



核准日期：2011年12月19日
修改日期：2012年11月13日
2013年01月21日
2014年01月03日
2015年02月05日
2015年07月06日
2015年11月27日
2021年06月02日
2025年08月22日

齐多夫定片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：使用本品请注意血液学毒性、肌病、乳酸性酸中毒的风险

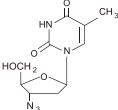
- 血液学毒性包括与使用齐多夫定有关的中性粒细胞减少和严重贫血。特别多发生在晚期HIV-1疾病患者。（详见【注意事项】）
- 长期使用齐多夫定可引起的症状性肌病。（详见【注意事项】）
- 乳酸性酸中毒和伴脂肪变性的肝肿大，包括死亡病例，已经在使用核苷类似物（包括齐多夫定和其他抗逆转录病毒药）中有过报告。如果实验室或临床检验发现有乳酸性酸中毒或明显的肝毒性，应暂停本药的治疗。

【药品名称】

通用名称：齐多夫定片
英文名称：Zidovudine Tablets
汉语拼音：Qí duō fú dìng piān

【成份】

本品主要成份为齐多夫定。
化学名称：3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶核苷。
化学结构式：
分子式：C₈H₉N₃O₃
分子量：267.24



【性 状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显类白色至浅黄色。

【适 应 症】

- 治疗HIV-1：**齐多夫定是核苷类似逆转录酶抑制剂，与其他抗逆转录病毒药物联合用于治疗HIV感染。
- 预防母婴HIV-1传播：**齐多夫定可用于预防母婴HIV-1传播（见【用法用量】），此适应症包括三个部分的治疗剂量方案：
 - 感染母亲分娩前的HIV-1治疗；
 - 感染母亲分娩期的HIV-1治疗；
 - 新生儿产后感染的HIV-1治疗。

孕妇开始用本品预防母婴HIV-1传播之前，需要考虑以下几点：

- 多数情况下，用本品预防母婴HIV-1传播时需要联合其他抗逆转录病毒药。
- 尚未在孕产长期使用本品的孕妇中进行预防HIV-1母婴传播的评估研究，因此效果尚不明确。
- 由于在妊娠最初10周内胎儿对药物的致畸作用非常敏感，此时阶段的治疗风险尚未完全清楚。因此从孕妇的健康角度考虑，在妊娠最初三个月期间并不需要立即开始抗逆转录病毒治疗，应考虑推迟用药；本适应症是基于孕14周后的使用。

【规 格】

0.1g。

【用法用量】

1. 治疗HIV-1感染

成人：口服，与其他抗逆转录病毒药合用时每日剂量600mg，分次服用。

儿童患者，(4周岁到小于18周岁)：

- 医生应特别注意准确计算剂量、抄写用药次序、配药的信息以及服药说明，将服药错误的风险降到最低。
- 处方医生应根据每个儿童体重计算本品合适剂量，不能高于成人推荐剂量。
- 儿童使用本品片剂或胶囊前，处方医生应评估患儿吞咽片剂或胶囊的能力，如果不能吞服片剂或胶囊，应考虑开处本品的其它剂型。
- 4岁/4周龄以上且体重≥4kg患儿的推荐剂量见表1。

表1 齐多夫定儿科剂量推荐表

体重kg	日总剂量	剂量方案和给药方式	
		一日2次	一日3次
4~<9	24mg/kg/日	12mg/kg	8mg/kg
≥9~<30	18mg/kg/日	9mg/kg	6mg/kg
≥30	600mg/日	300mg	200mg

本品剂量也可以按各儿童的体表面积计算。推荐的口服剂量为480mg/m²/日，分次服用（240mg/m²，一日2次或160mg/m²，一日3次）。某些情况下以按kg体重计算和以体表面积计算的结果并不相同。

2.预防母婴传播 孕妇（孕14周以上）和新生儿的推荐剂量如下：

母亲剂量：分娩前，口服，100mg，一日5次，（见临床研究）。分娩期间，可以静脉注射本品，按照2mg/kg（总体重）使用，1小时后继续静脉滴注1mg/kg/小时（总体重），直到脐带剪除。

新生儿剂量：出生12小时至6周龄内，口服，2mg/kg，6小时一次。不能口服的新生儿可以静脉滴注1.5mg/kg，滴注30分钟，每6小时一次。

3.有严重贫血和中性粒细胞减少症的患者 明显贫血（血红蛋白<7.5g/dL或比基线值减少≥25%以上）和/或明显中性粒细胞减少（粒细胞计数<750/mm³或比基线值减少>50%）时可以从中断治疗直到骨髓恢复（见【注意事项】）。对有明显贫血的患者，除了需要输血的外，无需给药中断。如果中断给药后骨髓恢复了，可以恢复原来的剂量并采用推荐剂量的红细胞生成素α辅助方法，红细胞生成素的剂量是基于血液学指标，例如血清中红细胞生成素水平和患者的耐受程度。

4.肾功能损伤患者 与健康人相比，晚期肾衰竭患者齐多夫定的血浆峰浓度高出50%，系统暴露（以齐多夫定浓度-时间曲线下面积表示）增加100%，而半衰期无明显改变。肾功能的衰竭主要引起葡萄糖苷酸代谢物的累积，该代谢物无毒性作用。晚期肾衰竭患者每日使用300~400mg为合适的剂量。治疗中应根据患者的血液学参数及临床反应调整剂量。血液透析及腹膜透析对齐多夫定的排泄无明显影响，而其葡萄糖苷酸代谢物的排泄增加。对于进行血液透析及腹膜透析的晚期肾病患者，推荐剂量为每6~8小时100mg。

5.肝损伤患者 从肝硬化患者中得到的资料表明，肝功能受损患者由于葡萄糖醛酸化作用的减弱而引起齐多夫定的蓄积。肝功能受损患者须进行剂量调整，但因资料有限，目前尚无理想的推荐方案。如果无法监测齐多夫定的血浆浓度，医师应特别注意患者有无不耐受的征象，并适当调整和/或延长给药间隔。

【不良反应】

1.临床试验中不良反应报道

- 血液学毒性，包括中性粒细胞减少、贫血。
- 症状性肌病。
- 乳酸性酸中毒和伴脂肪变性的肝肿大。
- HIV-1和丙肝病毒共感染患者的肝失代偿。

成人 在开始治疗时感染较晚期的患者服用本品后不良反应发生率和严重程度均更高。表2总结了本品单药治疗明显的不良事件。

表2 无症状HIV-1感染患者不良反应^a发生率（%）

不良反应	齐多夫定 500mg/日 (n=453)	安慰剂 (n=428)
全身性		
无力	9% ^b	6%
头痛	63%	53%
不适	53%	45%
消化系统		
厌食	20%	11%
便秘	6%	4%
恶心	51%	30%
呕吐	17%	10%

a≥5%研究患者报告的不良反应

b与安慰剂相比无统计学显著差异

除了表2的不良反应之外，在临床研究（NUCA3001、NUCA3002、NUCB3001和NUCB3002）的各治疗组中，发生率≥5%的不良反应为腹部疼痛、腹痛、关节痛、寒战、消化不良、疲劳、失眠、肌肉骨骼疼痛、肌痛和神经病。此外，这些研究中高胆红素血症发生率<0.8%。表3是一项本品单药治疗研究中出现的实验室异常。

表3 无症状HIV-1感染患者出现的3-4级实验室异常发生率

试验（异常水平）	齐多夫定 500mg/日 (n=453)	安慰剂 (n=428)
贫血（Hgb<8.0g/dL）	1%	<1%
中性粒细胞减少（ANC<750/mm ³ ）	2%	2%
血小板减少（血小板<5万/mm ³ ）	0	<1%
ALT（>5.0×ULN）	3%	3%
AST（>5.0×ULN）	1%	2%

ULN=正常值上限

儿童患者：在成人中报告的不良反应也会发生在儿童患者中。

临床研究ACTG300：表4是初次治疗（以前抗逆转录病毒治疗时间≤56天）患儿使用保护肝脏药物拉米夫定片4mg/kg，一日2次+齐多夫定160mg/m²，一日3次，并与去羟肌苷比较的发生率≥5%的不良反应和体征。

表4 ACTG300临床试验中发生率≥5%的不良反应和体征

不良反应	齐多夫定 500mg/日 (n=453)	安慰剂 (n=428)
全身性		
发热	25%	32%
消化系统		
肝肿大	11%	11%
恶心或呕吐	8%	7%
腹泻	8%	6%
口炎	6%	12%
脾肿大	5%	8%
呼吸系统		
咳嗽	15%	18%
呼吸声音异常/哮喘音	7%	9%
耳鼻喉		
耳部症状和体征 ^a	7%	6%
流涕和鼻塞	8%	11%
其他		
皮疹	12%	14%
淋巴结病	9%	11%

a 包括一只耳朵疼痛、排出物、红斑或肿胀

表5是ACTG300临床试验中初次治疗（以前抗逆转录病毒治疗时间≤56天）患儿出现的实验室检查异常。

表5 ACTG300临床试验中患儿出现的3-4级实验室异常发生率

试验（异常水平）	拉米夫定片+齐多夫定 (n=453)	去羟肌苷 (n=428)
中性粒细胞减少（ANC<400/mm ³ ）	8%	3%
贫血（Hgb<7.0g/dL）	4%	2%
血小板减少（血小板<5万/mm ³ ）	1%	3%
ALT（>10×ULN）	1%	3%
AST（>10×ULN）	2%	4%
胆红素（>2.5×ULN）	3%	3%
淀粉酶素（>2.0×ULN）	3%	3%

ULN=正常值的上限

ANC=绝对中性粒细胞计数

在一项开放的儿童患者临床试验中齐多夫定剂量为180mg/m²，6小时一次。大多数患儿报告发生巨红细胞胞。此外，这些研究中发生率<6%的不良反应为充血性心衰、反射减低、心电图异常、水肿、血尿、左心室扩张、神经过敏/兴奋和体重降低。

用于防止HIV-1母婴传播：一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验是在HIV-1感染妇女和其新生儿中考察齐多夫定预防HIV-1母婴传播的作用。新生儿出生12小时内开始服用齐多夫定糖浆，2mg/kg，6小时一次，共6周。最常見的不良反应是贫血（血红蛋白<9g/dl）和中性粒细胞减少（<1000/ml）。齐多夫定组和安慰剂的贫血发生率分别为22%和安慰剂组为12%。安慰剂和给药组新生儿的血红蛋白平均相差小于1g/dL。没有需要输血的病例，所有病例的血红蛋白在完成6周的齐多夫定治疗后都自动恢复正常。安慰剂组和给药组的中性粒细胞减少发生率相近。齐多夫定长期使用对胎儿和婴儿的远期影响尚不清楚。

2.上市后不良反应报道 除临床试验报告的不良反应之外，以下的不良反应是齐多夫定上市后发现的。由于这些不良反应的报告是自愿的，因此无法统计人群的大小，也无法计算发生率。以下不良反应是根据严重程度、报告频率和与本品潜在的相关性而纳入的。

全身：背痛、胸痛、流感样症状、全身疼痛、体重重新分布（见【注意事项】）。

心血管：心脏病，晕厥。

内分泌和代谢：男子乳房增生。

腹部：黄斑水肿。

消化系统：吞咽困难、胃胀气、口腔粘膜色素沉着、口腔溃疡。

一般：过敏反应包括过敏、血管性水肿、血管炎。

血液与淋巴：再生障碍性贫血、溶血性贫血、白血病、淋巴瘤。全血细胞减少伴骨髓再生不良、单纯红细胞再生不良。

肝胆管和胰腺：肝炎、肝肿大伴脂肪变性、黄疸、乳酸血症、中胰、胰腺炎。

肌肉骨骼：CPK升高、LDH升高、肌肉痉挛，有类似于HIV-1引起的病理生理改变的肌病和肌炎，横纹肌溶解、肌痛。

神经系统：焦虑、意识模糊、抑郁、头晕、精神敏感度丧失、躁狂、感觉异常、癫痫、嗜睡、眩晕。

呼吸系统：呼吸困难、鼻炎、鼻窦炎。

皮肤：皮肤指甲色素沉着变化、皮疹、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症、出汗、荨麻疹。

特殊感觉：弱视、听力下降、畏光、味觉异常。

泌尿系统：尿频、排尿不畅。

【禁 忌】

本品禁用于已知对齐多夫定或制剂中任何成份过敏者。同时本品禁用于中性粒细胞计数异常低下（0.75×10⁹/L）者或血红蛋白水平异常低下（7.5g/dL或4.65mmol/L）者。

【注意事项】

1.血液学毒性/骨髓抑制 骨髓有损害（粒细胞<1000/mm³或红细胞<9.5g/dL）的患者使用应谨慎。血液学毒性似乎和治疗前的骨髓储备量有关，也和治疗剂量和疗程有关。对于晚期症状性HIV-1感染者，贫血和中性粒细胞下降是最明显的不良事件。有血液学毒性的患者，贫血发生在用药后2-4周，中性粒细胞减少出现在用药后6-8周。也有与本品相关的全血细胞减少的报告，停药后大部分可以恢复。但是在单用本品或其他抗逆转录病毒药联用时发生明显贫血，多数需要剂量调整、停药或输血。

骨髓储备量不足的患者，特别是接受本品治疗的晚期HIV-1病患者，应经常性进行血液计数，及时发现严重贫血或中性粒细胞减少。对于HIV-1感染者或早期HIV-1病患者，也建议定期进行血液计数。如果贫血和中性粒细胞减少加重，应中断给药（见【用法用量】）。

2.肌病 长期使用齐多夫定可引起肌痛和肌炎，其病理改变与HIV感染引起的病理改变相似。

3.乳酸性酸中毒/伴脂肪变性的肝肿大 由于单独或联合使用核苷类似物（包括齐多夫定和其他抗逆转录病毒药），已有乳酸性酸中毒/伴脂肪变性的肝肿大，包括死亡病例的报告。多数是女性患者。肥胖和长期暴露核苷类似物也许是危险因素。有肝病风险的患者使用本品应谨慎，无危险因素的患者也有发病报告。如果患者的临床或实验室检查出现乳酸性酸中毒或明显的肝毒性（可能包括肝肿大和脂肪变性，即使转氨酶无明显升高），应暂停本药的治疗。

4.HIV-1/HCV共感染患者与以干扰素-和利巴韦林-为主治疗方案合用 体外研究表明，利巴韦林可降低嘧啶核苷类似物如齐多夫定的三磷酸化作用。虽然在合用利巴韦林和齐多夫定的HIV-1/HCV共感染患者发现药代动力学和药效学相互作用的证据（例如HIV-1/HCV病毒学抑制的丧失），但HIV-1治疗方案中含齐多夫定时，曾有利巴韦林导致贫血加重的报告。

不推荐利巴韦林和齐多夫定合用。而应在HIV-1/HCV治疗方案中用其他药物替代齐多夫定，尤其是对有齐多夫定所致致血虫的患者。对于在HIV-1/HCV共感染者接受逆转录病毒药物如HIV-1和干扰素α（如或不加利巴韦林）联合治疗时，可出现肝失代偿（有些是致命的）。对于这些患者应密切监测与治疗相关的毒性，特别是肝失代偿、中性粒细胞减少和贫血。从医学角度，停用齐多夫定是合适的。如果出现临床毒性恶化，包括肝失代偿（例如如Child-Pugh-G），也应考虑降低干扰素α或/利巴韦林剂量或停止用药。

5.与其他合齐多夫定的药物同用 不能和含有齐多夫定的复方制剂（如齐多拉米夫定片等）合用。

6.免疫重建综合征 在接受联合的抗病毒抗病毒治疗（包括本品）中，有出现免疫重建综合征的报告。在联合治疗的初期，患者的免疫系统会出现对非活动或残留的机会性感染（如支气管感染、巨细胞病毒感染、卡氏囊性肺炎和结核病等）产生炎症反应。对此需要进一步的评估和治疗。

7.脂肪再分布 在接受逆转录病毒治疗的患者中观察到脂肪再分布/积累包括向心性肥胖、颈性肥胖（水牛背）、外周性消瘦、面部消瘦、乳房增大和库兴样外貌。其机理和长期后果尚不明确。

8.肾功能不全 肾功能不全的患者（肌酐清除率<50ml/min）应降低齐多夫定的剂量（见【用法用量】及【临床药理】）。

9.肝功能不全 齐多夫定主要是在肝胆代谢后经肾脏排泄。虽然数据有限，严重肝功能损害患者的齐多夫定浓度会升高，使血液毒性的风险增高。见【用法用量】及【临床药理】。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇 妊娠安全性分属为C级。孕妇接受齐多夫定治疗可降低出生婴儿1的母亲-胎1病毒传染发生率，从安慰剂治疗的24.9%降至7.8%。两组妊娠有关的不良反应无差异。大量和家兔的生殖毒性试验表明齐多夫定有胚胎毒性和胎仔畸形率增加。在HIV-1感染孕妇中进行了一项随机双盲安慰剂对照临床试验，考察齐多夫定预防母体-胎1儿1传染的作用。接受齐多夫定和接受安慰剂孕妇分娩的新生儿1的先天性异常发生率相似。观察到的异常包括胚胎发生的问题（14周以前）或是在研究药物启动前或启动后立即采用超声检查发现的异常。当孕大胎和孕家兔的齐多夫定剂量在血药浓度为人单剂100mg后平均稳态血药浓度的66-226倍（大量）和12-87倍（家兔）时，胎仔重吸收率增加。无其他发育异常的报告。在其他发育毒性试验中，孕大剂量接近致死剂量（每日AUC为A剂量600mg/日时的300倍）导致明显的母体毒性，胎仔1取胎重减轻。然而，剂量在1/5致死剂量时，未发现致畸作用。

哺乳期妇女 齐多夫定可分泌入人乳汁。由于对婴儿1的潜在HIV-1传播和可能的严重不良反应，母亲在服用本品时不应哺乳。疾控和预防中心推荐母亲感染HIV-1后不应母乳喂养婴儿，以避免HIV-1的产后传播。

【儿童用药】 齐多夫定已在年龄≥6周有HIV-1相关症状或无症状但实验室检查异常（检测结果显示出明显的HIV-1相关性感染和/或）的HIV-1感染患儿1中进行了研究。齐多夫定还在围产期暴露HIV-1的新生儿1中进行了研究（见【用法用量】、【不良反应】、【临床药理】及【临床研究】）。

【老年用药】 本品临床研究尚无足够数量的≥65岁老年患者，故未能证明他们与年轻患者有不同的反应。其他报告的临床经验并未发现老年患者和年轻患者对药物反应的不同。一般而言，老年患者的剂量选择应谨慎，反映肝肾或心血管功能减退者较多，并常需有其他疾病或使用其他药物。

【药物相互作用】

合用药物对齐多夫定AUC的影响*					
注意：与以下药物合用时，齐多夫定常规剂量不一定合适。					
合用药物和剂量	齐多夫定剂量	人数	齐多夫定浓度		合用药物浓度
			AUC	变异性	
Atovaquone750mg q12h 进食时服用	200mg q8h	14	↑AUC 31%	范围 23%-78% ^a	不变
氟氯噻400mg/日	200mg q8h	12	↑AUC 74%	95%CI: 54%-98%	未报告
拉米夫定 300mg q12h	200mg单剂	12	↑AUC 13%	95%CI: 2%-27%	不变
美沙酮 30-90mg/日	200mg q4h	9	↑AUC 43%	范围 16%-64% ^a	不变
奈非那韦 750mg q8h，7-10日	200mg单剂	11	↓AUC 35%	范围 28%-41%	不变
丙磺舒 500mg q8h，2日	2mg/kg q8h，3日	3	↑AUC 106%	范围 100%-170% ^a	未评估
利巴韦 600mg/日，14日	200mg q8h，14日	8	↓AUC 47%	95%CI: 41%-53%	未评估
利托那韦300mg q8h，4日	200mg q8h，4日	9	↓AUC 25%	95%CI: 15%-34%	不变
丙氨酸250或500mg q8h，4日	100mg q8h，4日	6	↑AUC 80%	范围 64%-130% ^a	未评估

a.本表并未包括全部的。

b.差异分析的估计范围。

苯妥英： 在有些接受本品的患者中，有报告血浆苯妥英浓度下降，但有1例浓度增高。然而，在一项药物相互作用研究中，12例HIV-1阳性志愿者在齐多夫定血药浓度时，接受单剂苯妥英300mg，并未发现苯妥英的药代动力学有改变。虽然并未设计最佳评估苯妥英对齐多夫定药代动力学的影响，但发现苯妥英导致齐多夫定清除率下降30%。

利巴韦林： 体外试验表明利巴韦林有降低拉米夫定、司他夫定和齐多夫定磷酸化的作用。但利巴韦林和拉米夫定（n=18）、司他夫定（n=10）或齐多夫定（n=6）合用作为HIV-1/HCV共感染患者的多药治疗方案一部分时，并未发现药代动力学的相互作用（例如血浆浓度和细胞内三磷酸化的活性代谢物浓度）和药效学的相互作用（例如HIV-1/HCV病毒抑制作用的丧失）。

【药物过量】

已有儿童患者和成人急性药物过量的报告。最大暴露剂量为50g。急性药物过量后除出现疲乏、头痛、呕吐和偶有血液学异常报告外，未发现其他特殊症状和体征。所有患者都恢复，无永久性后遗症。血液透析和腹膜透析去除齐多夫定的作用极小，而能增加主要代谢物GZDV的清除。

【临床试验】

1. 成人

联合治疗： ACTG320是一项多中心、双盲、安慰剂对照的研究。证明含齐多夫定片的联合治疗的临床疗效。该项研究比较了齐多夫定片600mg/日+拉米夫定片300mg/日与齐多夫定片+拉米夫定片+替地那韦800mg一日3次的疗效。结果表明三联联合的HIV-1感染事件或死亡的发生率比二药联合的。分别为6.1%和10.9%。

单药治疗： 1986到1989年期间并未接受过药物治疗的患者中开展的研究表明，与安慰剂相比，本品单药治疗能降低HIV-1病进展的风险，评价终点包括HIV-1相关疾病的发生、AIDS 事件或死亡。这些研究入选的患者有晚期疾病患者（BW002）、无症状或中度症状的CD4⁺计数在200-500/mm³的患者（ACTG016和ACTG019）。后二项研究由于时间限制，未能证明本品单药治疗对存活的好处。

2.儿童

ACTG300是一项多中心、随机、双盲试验，对拉米夫定+齐多夫定联合治疗与去羟苷单药治疗进行比较。471例有症状的HIV-1感染且未接受过药物治疗的患儿1被随机分到两组中。患儿1的中位年龄是2.7岁，基线CD4⁺计数均值为868/mm³，平均基线血浆HIV-1RNA是5.0log₁₀拷贝/mL。患儿1的中位治疗时间为10个月，结果见表6。

表6达到主要临床终点（疾病进展或死亡）的患者数（%）

终点	拉米夫定+齐多夫定（n=236）	去羟苷单药（n=235）
HIV疾病进展或死亡（总计）	15（6.4%）	37（15.7%）
身体不发育	7（3%）	6（2.6%）
中枢神经系统恶化	4（1.7%）	12（5.1%）
CDC临床分级C	2（0.8%）	8（3.4%）
死亡	2（0.8%）	11（4.7%）

3.防止母婴HIV-1病毒传染 在一个随机、双盲、安慰剂对照临床试验（ACTG076）中考察了齐多夫定防止母婴HIV-1病毒传染的效果。受试者为HIV-1感染的孕妇，其CD4⁺细胞计数为200-1,818/（治疗组的CD4⁺细胞计数中位数为560/mm³），且未曾或从未曾接受过齐多夫定治疗。患者在孕周在14到34周期间（中位治疗期11周）口服本品，随后在分娩时静脉内给予齐多夫定。出生后，新生儿1口服齐多夫定糖浆6周。研究显示新生儿1的HIV-1感染率比安慰剂组明显下降。363例新生儿1中齐多夫定组的HIV-1感染风险为1.8%，安慰剂组为24.9%，相对下降了68.7%。母婴对齐多夫定的耐受性均较好，二组间妊娠相关的不良事件发生率无差异。

【药理毒理】

作用机理： 齐多夫定是人工合成的核苷类似物，在细胞内经磷酸化作用生成三磷酸齐多夫定（ZDV-TP）。ZDV-TP的主要作用方式为核苷类似物整合后，通过DNA链的终止抑制HIV-1 逆转录酶。ZDV-TP对细胞DNA聚合酶α和γ的抑制作用微弱。并有报告在细胞培养中ZDV-TP能整合到细胞DNA内。

抗病毒活性： 已在包括单细胞和新鲜人外周淋巴瘤细胞等多个细胞系中对齐多夫定抗HIV-1病毒活性进行了评价。齐多夫定的EC₅₀和EC₉₀分别为0.01-0.49μM（1μM=0.27μg/mL）和0.1-9μM。齐多夫定对无突变相关耐药的初次治疗患者的HIV-1分离株的EC₅₀中位值分别为0.01μM（范围0.005-0.11μM，来自Vacc的COLA40263研究中92份基线样本）和0.0017μM（范围0.006-0.034μM（来自Monogram Biosciences的ES530009研究中135份基线样本）。齐多夫定抗不同HIV-1分化株（A-G）的EC₅₀值从0.00018到0.02μM，对HIV-2分离株的EC₅₀值从0.00049到0.004μM。在细胞培养中的药物联合研究显示本品对核苷类逆转录酶抑制剂阿巴卡韦、去羟苷和拉米夫定、核苷类逆转录酶抑制剂地拉韦啶和奈韦拉平以及蛋白酶抑制剂地那韦、利托那韦和沙奎那韦有协同作用；并对干扰素α有相加活性。在细胞培养中，利巴韦林对齐多夫定的磷酸化有抑制作用。

耐药性： 对细胞培养选择的和齐多夫定治疗患者获得的分离株进行了基因型分析。结果显示HIV-1逆转录酶基因突变导致6个氨基酸取代（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y、T215F、K219Q），使病毒对齐多夫定耐药。一般而言，氨基酸取代的数量越多，耐药程度越高。一些在基线时有齐多夫定耐药病毒的患者接受齐多夫定和拉米夫定联合治疗12周时，恢复对齐多夫定的表型敏感性。拉米夫定和齐多夫定治疗能延迟对齐多夫定耐药的取代的出现。

交叉耐药： 在一项有167例HIV-1感染者参加的研究中，从齐多夫定+去羟苷或齐多夫定+扎西他滨治疗1年或1年以上患者中分离到去羟苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨和齐多夫定耐药病毒株（n=2）。由这些联合治疗产生的耐药相关的氨基酸取代（A62V、V75L、F77L、F116L、Q151M）与齐多夫定单药治疗产生的耐药相关的氨基酸取代不同。Q151M取代在多药耐药中最常见。在151密码子的取代结合在62、75、77、116号密码子的取代导致病毒对上述药物的敏感性降低。齐多夫定选择耐药类似物突变，使病毒对上述药物交叉耐药。

毒理学

致癌、致突变、生殖毒性研究 小鼠组和大鼠组（每组60只）分别口服三个剂量水平的齐多夫定，小鼠剂量为30、60、120mg/kg/日，大鼠为80、220、600mg/kg/日，在给药90天后，因小鼠出现治疗相关贫血，剂量降至20、30或40mg/kg/日。大鼠仅高剂量组在91天后降至450mg/kg/日，在279天后降至300mg/kg/日。小鼠用约19个月後，高剂量组有7只小鼠出现阴道肿瘤，其中5只为非转移性鳞状细胞癌，1只为鳞状细胞乳头状癌，1只为鳞状细胞息肉；中剂量组有一只出现阴道鳞状细胞乳头状癌；低剂量组未发现肿瘤。大鼠用药20个月後，高剂量组有2只阴道出现非转移性鳞状细胞癌，中、低剂量组未发现阴道肿瘤。在不同性别的小鼠和大鼠中未发现药物相关的其它肿瘤。在小鼠和大鼠发生肿瘤的剂量时，小鼠和大鼠的药物暴露量（按AUC计）分别为人推荐治疗剂量（每4小时100mg）的3倍和24倍。啮齿类动物的致癌研究结果与人的关系尚不清楚。齐多夫定在S178Y/TK⁺小鼠淋巴瘤测定中有致突变作用，体外细胞转化试验结果阳性，用淋巴瘤细胞培养体系畸变试验结果显示该药染色体畸变，小鼠与大量的多次给药的微核试验结果阳性。大鼠单次给药的细胞遗传试验结果阴性。雌雄大鼠口服齐多夫定剂量在成人用剂量（按体表面积计算）的7倍时，对生育能力无影响。进行了二项小鼠经胎盘的致畸试验。一项试验是小鼠从受孕第10天至分娩和哺乳期连续用母直至子代出生后24个月，齐多夫定剂量20mg/kg/日或40mg/kg/日。该试验的齐多夫定剂量为人推荐剂量的3倍（以AUC计）。24个月后，除了阴道肿瘤发生率增加外，未发现肝、肺和其他脏器的肿瘤发生率升高，且无性别差异。这些发现与小鼠的标准口服致畸试验结果一致。第二项试验中，孕小鼠在受孕第12天至第18天，接受最大耐受剂量的齐多夫定，即12.5mg/日或25mg/日（约1000mg/kg非母体重或450mg/kg孕体重）。结果发现高剂量小鼠子代的肝、肺和雌性生殖道肿瘤数增加。

生殖发育毒性研究 大鼠和家兔口服齐多夫定的致畸研究表明，当剂量增至500mg/kg/日，未发现致突变的证据。

大鼠剂量为150mg/kg/日或450mg/kg/日时，或家兔剂量为500mg/kg/日，出现胚胎毒性，表现为胚胎吸收发生率增加，致畸试验用的齐多夫定剂量使大鼠和家兔的血药峰浓度分别为人推荐剂量（每4小时100mg）时稳态峰浓度的66~226倍和12~87倍。在一项采用孕小鼠卵母细胞的体外试验中，齐多夫定能导致胚胎形成量剂量依赖性减少。在另一项大鼠致畸试验中，齐多夫定剂量为3000mg/kg/日（非常接近大鼠口服中位致死剂量，3683mg/kg/日）时，可引起明显的母体毒性和胚胎畸形发生率增加。该剂量的血药峰浓度是人血药峰浓度的350倍（估计AUC为人的300倍）。本试验中，剂量≤600mg/kg/日时未发发现致毒性。

【药代动力学】

吸收和生物利用度： 成人口服齐多夫定后迅速吸收和广泛分布，给药后0.5-1.5小时血药浓度达峰。齐多夫定的片剂和糖浆的吸收程度（AUC）与胶囊剂相当。成人患者空腹口服齐多夫定后的药代动力学参数总结见表7。

表7空腹成人患者齐多夫定药代动力学参数

参数	均值±SD
口服生物利用度（%）	64±10（n=5）
表观分布容积（L/kg）	1.6±0.6（n=8）
血浆蛋白结合率（%）	<38
CSF：血浆比例*	0.6[0.04-2.62]（n=39）
系统清除率（L/hr/kg）	1.6±0.6（n=6）
肾清除率（L/hr/kg）	0.34±0.05（n=9）
消除半衰期（hr）**	0.5到3（n=19）

*中位数[范围]

**大约范围

分布： 齐多夫定口服后的表观分布容积为1.6±0.6L/kg，血浆蛋白结合率较低，<38%。

代谢和排泄： 齐多夫定主要通过肝脏代谢消除。主要的代谢产物是GZDV，其AUC是齐多夫定AUC的3倍。口服给药后，尿液中齐多夫定和GZDV的回收率分别是14%和74%。齐多夫定单剂静脉注射后的血浆中可检测到次要代谢产物3'-氨基-3'-脱氧噻啶（AMT），其中AMT的AUC是齐多夫定AUC的1/5。齐多夫定给药方案从2mg/kg q8h降至10mg/kg q4h时，其药代动力学参数基本一致，表明药代动力学参数和剂量无关。

食物对吸收的影响： 本品可以与食物同用或不同用。单剂齐多夫定与食物同服时，齐多夫定吸收程度（AUC）相似。

特殊人群：

肾功能损害： 14例肾功能损害患者单次服用齐多夫定200mg后齐多夫定清除率下降，导致齐多夫定和GZDV半衰期和AUC增加，详见表8。未检测血浆AMT浓度。对于肌酐清除率≥15ml/min的患者，不需要进行剂量调整。

表8严重肾功能损害患者的药代动力学参数

参数	对照组（肾功能正常，n=6）	肾功能损伤组（n=14）
CrCl（ml/min）	120±8	18±2
齐多夫定AUC（ng·hr/mL）	1400±200	3100±300
齐多夫定半衰期（hr）	1.0±0.2	1.4±0.1

血液透析和腹膜透析患者： 在一项评价齐多夫定药代动力学和耐受性的多剂量研究中血液透析（n=5）和腹膜透析（n=6）患者接受的剂量递减到200mg每日5次，共8周。日剂量≤500mg时，除血浆GZDV浓度明显升高外，耐受性良好。齐多夫定口服表观清除率为正常肾功能者的50%。血液透析和腹膜透析去除齐多夫定的作用忽略不计，而GZDV的清除增加。

对于血液透析和腹膜透析的患者，建议调整剂量。

肝肾损害者： 肝肾损害对齐多夫定药代动力学影响的数据有限。由于齐多夫定主要通过肝脏代谢清除，推测肝肾损害患者服用成人推荐剂量时会导致齐多夫定的清除率下降和血浆浓度升高。

儿童患者： 齐多夫定药代动力学已在HIV-1感染的1儿童患者进行了评估（见表9）。

3月龄至12岁的患儿1：总体上，大于3月龄患儿的齐多夫定药代动力学与成人相似。服用口服溶液90-240mg/m² q8h后，血药浓度随剂量增加呈比例升高。口服生物利用度、终末半衰期和口服清除率与成人可比。对于成人患者，主要的清除途径是代谢为GZDV。静脉注射后，约29%药物从尿中以原形排出，约45%药物以GZDV形式排泄。

年龄<3月龄的患儿1：在刚出生至3月龄的患者中进行了齐多夫定药代动力学评价。该8名宫内已暴露齐多夫定的新生儿1在生后立即测定了齐多夫定清除率。半衰期为13±5.8小时。与出生14天以上的新生儿1相比，出生14天或不到14天的新生儿1的生物利用度较高，总体清除率较低，半衰期延长。（新生儿1的推荐剂量见【用法用量】）

表91儿童患者的齐多夫定药代动力学参数a

参数	出生-14天	14天-3月龄	3月龄-12岁
口服生物利用度%	89±19（n=15）	61±19（n=17）	65±24（n=18） 0.68（0.03-3.25） ^b
CSF：血浆比例	无数据	无数据	（n=38）
CL（L/hr/kg）	0.65±0.29（n=18）	1.14±0.24（n=16）	1.85±0.47（n=20）
消除半衰期（hr）	3.1±1.2（n=21）	1.9±0.7（n=18）	1.5±0.7（n=21）

a.除有说明之外，数据均为均值±SD。

b.中位数（范围）

孕妇： 曾在一项同期临床研究中8名妇女在妊娠最后3个月内进行了齐多夫定药代动力学研究。齐多夫定在孕妇和非孕妇女体内的药代动力学参数相似。由于齐多夫定能够被动通过胎盘，新生儿1的齐多夫定血浆浓度基本与产妇产分娩时血浆药物浓度相等。虽然数据有限，在用美沙酮维持治疗的5名孕妇中并未发现齐多夫定药代参数的改变。

哺乳期妇女： 疾控中心建议HIV-1感染母亲不要用母乳喂养孩子，避免HIV-1病毒产后传染的风险。13名HIV-1感染妇女单次口服齐多夫定200mg后，乳汁和血浆中的齐多夫定浓度相似。

老年患者： 未在65岁以上的老年患者中进行齐多夫定药代研究。

性别： 一项在12名健康男性和12名健康女性受试者的药代研究结果表明，单次口服齐多夫定片300mg后的AUC无性别差异。

【贮藏】 遮光，密封保存。

【包装】 口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装，120片/瓶；60片/瓶。

【有效期】 24个月

【执行标准】 《中国药典》2025年版

【批准文号】 国药准字H20113554

【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

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

公司网址：www.bcpfarm.com