

昕森®

核准日期：2021年08月25日

修改日期：2021年08月31日

2021年09月08日

注射用阿扎胞苷说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用阿扎胞苷

英文名称：Azacitidine for Injection

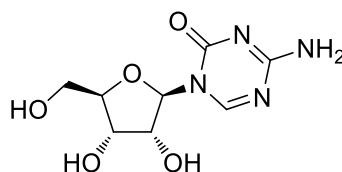
汉语拼音：Zhusheyong Azhabaogan

【成份】

本品主要成份为阿扎胞苷。

化学名称：4-氨基-1-β-D-呋喃核糖基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮

化学结构式：



分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

辅料：甘露醇。

【性状】

本品为白色疏松块状物或粉末。

【适应症】

本品适用于治疗以下成年患者：

- 国际预后评分系统（IPSS）中的中危-2 及高危骨髓增生异常综合征（MDS）；
- 慢性粒-单核细胞白血病（CMML）；
- 按照世界卫生组织（WHO）分类的急性髓系白血病（AML）、骨髓原始细胞为20~30% 伴多系发育异常。

【规格】

100mg

【用法用量】

1. 首个治疗周期

对于所有患者，不考虑基线血液学实验室检查值如何，首个治疗周期的推荐起始剂量为75 mg/m²，每天皮下给药，共7天。给予患者预防用药，以预防恶心和呕吐。

首次给药前应当收集患者全血细胞计数、肝脏生化指标和血清肌酐值。

2. 后续治疗周期

每4周为一治疗周期。建议患者至少接受6个周期的治疗。但对于完全或部分缓解的患者可能需要增加治疗周期。只要患者持续受益，即可持续治疗。

应当监测患者的血液学缓解情况和肾脏毒性（见【注意事项】），可能有必要按照下文所述延迟给药或减小剂量。

3. 基于血液学实验室检查值进行剂量调整

- 对于基线（治疗开始） $WBC \geq 3.0 \times 10^9/L$ ， $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 75.0 \times 10^9/L$ 的患者，基于任何治疗周期的最低值计数，剂量调整如下：

最低计数		下一周期的剂量%
<u>ANC ($\times 10^9/L$)</u>	<u>血小板 ($\times 10^9/L$)</u>	
<0.5	<25.0	50%
0.5 ~ 1.5	25.0 ~ 50.0	67%
>1.5	>50.0	100%

- 对于基线计数为 $WBC < 3.0 \times 10^9/L$ 、 $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 75.0 \times 10^9/L$ 的患者，剂量调整应当基于最低值计数和最低值时骨髓活组织检查细胞构成，如下文所述。除非下一个周期时细胞分化有明显改善（成熟粒细胞的百分比较高，ANC高于疗程起始时），则应当继续使用当前治疗的剂量。

WBC或血小板最低值 计数相对于基线的下 降%	最低值时的骨髓活组织检查细胞构成（%）		
	30~60	15~30	<15
50 ~ 75 >75	下一周期的剂量%		
	100	50	33
	75	50	33

如果发生了上表中定义的最低值，随后WBC和血小板计数均比最低值增高>25%且正在升高，则下一个疗程应当在前一疗程开始后28天进行。如果前一个周期中，直至第28天时均没有观察到较最低值增加>25%，应当每7天再评估计数。如果直至第42天时没有观察到25%增加，则患者随后应当接受计划剂量的50%进行治疗。

4. 基于血清电解质和肾脏毒性进行剂量调整

如果发生无法解释的血清碳酸氢盐水平降低至 $< 20 \text{ mEq/L}$ ，下一个疗程中剂量应当减少50%。类似地，如果发生无法解释的血尿素氮（BUN）或血肌酐升高，下一个周期应当延迟给药直至以上实验室值恢复至正常或基线，并且下一个疗程的剂量应当减少50%（见【注意事项】）。

5. 老年患者用药

已知阿扎胞苷及其代谢物基本上通过肾脏排泄，肾功能受损的患者对本品可能产生的毒性反应风险会更大一些。由于老年患者更容易出现肾功能下降，因此剂量选择时应谨慎，对肾功能进行监测可能有用（见【注意事项】和【老年用药】）。

6. 药物配制

本品是一种细胞毒药物，正如其它有潜在毒性的化合物一样，处理和制备时应当谨慎。

本品复溶后药液如果接触皮肤，立即用肥皂和水充分清洗。如果接触了粘膜，应用清水充分冲洗。

本品包装在单次使用小瓶中，不含任何防腐剂。每个小瓶中未使用的部分应当相应弃置。不要保存任何未用部分供以后使用。

7. 皮下注射给药指南

本品每瓶应当使用 4 mL 无菌注射用水复溶。稀释液应当缓慢注射至小瓶中。剧烈振摇或转动小瓶，直至获得均质混悬液。混悬液应混浊。制备的混悬液含阿扎胞苷 25 mg/mL。重溶后混悬液不得过滤，这样操作可能滤除活性成份。

用于即刻皮下给药的制剂：大于 4 mL 的剂量应当均等分至两支注射器中。产品可在室温下最长保存 1 小时，但是必须在复溶后 1 小时内给药。

用于延迟皮下给药的制剂：复溶药液必须保存在小瓶中或抽取至一支注射器中。用量超过 1 瓶时，重复上述复溶药液的制备步骤。给药剂量大于 1 瓶时，剂量应当均等分（例如：给药剂量为 150mg=6ml 时，两支注射器每支注射器 3ml），并在两个部位分别注射。复溶药液会在小瓶和针头中有滞留，无法从小瓶中抽取完全。复溶后必须立即冷藏。当使用未经冷藏的注射用水复溶本品时，复溶药液在冷藏条件（2℃~8℃）下可保存最长达 8 小时。当使用冷藏（2℃~8℃）注射用水复溶本品时，复溶药液在冷藏条件（2℃~8℃）下可保存最长达 22 小时。

从冷藏条件下取出后，在给药前 30 分钟内允许混悬液平衡至室温。

皮下给药

为了提供均质混悬液，给药注射器内药液必需在给药前充分混悬。再混悬时，在手掌之间用力滚动注射器，直到形成均质、混浊的混悬液。

本品混悬液皮下给药。大于 4 mL 的药液应当均等分至两支注射器中，注射至两个不同部位。每次注射时轮换注射部位（大腿，腹部或上臂）。新注射部位应当距离旧注射部位至少 2.5cm，不得注射至触痛、挫伤、发红或坚硬部位。

混悬液稳定性：供皮下给药的非冷藏注射用水复溶的药液可保存在 25℃ 下最长达 1 小时或保存在 2℃~8℃ 之间最长达 8 小时；当采用冷藏（2℃~8℃）注射用水复溶时，可保存在 2℃~8℃ 之间 22 小时。

【不良反应】

在说明书的其它章节中描述了以下不良反应：

- 贫血，中性粒细胞减少和血小板减少（见【注意事项】）
- 重度肝损害患者的肝毒性（见【注意事项】）
- 肾毒性（见【注意事项】）
- 肿瘤溶解综合征（见【注意事项】）
- 胚胎-胎儿风险（见【注意事项】）

最常发生的不良反应：恶心，贫血，血小板减少，呕吐，发热，白细胞减少，腹泻，注射部位红斑，便秘，中性粒细胞减少，瘀斑。

最频繁 (>2%) 导致临床干预的不良反应：

停药：白细胞减少，血小板减少，中性粒细胞减少。

暂停给药：白细胞减少，中性粒细胞减少，血小板减少，发热，肺炎，中性粒细胞减少性发热。

剂量降低：白细胞减少，中性粒细胞减少，血小板减少。

1. 临床试验中的不良反应

由于开展临床试验的条件差异很大，某药物在一个试验中所观察到的不良反应发生率不能与其他药物的临床试验中所见的不良反应发生率直接比较，同时也许无法反映实际治疗中的不良反应发生率。

所有数据来自于 3 项临床试验中接受阿扎胞苷的 395 名 MDS 患者。研究 CALGB 9221 是一项支持治疗对照试验，研究 CALGB 8921 是一项单臂试验，研究 AZAPHGL2003CL001 是一项随机对照的国际多中心试验。

研究 CALGB 9221 和 CALGB 8921 中，共 220 名患者接受阿扎胞苷治疗，包括 116 名患者接受 6 个周期（约 6 个月）或更多周期的治疗以及 60 名患者接受大于 12 个周期（约一年）的治疗。数据主要来自于支持治疗对照试验和非对照试验（分别为 n=150 和 n=70）。试验人群（n=220）为 23~92 岁（平均 66.4 岁），其中 68% 为男性，94% 为白种人，并且患 MDS 或 AML。

研究 AZAPHGL2003CL001 中，共 175 名有较高 MDS 风险（主要是 RAEB 和 RAEB-T 亚型）的患者接受阿扎胞苷治疗。这些患者中，119 名接受阿扎胞苷治疗 6 个或更多周期，63 名接受阿扎胞苷治疗至少 12 个周期。该人群的平均年龄为 68.1 岁（范围从 42~83 岁），其中 74% 为男性，99% 为白种人。大多数患者接受 75 mg/m² 日剂量。

表 1 列出了研究 CALGB 9221 和 CALGB 8921 中接受阿扎胞苷皮下给药治疗的至少 5% 患者发生的不良反应，应当注意到阿扎胞苷治疗组与观察组相比治疗持续时间较长，这一点很重要：患者接受阿扎胞苷平均 11.4 个月，而观察组中平均时间为 6.1 个月。

表 1：最常观察到的不良反应（所有皮下给药阿扎胞苷治疗的患者中≥5.0%；研究 CALGB 9221 和 CALGB 8921）

系统器官分类 首选术语 ^a	患者数 (%)	
	所有阿扎胞苷组 ^b (N=220)	观察组 ^c (N=92)
血液及淋巴系统疾病		
贫血	153 (70)	59 (64)
贫血加重	12 (6)	5 (5)
中性粒细胞减少性发热	36 (16)	4 (4)
白细胞减少	106 (48)	27 (29)
中性粒细胞减少	71 (32)	10 (11)
血小板减少	144 (66)	42 (46)
胃肠系统疾病		
腹部压痛	26 (12)	1 (1)
便秘	74 (34)	6 (7)

系统器官分类 首选术语 ^a	患者数 (%)	
	所有阿扎胞苷组 ^b (N=220)	观察组 ^c (N=92)
腹泻	80 (36)	13 (14)
牙龈出血	21 (10)	4 (4)
稀便	12 (6)	0
口腔出血	11 (5)	1 (1)
恶心	155 (71)	16 (17)
口腔炎	17 (8)	0
呕吐	119 (54)	5 (5)
全身性疾病及给药部位反应		
胸痛	36 (16)	5 (5)
注射部位青肿	31 (14)	0
注射部位红斑	77 (35)	0
注射部位肉芽肿	11 (5)	0
注射部位疼痛	50 (23)	0
注射部位色素沉着变化	11 (5)	0
注射部位瘙痒	15 (7)	0
注射部位反应	30 (14)	0
注射部位肿胀	11 (5)	0
嗜睡	17 (8)	2 (2)
不适	24 (11)	1 (1)
发热	114 (52)	28 (30)
感染和传染		
鼻咽炎	32 (15)	3 (3)
肺炎	24 (11)	5 (5)
上呼吸道感染	28 (13)	4 (4)
损伤、中毒及手术并发症		
术后出血	13 (6)	1 (1)
代谢及营养类疾病		
厌食	45 (21)	6 (7)
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
关节痛	49 (22)	3 (3)
胸壁痛	11 (5)	0
肌痛	35 (16)	2 (2)
神经系统疾病		
头晕	41 (19)	5 (5)
头痛	48 (22)	10 (11)
精神疾病		
焦虑	29 (13)	3 (3)
失眠	24 (11)	4 (4)
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
呼吸困难	64 (29)	11 (12)
皮肤及皮下组织疾病		
皮肤干燥	11 (5)	1 (1)
瘀血	67 (31)	14 (15)
红斑	37 (17)	4 (4)
皮疹	31 (14)	9 (10)
皮肤结节	11 (5)	1 (1)
荨麻疹	13 (6)	1 (1)

系统器官分类 首选术语 ^a	患者数 (%)	
	所有阿扎胞苷组 ^b (N=220)	观察组 ^c (N=92)
血管性疾病		
水肿	19 (9)	0
低血压	15 (7)	2 (2)
瘀点	52 (24)	8 (9)
^a 对于一名患者，同一首选术语的多个术语在每个治疗组中仅计数一次。 ^b 包括来自于接受阿扎胞苷治疗的所有患者的不良反应，包括从观察组交叉的患者。 ^c 仅包括观察期的不良反应；不包括交叉接受阿扎胞苷治疗后出现的任何不良事件。		

表 2 列出了研究 AZAPHGL2003CL001 中接受阿扎胞苷治疗的至少 5% 患者发生的不良反应。与研究 CALGB 9221 和 CALGB 8921 相似，阿扎胞苷治疗持续时间（平均 12.2 个月）与支持治疗（平均 7.5 个月）相比较长。

表 2：最常观察到的不良反应（接受阿扎胞苷治疗的患者中≥ 5.0%和 NCI CTC 3/4 级不良反应百分率；研究 AZAPHGL2003CL001）

系统器官分类 首选术语 ^a	患者数 (%)			
	所有等级		3/4 级	
	阿扎胞苷组 (N=175)	仅最佳支持 治疗组 (N=102)	阿扎胞苷组 (N=175)	仅最佳支持 治疗组 (N=102)
血液及淋巴系统疾病				
贫血	90 (51)	45 (44)	24 (14)	9 (9)
中性粒细胞减少性发热	24 (14)	10 (10)	22 (13)	7 (7)
白细胞减少	32 (18)	2 (2)	26 (15)	1 (1)
中性粒细胞减少	115 (66)	29 (28)	107 (61)	22 (22)
血小板减少	122 (70)	35 (34)	102 (58)	29 (28)
胃肠系统疾病				
腹痛	22 (13)	7 (7)	7 (4)	0
便秘	88 (50)	8 (8)	2 (1)	0
消化不良	10 (6)	2 (2)	0	0
恶心	84 (48)	12 (12)	3 (2)	0
呕吐	47 (27)	7 (7)	0	0
全身性疾病及给药部位反应				
疲劳	42 (24)	12 (12)	6 (3)	2 (2)
注射部位青肿	9 (5)	0	0	0
注射部位红斑	75 (43)	0	0	0
注射部位水肿	11 (6)	0	0	0
注射部位硬结	9 (5)	0	0	0
注射部位疼痛	33 (19)	0	0	0
注射部位皮疹	10 (6)	0	0	0
注射部位反应	51 (29)	0	1 (1)	0
发热	53 (30)	18 (18)	8 (5)	1 (1)
感染和传染				
鼻炎	10 (6)	1 (1)	0	0
上呼吸道感染	16 (9)	4 (4)	3 (2)	0
尿道感染	15 (9)	3 (3)	3 (2)	0
查体				
体重减轻	14 (8)	0	1 (1)	0
代谢及营养类疾病				
低钾血症	11 (6)	3 (3)	3 (2)	3 (3)

系统器官分类 首选术语 ^a	患者数 (%)			
	所有等级		3/4 级	
	阿扎胞苷组 (N=175)	仅最佳支持 治疗组 (N=102)	阿扎胞苷组 (N=175)	仅最佳支持 治疗组 (N=102)
神经系统疾病				
嗜睡	13 (7)	2 (2)	0	1 (1)
精神疾病				
焦虑	9 (5)	1 (1)	0	0
失眠	15 (9)	3 (3)	0	0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿	11 (6)	2 (2)	4 (2)	1 (1)
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
呼吸困难	26 (15)	5 (5)	6 (3)	2 (2)
劳累性呼吸困难	9 (5)	1 (1)	0	0
咽喉痛	11 (6)	3 (3)	0	0
皮肤及皮下组织疾病				
红斑	13 (7)	3 (3)	0	0
瘀点	20 (11)	4 (4)	2 (1)	0
皮肤瘙痒	21 (12)	2 (2)	0	0
皮疹	18 (10)	1 (1)	0	0
血管性疾病				
高血压	15 (9)	4 (4)	2 (1)	2 (2)
^a 对于一名患者，同一首选术语的多次报告在每种治疗中仅计数一次。				

采用阿扎胞苷皮下给药的研究 CALGB 9221、CALGB 8921 和 AZAPHGL2003CL001 中，随着阿扎胞苷剂量增加，中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、恶心、呕吐、腹泻、便秘和注射部位红斑/反应等不良反应的发生率有增加趋势。皮下给药治疗的前 1~2 个周期与后续周期相比，不良反应有更加显著的倾向，包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、恶心、呕吐、注射部位红斑/疼痛/挫伤/反应、便秘、瘀点、头晕、焦虑、低钾血症和失眠。在治疗周期中没有观察到任何不良反应频率增加。

总体而言，静脉与皮下给药研究之间不良反应描述相似。与静脉给药途径特别相关的不良反应包括输注部位反应（例如红斑或疼痛）和导管部位反应（例如感染、红斑或出血）。

阿扎胞苷给药的临床试验中，报告了发生率< 5%的以下严重不良反应（表 1 或 2 中未列出）：

血液和淋巴系统疾病：粒细胞缺乏，骨髓衰竭，全血细胞减少，脾肿大。

心脏疾病：心房颤动，心力衰竭，充血性心力衰竭，心肺骤停，充血性心脏病。

眼部疾病：眼出血

胃肠道疾病：憩室炎，胃肠道出血，黑便，直肠周围脓肿。

全身性疾病和给药部位疾病：导管部位出血，全身健康状态恶化，全身炎症反应综合征。

肝胆系统疾病：胆囊炎。

免疫系统疾病：过敏性休克，超敏反应。

感染和传染：肢体脓肿，细菌感染，蜂窝织炎，芽生菌病，注射部位感染，克雷伯菌败血症，中性白细胞减少性败血症，链球菌咽炎，克雷伯菌肺炎，败血症，感染性休克，葡萄球菌血症，葡萄球菌感染。

代谢及营养类疾病：脱水。

肌肉骨骼和结缔组织疾病：骨痛加重，肌无力，颈痛。

良性、恶性及性质不明的肿瘤：皮肤白血病。

神经系统疾病：脑出血，惊厥，颅内出血。

肾脏和泌尿系统疾病：腰痛，肾衰竭。

呼吸、胸腔和纵隔系统疾病：咯血，肺浸润，肺炎，呼吸窘迫。

皮肤和皮下组织疾病：坏疽性脓皮病，瘙痒性皮炎，皮肤硬结。

各种手术及医疗操作：胆囊切除术。

血管疾病：直立性低血压。

中国临床试验（MDS-002）

MDS-002是一项在中国高风险骨髓增生异常综合征成年受试者中评估皮下注射阿扎胞苷有效性、安全性和药代动力学的2期、开放标签、单臂试验。

所有受试者均接受阿扎胞苷皮下注射（SC）剂量75mg/m²/day，连续7天，每28天为一个周期。共有72名患者使用阿扎胞苷，包括56名（77.8%）受试者完成至少4个治疗周期，50名（69.4%）受试者完成至少5个治疗周期，46名（63.9%）受试者完成6个治疗周期，39名（54.2%）受试者完成>6个治疗周期。平均治疗周期数为8，每个治疗周期平均给药天数中位值为7天。平均每日处方剂量的中位值为75mg/m²。

所有72名受试者均报告了至少1例治疗中不良事件（TEAE）。按首选术语，最常见的治疗中不良事件（≥20%的患者）包括血小板减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、上呼吸道感染、便秘、发热、肺炎、恶心、牙龈炎、腹泻和呕吐。

表 3：在至少 20%患者中报告的治疗中不良事件（安全性人群）

	总计 (N = 72) n (%)
系统器官分类/首选术语^a	
有至少一例治疗中不良事件的受试者	72 (100.0)
血液和淋巴系统疾病	67 (93.1)
贫血	38 (52.8)
白细胞减少	48 (66.7)
中性粒细胞减少	48 (66.7)
血小板减少	52 (72.2)
胃肠道疾病	55 (76.4)
便秘	22 (30.6)

腹泻	15 (20.8)
恶心	19 (26.4)
呕吐	15 (20.8)
一般疾病和给药部位疾病	35 (48.6)
发热	22 (30.6)
感染和传染	55 (76.4)
牙龈炎	16 (22.2)
肺炎	21 (29.2)
上呼吸道感染	27 (37.5)
^a 对于一名患者，同一首选术语的多次报告在每种治疗中仅计数一次。	

70/72名 (97.2%)患者报告了至少一例3级或4级TEAE。按首选术语，最常见的治疗中3级或4级不良事件 (≥10%的患者) 包括血小板减少、中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、肺炎和上呼吸道感染。

表 4: 在至少 10% 的 MDS-002 患者中 3 级或更高级别治疗中不良事件 (安全性人群)

	总计 (N = 72) n (%)
系统器官分类/首选术语^a	n (%)
有至少1例3级或4级治疗中不良事件的受试者	70 (97.2)
血液和淋巴系统疾病	67 (93.1)
贫血	35 (48.6)
白细胞减少	44 (61.1)
中性粒细胞减少	48 (66.7)
血小板减少	50 (69.4)
感染和传染	40 (55.6)
肺炎	14 (19.4)
上呼吸道感染	11 (15.3)
^a 对于一名患者，同一首选术语的多次报告在每种治疗中仅计数一次。	

52.8% (38/72) 受试者发生至少1例治疗中严重不良事件。按首选术语，最常见的治疗中出现的严重不良事件 (至少2例患者发生) 如下: 肺炎 (15.3%)、发热性中性粒细胞减少 (6.9%)、粒细胞缺乏、血小板减少和上呼吸道感染 (5.6%)，口腔出血和发热 (4.2%)、骨髓衰竭，心力衰竭，蜂窝组织炎和肺部感染 (2.8%)。

总之，中国受试者中阿扎胞苷的总体安全性特征与已知的阿扎胞苷安全性特征一致。

2. 上市后经验

阿扎胞苷在全球上市后报告了以下药物不良反应。由于这些报告来自于一个未知人群规模的自发报告，所以较难可靠地评估其发生率或确立与药物暴露之间的因果关系。

- 间质性肺病
- 肿瘤溶解综合征
- 注射部位坏死

- Sweet 综合征（急性发热性嗜中性皮肤病）
- 坏死性筋膜炎（包括死亡病例）
- 坏疽性脓皮病

【禁忌】

禁用于晚期恶性肿瘤患者（见【注意事项】）。

禁用于已知对阿扎胞苷或甘露醇过敏的患者。

【注意事项】

1. 贫血，中性粒细胞减少和血小板减少

阿扎胞苷导致贫血、中性粒细胞减少和血小板减少。多次监测全血细胞计数，以评估缓解和/或毒性，至少在每个给药周期前进行监测。首个周期以推荐剂量给药后，基于血细胞最低值计数和血液应答调整后续周期的剂量（见【用法用量】）。

2. 既往患有重度肝损害患者中的阿扎胞苷毒性

由于在既往患有重度肝损害的患者中阿扎胞苷具有潜在肝毒性，因而肝疾病患者用药需谨慎。由于疾病的转移性导致患者具有广泛肿瘤负担，据报告此类患者在阿扎胞苷治疗期间曾发生进行性肝昏迷和死亡，特别是在基线白蛋白 $< 30 \text{ g/L}$ 的此类患者中。阿扎胞苷禁用于晚期恶性肿瘤患者（见【禁忌】）。肝损害患者使用本品前和使用的每个周期，应对其肝脏生化指标进行监测。

尚未在肝损害的 MDS 患者中研究阿扎胞苷的安全性和有效性，因为临床试验中排除了这些患者。

3. 肾毒性

在接受阿扎胞苷与用于非 MDS 的其它化疗药物联合治疗的患者中曾报告了不同程度的毒性反应，从血肌酐升高至肾衰竭和死亡。另外，阿扎胞苷和依托泊苷治疗的 5 名 CML 患者中发生了肾小管酸中毒，定义为血清碳酸氢盐降低至 $< 20 \text{ mEq/L}$ 伴碱性尿和低血钾（血清钾 $< 3 \text{ mEq/L}$ ）。患者使用本品前和使用的每个周期，应对其血清肌酐和电解质进行监测。如果发生无法解释的血清碳酸氢盐降低 $< 20 \text{ mEq/L}$ 或 BUN 或血肌酐升高，则应当减小剂量或暂停给药（见【用法用量】）。

肾损害患者发生肾毒性的风险可能增加。此外，阿扎胞苷及其代谢产物主要经肾脏排泄。因而，应当密切监测肾毒性（见【用法用量】）。临床试验中排除了肾损害的 MDS 患者。

4. 胚胎-胎儿风险

根据本品的作用机理和动物试验结果，妊娠妇女使用本品时，可能会给胎儿带来伤害。单次腹腔注射（IP）约推荐人用每日剂量 8% 的本品给予妊娠大鼠，导致胎鼠死亡和畸形（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

建议有生育力的女性患者在本品治疗期间避免妊娠（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

应建议男性患者在接受阿扎胞苷治疗期间不宜生育。

5. 有生育力的女性和男性

根据本品的作用机理和动物试验结果，妊娠妇女使用本品时，可能会给胎儿带来伤害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

妊娠测试：有生育力的女性患者在使用本品前应测试是否妊娠。

避孕：

女性患者：建议接受本品治疗的有生育力的女性患者避免妊娠。

男性患者：接受阿扎胞苷治疗的男性患者的女性伴侣不应妊娠，男性患者在接受本品治疗期间应采取有效的避孕方式。

生育力：

根据动物实验结果，本品对男性和女性患者的生育力有影响（见【药理毒理】）。

6. 肿瘤溶解综合征

包括 MDS 在内的患者接受本品治疗可能出现致命或严重的肿瘤溶解综合征。即使同时使用别嘌醇，肿瘤溶解综合征也可能发生。使用本品前，应评估患者的基线风险，视情况对其进行监控和治疗。

7. 对驾驶或操作机器能力的影响

未研究本品对驾驶或操作机器能力的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 妊娠

风险总结：

根据本品的作用机理和动物试验结果，妊娠妇女阿扎胞苷给药时，可能会给胎儿带来伤害。阿扎胞苷在动物中具有致畸性。本品对妊娠期妇女没有进行充分和严格对照的研究。应建议育龄女性在接受本品治疗期间避免妊娠。如果患者在妊娠期使用本品或者在给药期间妊娠，应告知患者本品对胎儿的潜在危害。

接受阿扎胞苷治疗的男性患者的女性伴侣不应妊娠（见【药理毒理】）。

小鼠早期胚胎毒性研究显示，妊娠第 10 天 6 mg/m^2 （基于 mg/m^2 ，约为推荐人用每日剂量的 8%）阿扎胞苷单次腹腔内注射后，子宫内胚胎死亡（吸收增加）发生率为 44%。妊娠第 15 天时或之前给予 $3\sim 12 \text{ mg/m}^2$ 剂量（基于 mg/m^2 ，约为推荐人用每日剂量的 4%~16%）阿扎胞苷的小鼠中，曾检出大脑发育异常。

大鼠中，妊娠第 4~8 天（植入后）以 6 mg/m^2 剂量（基于 mg/m^2 ，约为推荐人用每日剂量的 8%）IP 给药时，阿扎胞苷具有明显胚胎毒性，而植入前期（妊娠第 1~3 天）处理对胚胎没有不良影响。大鼠妊娠第 9、10、11 或 12 天 $3\sim 12 \text{ mg/m}^2$ 剂量（基于 mg/m^2 ，约为推荐人用每日剂量的 8%）单次腹腔内给药后，阿扎胞苷导致多种胚胎异常。本研究中，当在妊娠第 9 和 10 天以 $3\sim 12 \text{ mg/m}^2$ 剂量给药时，阿扎胞苷导致胚胎死亡：妊娠第 9 天使用最高剂量时，每窝的平均存活动物减少至对照的 9%。胚胎异常包括：中枢神经系统（CNS）异常（露脑/脑疝），肢体异常（短肢，畸形足，并趾症，少趾畸形），以及其它异常（小颌，腹裂，水肿和肋骨异常）。

2. 哺乳期妇女

尚无阿扎胞苷是否可以通过人的乳汁分泌、本品是否对哺乳期婴儿有影响、或本品是否对母乳分泌有影响的信息。考虑到许多药物会通过人的乳汁分泌，和阿扎胞苷动物研究中显示的致癌性可能，以及阿扎胞苷用药对于哺乳期婴儿潜在的严重不良反应，建议患者使用本品期间停止哺乳。

【儿童用药】

尚未明确本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

境外数据表明，对 3 项临床研究进行汇总分析，62% 为 65 岁及以上患者，21% 为 75 岁及以上患者。在这些患者和年轻患者之间没有观察到疗效的总体差异。此外，65 岁及以上的患者与年轻患者相比，观察到不良反应发生频率无相关差异。

研究 AZAPHGL2003CL001 中随机化接受阿扎胞苷的 179 名患者中，65 岁及以上的为 68%，75 岁及以上的为 21%。65 岁及以上患者的生存期数据与总体生存期结果一致。65 岁以下患者与 65 岁及以上患者之间大多数不良反应的发生率相似。

老年患者更有可能发生肾功能减退。应监测这些患者的肾功能（见【用法用量】和【注意事项】）。

【药物相互作用】

尚未进行阿扎胞苷与其它药物之间药物-药物相互作用的正式临床试验。

【药物过量】

临床试验过程中报告了 1 例阿扎胞苷过量。一名患者在接受约 290 mg/m² 剂量单次静脉给药后发生腹泻、恶心和呕吐，该剂量接近推荐起始剂量的 4 倍。以上不良事件恢复后未留后遗症，第二天重新开始正确剂量治疗。如果发生用药过量，应适当监测血细胞计数，必要时，给予支持治疗。本品过量用药后没有已知专门的解毒剂。

【药理毒理】

作用机制

阿扎胞苷是胞嘧啶核苷类似物，通过引起 DNA 去甲基化和对骨髓中异常造血细胞的直接细胞毒作用而产生抗肿瘤作用。阿扎胞苷在体外对 DNA 甲基化有最大抑制作用时的浓度对 DNA 的合成未见明显的抑制作用。DNA 的去甲基化可修复基因的正常功能，该功能对于细胞的分化和增殖起关键作用。阿扎胞苷的细胞毒作用可引起处于快速分裂状态的细胞死亡，包括对正常生长调控机制不产生应答的癌细胞。非增殖期的细胞对阿扎胞苷相对不敏感。

毒理研究

遗传毒性：阿扎胞苷对细菌（鼠伤寒沙门菌 TA100、trpE8 菌株、大肠杆菌株 WP14 Pro、WP3103P、WP3104P、CC103 的 Ames 试验）和哺乳动物细胞（小鼠淋巴瘤细胞和人淋巴细胞体外定向基因突变试验）有致突变作用。体外微核试验中，阿扎胞苷可诱导小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 和叙利亚仓鼠胚胎细胞中的微核，显示其有致染色体断裂的作用。

生殖毒性: 雄性小鼠连续 3 天给药阿扎胞苷 9.9 mg/m^2 (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 9%) 后, 与未给药的雌性小鼠交配, 导致生育力降低, 并引起胎仔在出生前后的发育过程中死亡。雄性大鼠连续 11 或 16 周给药阿扎胞苷 $15\sim 30 \text{ mg/m}^2$ (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 20~40%), 每周给药 3 次, 导致睾丸和附睾重量减轻和精子数降低, 并引起交配的雌性大鼠的妊娠率降低和胚胎丢失增加。另一项相关研究中, 雄性大鼠连续 16 周给药阿扎胞苷 24 mg/m^2 , 引起与其交配后妊娠的雌性大鼠的异常胚胎增加 (在妊娠第 2 天检查)。

早期胚胎毒性研究中, 小鼠于妊娠第 10 天单次腹腔注射阿扎胞苷 6 mg/m^2 (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 8%), 子宫内胚胎死亡率 (含增加的吸收胎) 为 44%。小鼠于妊娠第 15 天或之前给药阿扎胞苷 $3\sim 12 \text{ mg/m}^2$ (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 4%~16%), 引起大脑发育异常。

大鼠于妊娠第 4~8 天 (植入后) 腹腔注射阿扎胞苷 6 mg/m^2 (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 8%), 阿扎胞苷显示有明显的胚胎毒性, 在植入前期 (妊娠第 1~3 天) 给药阿扎胞苷, 对胚胎未见不良影响。大鼠分别于妊娠第 9、10、11 或 12 天单次腹腔注射阿扎胞苷 $3\sim 12 \text{ mg/m}^2$ (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 8%), 显示有致畸作用, 导致多种胚胎异常, 如中枢神经系统 (CNS) 异常 (露脑/脑疝), 肢体异常 (短肢、畸形足、并趾症、少趾畸形), 以及其它异常 (小颌, 腹裂, 水肿和肋骨异常), 于妊娠第 9 和 10 天给药时, 阿扎胞苷引起胚胎死亡, 妊娠第 9 天给药最高剂量时, 阿扎胞苷组的每窝平均存活动物减少至对照组的 9%。

致癌性: 小鼠 52 周的致癌试验中, 雌性小鼠腹腔注射阿扎胞苷 2.2 mg/kg (6.6 mg/m^2), 约为人每日推荐剂量的 8% (以 mg/m^2 计), 每周给药 3 次, 可诱发造血系统肿瘤。小鼠 50 周的致癌试验中, 小鼠腹腔注射阿扎胞苷 2 mg/kg (6 mg/m^2), 约为人每日推荐剂量的 8% (以 mg/m^2 计), 每周给药 1 次, 可见淋巴网状系统、肺、乳腺和皮肤的肿瘤发生率增加。致瘤性试验中, 大鼠给药阿扎胞苷 15 或 60 mg/m^2 (以 mg/m^2 计, 约为人每日推荐剂量的 20~80%), 每周给药 2 次, 与对照组相比, 睾丸肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

药代动力学

在 6 名 MDS 患者中研究了 75 mg/m^2 单次皮下给药和 75 mg/m^2 单次静脉给药后阿扎胞苷的药代动力学特征。

吸收

皮下给药后阿扎胞苷快速吸收; 峰血浆浓度 $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$ 出现在给药后 0.5 小时。

分布

基于曲线下面积, 阿扎胞苷皮下给药相对于阿扎胞苷静脉给药的生物利用度约为 89%。静脉给药后, 平均分布容积是 $76 \pm 26 \text{ L}$, 平均表观皮下给药清除率是 $167 \pm 49 \text{ L/小时}$, 皮下给药后平均半衰期是 41 ± 8 分钟。25~100 mg/m^2 剂量范围内, 21 名癌症患者中阿扎胞苷皮下给药的 AUC 和 C_{max} 大致与剂量成比例。以推荐剂量方案多次给药并未导致药物蓄积。

消除

已发表的研究表明尿液排泄是阿扎胞苷及其代谢产物的主要消除途径。经静脉途径给予 5 名癌症患者放射性阿扎胞苷后，放射性剂量的累积尿液排泄率为 85%。3 天内，粪便排泄占给予放射性的 <1%。¹⁴C-阿扎胞苷皮下给药后尿液中放射性的平均排泄率是 50%。静脉给药和皮下给药后总放射性（阿扎胞苷及其代谢产物）的平均消除半衰期相似，约为 4 小时。

特殊人群

癌症患者中，比较了每天以 75 mg/m²/d 的剂量皮下给药(第 1~5 天)后，6 名正常肾功能患者(CL_{cr} > 80 mL/min)与 6 名重度肾损害患者(CL_{cr}<30 mL/min)间阿扎胞苷的药代动力学特征。重度肾损害使单次皮下给药后阿扎胞苷暴露量增加约 70%，多次皮下给药后的暴露量增加 41%。该暴露量增加未伴有不良事件增加。

暴露量与接受 100mg/m² 的正常肾功能患者中的暴露量相似。因而，不建议进行第 1 周期的剂量调整。

尚未研究肝损害、性别和年龄对阿扎胞苷药代动力学特征的影响。

种族差异

在 12 名中国患者考察了给予阿扎胞苷推荐剂量 75 mg/m² 后的药代特征，并将其与北美患者观察到的药代参数进行比较。

根据中国患者和北美患者的数据，中国 MDS 患者的阿扎胞苷药代特征和药代参数（除了 C_{max}）处于北美 MDS 患者或其他血液学恶性肿瘤的药代特征和药代参数范围之内。

药物间相互作用

未进行阿扎胞苷正式临床药物相互作用研究。

一项人肝脏组织与阿扎胞苷孵育的体外研究表明阿扎胞苷可以通过肝脏代谢。尚未研究阿扎胞苷代谢是否受到已知微粒体酶抑制剂或诱导剂的影响。

一项培养人肝细胞的体外研究表明最高达 100 μM 浓度（静脉给药 C_{max} = 10.6 μM）的阿扎胞苷未导致 CYP2B6 和 CYP2C8 的任何抑制。阿扎胞苷抑制其它细胞色素 P450(CYP) 酶的可能尚不清楚。

人培养肝细胞的体外研究表明浓度为 1.0 μM 至 100 μM 的阿扎胞苷不诱导 CYP 1A2、2C19 或 3A4/5。

【贮藏】

25℃ 以下密闭保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBH10342021

【批准文号】

国药准字 H20213659

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

602091B02