±159.78%，说明在本给药方案下，HIV 感染者体内阿兹夫定有一定蓄积。4mg (QD) 组达峰时间 T_{max} 为 0.94-1.66h，峰浓度 (C_{max}) 为 4.41-3.48 ng·mL⁻¹，消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 9.28-11.42h。多次给药后末次 AUC_{0-24h} /首次 AUC_{0-24h} 比值为 116.43±22.0%，说明在本给药方案下，HIV 感染者体内阿兹夫定基本无蓄积。

SD 大鼠单次灌胃阿兹夫定 0.26、0.52 和 1.04 mg/kg 后，雌性大鼠血浆中药物的消除半衰期 $t_{1/2z}$ 为 4.50-7.00 h，达峰时间为 1.50-2.50 h， C_{max} 和 AUC_{0-t} 均随剂量增加而增加，基本符合线性动力学特征；雄性大鼠血浆中药物的消除半衰期 $t_{1/2z}$ 为 2.43-3.14 h，达峰时间为 1.67-2.67 h， C_{max} 和 AUC_{0-t} 均随剂量增加而增加，基本符合线性动力学特征。SD 大鼠经口灌胃阿兹夫定绝对生物利用度为 82.49%-90.14%。雌雄大鼠经口灌胃阿兹夫定，药代动力学参数 $t_{1/2z}$ 、 C_{max} 和 AUC_{0-t} 有一定差异。Beagle 犬单次灌胃阿兹夫定 0.05、0.1、0.2 mg/kg 后，消除半衰期 $t_{1/2z}$ 为 3.61-4.92 h，达峰时间为 0.67-0.83 h，药代动力学过程符合线性动力学特征，雌雄无差异。

分布

大鼠单次灌胃阿兹夫定后，胸腺分布最多、脾脏其次。在心、肝、肺等其他组织分布较少。阿兹夫定与人、犬及大鼠血浆蛋白结合程度较低。

排泄

大鼠单次灌胃阿兹夫定后主要以原形通过肾脏排泄。HIV 感染者单次空腹口服阿兹夫定后 0-12h 排泄量占总排泄量 0-24h 的 70%以上。随着给药剂量增加，尿中阿兹夫定总排泄量增加。单次口服 2mg 和 5mg 阿兹夫定片后，对药代动力学参数及尿排泄率进行性别 t 检验，结果在同一剂量组内，男女性别无统计学差异。

【贮藏】不超过 30℃ 密闭保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶；35 片/瓶。

【有效期】 12 个月

【执行标准】 YBH09612021

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：河南真实生物科技有限公司

注册地址：平顶山市新城区复兴路中段 10 号院内 1 号楼

邮政编码：467000

电话和传真号码：0375-2661996

【生产企业】

企业名称：北京协和药厂

生产地址：北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地永旺路 37
号

邮政编码：102600

电话号码：010-69208425

传真号码：010-89206810