

核准日期：2021年03月23日

修改日期：

阿伐那非片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语：本品规格为100mg和200mg，不能掰开服用。当用量为50mg时，请使用其他品种。

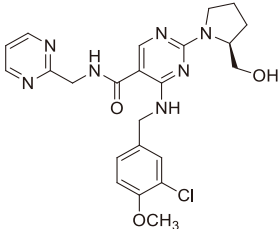
【药品名称】

通用名称：阿伐那非片
英文名称：Avanafil Tablets
汉语拼音：Afa[®] nafei Pian

【成份】

本品主要成份为阿伐那非。辅料：甘露醇、低取代羟丙纤维素、羟丙纤维素、富马酸、碳酸钙、硬脂酸镁。

化学名称：4-[(3-氯代-4-甲氧基苄基)-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(吡啶-2-基甲基)吡啶-5-甲酰胺。
化学结构式：



分子式：C₂₃H₂₆ClN₆O₂

分子量：483.95

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

本品适用于治疗阴茎勃起功能障碍。

【规格】 (1) 100mg (2) 200mg

【用法用量】

推荐起始剂量为100mg，于性活动前约15分钟按医嘱服用。根据个体疗效和耐受性，剂量可增加至200mg，于性活动前约15分钟服用，或减少至50mg，于性活动前30分钟服用。应使用可产生疗效的最小剂量。

推荐的最高给药频率为每天一次。治疗时需要性刺激以达到治疗作用。可与食物同服或不与食物同服。

【联合用药】

(1) 硝酸酯类药物：

禁止与任何形式的硝酸酯类药物合并用药（【禁忌】）。

(2) α受体阻滞剂：

如本品需要与α受体阻滞剂合并用药，在开始使用本品治疗前，患者需接受稳定性剂量的α受体阻滞剂治疗，且本品需从50mg剂量开始用药（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

(3) CYP3A4抑制剂：

对于正在合并使用强效CYP3A4抑制剂（包括酮康唑、利托那韦、阿扎那韦、克拉霉素、昂地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、沙奎那韦和泰利霉素）的患者不可使用本品。

对于正在合并使用中效CYP3A4抑制剂（包括红霉素、阿普那韦、阿瑞匹坦、地尔硫卓、氟喹酮、福沙那韦和维拉帕米）的患者，本品的推荐最大剂量为50mg，用药频率不能超过24小时1次。

【不良反应】

国内外品种临床试验：

因为临床试验是在不同条件下进行的，不能将一种药物在临床试验中的不良反应发生率与另一种药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，并且临床试验中的不良反应发生率可能无法反映实践中观察到的发生率。

在国外临床试验中，共2215名男性服用了阿伐那非。试验中阿伐那非片为按需使用，其中有493名患者使用阿伐那非片6个月或以上，有153名患者使用阿伐那非片12个月或以上。

在3项为期3个月的随机、双盲、安慰剂对照试验中，患者平均年龄为56.4岁（23-88岁）。83.9%为白人，13.8%为黑人，1.4%为亚裔，小于1%为西班牙裔。41.1%为吸烟者或既往有吸烟史，30.6%患有糖尿病。

使用阿伐那非片50mg、100mg、200mg的患者因不良反应中止用药的比例分别为1.4%、2.0%和2.0%，安慰剂组为1.7%。

表1列出了在这3项临床试验中按照推荐方法服用阿伐那非（按需服药）报告的不良反应。

表1. 阿伐那非按需连续服用3个月的3项安慰剂对照临床试验中，发生率≥2%的不良反应

不良反应	安慰剂 (N=349)	阿伐那非 50mg (N=217)	阿伐那非 100mg (N=349)	阿伐那非 200mg (N=352)
头痛	1.7%	5.1%	6.9%	10.5%
潮红	0.0%	3.2%	4.3%	4.0%
鼻塞	1.1%	1.8%	2.9%	2.0%
鼻咽炎	2.9%	0.9%	2.6%	3.4%
背痛	1.1%	3.2%	2.0%	1.1%

阿伐那非片的任一剂量组中发生率≥1%且<2%，且大于安慰剂组的不良反应包括：上呼吸道感染（URI）、支气管炎、流感、鼻窦炎、鼻窦充血、高血压、消化不良、恶心、便秘和腹泻。

上述随机、双盲、安慰剂对照试验中的2项试验在后期合并进行了一项开放、长期的扩展试验，共用药52周。712例患者参与这项开放扩展试验，平均年龄为56.4岁（23-88岁）。因服用阿伐那非片（50mg、100mg或200mg）产生不良反应而中止用药的患者比例为2.8%。

在该扩展试验中，所有入选患者服用阿伐那非片的初始剂量均为100mg。在试验期间的任何时候，患者可根据个人对治疗的反应将剂量增加到200mg或减少到50mg。共有536名（约75%）患者剂量增加到200mg，有5名（少于1%）患者剂量减少到50mg。

表2列出了在这项开放扩展试验中按照推荐方法服用阿伐那非（按需服药）报告的不良反应。

表2. 阿伐那非开放扩展试验中，发生率≥2%的不良反应

不良反应	阿伐那非(N=711)
头痛	5.6%
潮红	3.5%
鼻咽炎	3.4%
鼻塞	2.1%

在开放扩展研究中，发生率≥1%且<2%的不良反应包括：上呼吸道感染（URI）、流感、鼻窦炎、支气管炎、眩晕、背痛、关节痛、高血压及腹泻。上述3项为期3个月的安慰剂对照试验和/或持续12个月的开放、长期扩展试验中，发生率<1%的不良事件如下所示。尚不能确定与阿伐那非有合理关系的不良事件，以及报告不严谨而无临床意义的不良事件等。

全身反应：外周水肿、疲劳。
心血管系统：心绞痛、不稳定型心绞痛、深静脉血栓、心悸。
消化系统：胃炎、胃食管反流病、低血糖、血糖升高、丙氨酸转氨酶升高、口咽疼痛、胃部不适、呕吐。

骨骼肌肉系统：肌肉痉挛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、肢体疼痛。
神经系统：抑郁、失眠、嗜睡、眩晕。

呼吸系统：咳嗽、活动时呼吸困难、鼻出血、喘息。
皮肤及其附属器：痤疮。

泌尿生殖系统：龟头炎、勃起增强、血尿、肾石症、尿频、尿路感染。
在另一项为期3个月的随机、双盲、安慰剂对照试验中，298例接受保留双侧神经的前列腺癌根治术的患者，平均年龄为58.4岁（40-70岁）。表3列出了此研究中报告的不良反应。

表3. 以接受过保留双侧神经的前列腺癌根治术的患者为对象的、为期3个月的安慰剂对照试验中，发生率≥2%的不良反应

不良反应	安慰剂 (N=100)	阿伐那非 100mg (N=99)	阿伐那非 200mg (N=99)
头痛	1.0%	8.1%	12.1%
潮红	0.0%	5.1%	10.1%
鼻咽炎	0.0%	3.0%	5.1%
上呼吸道感染	0.0%	2.0%	3.0%
鼻塞	1.0%	3.0%	1.0%
背痛	1.0%	3.0%	2.0%
心电图异常	0.0%	1.0%	3.0%
头晕	0.0%	1.0%	2.0%

一项为期2个月的随机、双盲、安慰剂对照临床试验在435名平均年龄为58.2岁（24-86岁）的受试者中进行，以确定阿伐那非的起效时间，定义为开始用药后到第一次发生足以进行性活动勃起的时间。表4列出了服用阿伐那非片的患者中发生率≥2%的不良反应。

表4. 为期2个月的、确定起效时间的安慰剂对照临床试验中，服用阿伐那非片的患者中发生率≥2%的不良反应

不良反应	安慰剂 N=143	阿伐那非 100mg N=146	阿伐那非 200mg N=146
头痛	0.7%	1.4%	8.9%
鼻塞	0.0%	0.7%	4.1%
病毒性胃肠炎	0.0%	0.0%	2.1%

在所有服用各种剂量阿伐那非片的试验中，1例患者发生色觉改变。
上市后经验：

眼科：

非动脉缺血性前部缺血性视神经病变（NAION）是视力下降永久性视力丧失的一个原因，在5型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂上市应用中，均有与用药时间相关的NAION的罕见报告。在大多数但并非所有情况下，这些患者具有潜在的患NAION的解剖学或血管方面的基础或危险因素，包括但不限于：低杯盘比（“视盘拥挤”）、年龄超过50岁、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、高脂血症和吸烟（见【注意事项】）。

【禁忌】

1. 硝酸酯类药物：

正在服用任何形式的硝酸酯类药物的患者，无论是规律服用和/或间断服用，均禁用本品。本品对一氧化氮/环磷酸鸟苷（cGMP）通路的作用，可增强磷酸酯类药物降压作用。

使用本品的患者，如果出现危及生命的情况时必须使用硝酸酯类药物时，距离最后一次使用本品至少12小时以上方可使用硝酸酯类药物。在这种情况下，必须在进行血流动力学监测等严密医学监测的条件下使用硝酸酯类药物。（见【用法用量】）

2. 过敏反应：

已知对本品中任何成份过敏的患者禁用。已有出现过过敏反应报道，过敏反应包括皮疹和眼睑肿胀。

3. 与鸟苷酸环化酶（GC）激动剂合用：

正在使用GC激动剂的患者禁用本品，如利奥西呱。PDE5抑制剂，包括阿伐那非，可能会增强GC激动剂的降压作用。

4. 医生在开具本品处方前应考虑已有心血管病患者的性活动的潜在心脏风险。以下患者禁用本品：

- ①过去6个月内患有心肌梗死、中风或危及生命的心律失常的患者；
- ②低血压（血压<90/50mmHg）或高血压（血压>170/100mmHg）患者；
- ③不稳定型心绞痛、性交时心绞痛，或心功能纽约分级2级或以上的充血性心力衰竭患者。

5. 严重肝损害患者（Child-Pugh分级为C级）和严重肾损害患者（肌酐清除率<30ml/min）禁用本品。

6. 因非动脉缺血性前部缺血性视神经病变（NAION）导致单眼视力丧失的患者禁用本品，无论该事件是否与先前的PDE5抑制剂暴露有关。

7. 已知的遗传性进行性视网膜疾病患者禁用本品。

8. 使用强效CYP3A4抑制剂（包括酮康唑、利托那韦、阿扎那韦、克拉霉素、昂地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、沙奎那韦和泰利霉素）的患者禁用本品。

【注意事项】

1. 心血管风险

既往存在心血管疾病的患者进行性活动时可能有潜在的心血管风险。因此，心血管状态不良进行性活动的患者一般不应使用包括阿伐那非在内的治疗勃起功能障碍的药物。（见【禁忌】）。

患有左心室流出道梗阻（升高阿伐那非的血药浓度；主动脉瓣狭窄，特异性肥厚性主动脉瓣下狭窄）和血压自主调节严重受损的患者对血管扩张剂特别敏感，包括阿伐那非。

与其他PDE5抑制剂一样，阿伐那非具有全身血管扩张作用，可能增加其他抗高血压药物的降压作用。200mg阿伐那非能使健康志愿者的坐位血压短暂下降，收缩压下降8.0mmHg，舒张压下降3.3mmHg，用药后1小时内下降最多。在大多数患者中此种作用影响甚微，但医生在开具本品处方前，需仔细考虑有潜在心血管疾病的患者是否因上述作用产生不利影响，特别是综合考虑性活动的风险。

2. 与CYP3A4抑制剂合用

阿伐那非主要通过CYP450亚型3A4（CYP3A4）代谢。CYP3A4抑制剂可能降低阿伐那非的清除率，升高阿伐那非的血药浓度。

对于正在合并使用强效CYP3A4抑制剂（包括酮康唑、利托那韦、阿扎那韦、克拉霉素、昂地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、沙奎那韦和泰利霉素）的患者不可使用本品（见【药物相互作用】）。

对于正在合并使用中效CYP3A4抑制剂（包括红霉素、阿普那韦、阿瑞匹坦、地尔硫卓、氟喹酮、福沙那韦和维拉帕米）的患者，本品的推荐最大剂量为50mg，用药频率不能超过24小时1次（见【药物相互作用】）。

3. 勃起时间延长

已有服用其他PDE5抑制剂勃起时间超过4小时和异常勃起（痛性勃起超过6个小时）的报告。如持续勃起时间超过4小时，患者应立即就医。如异常勃起未得到及时处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。

以下疾病患者慎用阿伐那非：阴茎解剖畸形（如阴茎偏曲、海绵体纤维化或Peyronie氏病），易引起阴茎异常勃起的疾病（如镰状细胞贫血、多发性骨髓瘤或白血病）。

4. 对眼睛的影响

医生应告知患者，若出现单眼或双眼突然失明，应立即停止服用所有PDE5抑制剂，包括阿伐那非，并向医生咨询。该情况可能是非动脉缺血性前部缺血性视神经病变（NAION）的表现，NAION是罕见并且可引起视力下降包括永久性丧失的一种疾病，在所有PDE5抑制剂的上市应用中均有与用药时间相关的NAION的罕见报告。根据文献报道，在年龄≥50岁的男性中，NAION的年平均发生率为2.5-11.8/10万人。

一项观察性研究评估了与NAION发生前较长时间内使用过PDE5抑制剂相比，短时间在5个（含）半衰期前使用过PDE5抑制剂对NAION发生风险的影响。结果显示，NAION发生的风险增加了约2倍，风险评估值为2.15（95%CI：1.06，4.34）。一项类似的研究报告了类似的结果，风险评估值为2.27（95%CI：0.99，5.20）。NAION的其他危险因素（例如：视神经盘“拥挤”），可能与这些研究中发生的NAION。

无论是罕见的上市后报告，还是在观察性研究中使用PDE5抑制剂与NAION的关联性，都没有证实使用PDE5抑制剂和NAION之间的因果关系（见【不良反应】）。

医生应该考虑使用PDE5抑制剂是否会对具有潜在NAION风险因素的患者造成不良影响。发生过NAION的患者再次发生NAION的风险会增高。因此，这些患者应该谨慎使用PDE5抑制剂（包括阿伐那非），且应该在预期获益大于风险的情况下使用这类药物。与一般人群相比，视神经盘“拥挤”的患者也被认为具有较高的NAION风险，但是尚没有足够的证据支持以是否存在这种异常来筛选PDE5抑制剂（包括阿伐那非）的潜在使用者。

5. 突发听力丧失

PDE5抑制剂的使用与突然发生听力减退或丧失有关，可伴有耳鸣或头晕。但不能确定此症状的发生是与PDE5抑制剂直接相关还是与其因素相关（见【不良反应】）。应建议出现这些症状的患者停用本品并立即就医。

6. α受体阻滞剂和其他抗高血压药物

医生应告知患者，阿伐那非有增强α受体阻滞剂和其他抗高血压药物降压作用的潜在可能。（见【药物相互作用】）

PDE5抑制剂与α受体阻滞剂合用时需谨慎。PDE5抑制剂（包括阿伐那非）和α受体阻滞剂均是具有降压作用的血管扩张剂。当合用血管扩张剂时，预计对血压的作用可能叠加。在部分患者中，这两类药物合用可显著降低血压，导致症状性低血压（例如：头晕、头晕目眩、昏厥）。

应注意以下情况：

• 患者在使用PDE5抑制剂进行治疗前，对α受体阻滞剂治疗应达到稳定的状态。单独服用α受体阻滞剂治疗血流动力学不稳定的患者，合用PDE5抑制剂后发生症状性低血压的风险增加。

• 接受α受体阻滞剂治疗已达稳定状态的患者，PDE5抑制剂应从最低剂量开始服用（本品为50mg）。

• 对于已经服用理想剂量PDE5抑制剂的患者，接受α受体阻滞剂治疗应从最低剂量开始。同时服用PDE5抑制剂，随着α受体阻滞剂剂量的逐步增加，可能进一步降低血压。

联合应用PDE5抑制剂与α受体阻滞剂的安全性可能还会受其他因素的影响，包括血容量不足和其他抗高血压药物（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

7. 酒精

应使患者知道酒精和PDE5抑制剂（包括阿伐那非）均为血管扩张剂。当血管扩张剂合用时，降压作用会比单用时增强。因此，医生应告知患者大量饮酒（例如：大于3个酒精单位）时合用阿伐那非可能会增加低血压症状和体征的发生，包括心率加快、直立性血压降低、头晕和头痛。（见【药物相互作用】）

8. 与其他PDE5抑制剂或其他勃起功能障碍治疗的合并用药
本品与其他治疗阴茎勃起功能障碍的方法合用的安全性和有效性尚未研究。因此，不推荐联合使用。

9. 对出血的影响

目前未知本品在出血性疾病患者和活性性消化道溃疡患者中的安全性。体外实验中，本品可增强硝普钠（一种一氧化氮[NO]供体）的抗人类血小板聚集作用。

10. 有关性传播疾病的患者咨询建议

阿伐那非对性传播疾病无保护作用。应告知患者采取必要的措施预防性传播疾病（包括人类免疫缺陷病毒，HIV）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品不适用于妇女。

【儿童用药】

阿伐那非不适用于儿童。18岁以上患者的有效性和安全性尚未确定。

【老年用药】

阿伐那非非体外临床试验中 65 岁或以上的受试者约占 23%。65 岁以上患者的有效性和安全性与年轻患者相比总体无差异，因此无需仅因为年龄而调整用药剂量。但需注意部分老年患者对药物的敏感性更高（见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

1. 与阿伐那非潜在的药物学相互作用

硝酸酯类药物

正在服用任何形式的硝酸酯类药物的患者禁用本品。在临床药理学试验中，阿伐那非可增强硝酸酯类药物的降压作用。使用本品的患者，如果出现危及生命的情况必须停用硝酸酯类药物时，距离最后一次使用本品至 12 小时以上方可使用硝酸酯类药物。在这种情况下，必须在进行血流动力学监测等严密医学监测的条件下使用硝酸酯类药物。（见【用法用量】和【禁忌】）

α受体阻滞剂

PDE5 抑制剂与α受体阻滞剂合用时需谨慎。PDE5 抑制剂（包括阿伐那非）和α-受体阻滞剂均是具有降压作用的血管扩张剂。当合用血管扩张剂时，预计对血压的作用可能叠加。在部分患者中，这两类药物合用可显著降低血压，导致致性低血压（例如：头晕、头晕目眩、昏厥）。（见【用法用量】和【注意事项】）

抗高血压药

PDE5 抑制剂（包括阿伐那非）是轻度的全身血管扩张剂。一项临床试验评估了阿伐那非对几种降压药（氯氮地平 and 依那普利）降压疗效的增强作用。与安慰剂相比，200mg 阿伐那非单次与上述降压药物联用，会使血压进一步下降 3-5mmHg。（见【注意事项】和【药理毒理】）

酒精

酒精和 PDE5 抑制剂（包括阿伐那非）均为血管扩张剂。当血管扩张剂合用时，降压作用会比单用时增强。因此，大量饮酒（例如：大于 3 个酒精单位）时合用阿伐那非可能会增加体位性症状和体征的发生，包括心率加快、直立性血压降低、头晕和头痛。（见【注意事项】）

2.其他药物对阿伐那非的作用

阿伐那非是 CYP3A4 的底物，且主要通过 CYP3A4 代谢。研究表明，抑制 CYP3A4 的药物会增加阿伐那非的暴露水平。（见【注意事项】）

强效 CYP3A4 抑制剂

CYP3A4 的选择性强抑制剂酮康唑（400mg/ 天）能使阿伐那非 50mg 单剂量给药的全身暴露量（AUC）以及最大血药浓度（C_{max}）分别增加 13 倍和 3 倍，且阿伐那非的半衰期延长至约 9 小时。其他强效 CYP3A4 抑制剂（例如 伊曲康唑、克拉霉素、奈法唑酮、利托那韦、沙奎那韦、奈非那韦、茚地那韦、阿扎那韦和泰利霉素）有类似的作用。正在服用强效 CYP3A4 抑制剂的患者不应使用本品。（见【用法用量】和【注意事项】）

HIV 蛋白酶抑制剂—利托那韦（600mg，每日 2 次）是一种强效 CYP3A4 抑制剂，也能抑制 CYP2C9，可使健康受试者单次服用阿伐那非 50mg 的 C_{max} 和 AUC 分别增加约 2 倍和 13 倍，且阿伐那非的半衰期延长至约 9 小时。正在服用利托那韦的患者不应使用本品。

中效 CYP3A4 抑制剂

在健康受试者，红霉素（500mg，每日 2 次）使单次服用阿伐那非 200mg 的 C_{max} 和 AUC 分别增加约 2 倍和 3 倍，阿伐那非的半衰期延长至约 8 小时。预计中效 CYP3A4 抑制剂（例如：红霉素、安瑞那韦、阿瑞巴坦、地尔硫卓、氟康唑、福沙那韦和维拉帕米）有类似作用。因此，合并使用中效 CYP3A4 抑制剂的患者，阿伐那非的最大推荐剂量为 50mg，用药频率不能超过 24 小时 1 次。（见【注意事项】）

虽然尚未研究特定的相互作用，其他 CYP3A4 抑制剂（包括葡萄柚汁）也可能增加阿伐那非的暴露量。

弱 CYP3A4 抑制剂

未进行与弱 CYP3A4 抑制剂的体内药物相互作用研究。

CYP3A4 底物

氯氮地平（5mg，每天 1 次）与阿伐那非 200mg 联用时，阿伐那非的 C_{max} 和 AUC 分别升高约 22% 和 70%。且阿伐那非的半衰期延长至约 10 小时。氯氮地平的 C_{max} 和 AUC 分别降低约 9% 和 4%。

细胞色素 P450 诱导剂

未评估 CYP 诱导剂对阿伐那非药代力学的潜在影响。不推荐阿伐那非与 CYP 诱导剂合用。

3.阿伐那非对其他药物的潜在作用

体外试验

阿伐那非对 CYP1A1/2、2A6、2B6 和 2E1 无作用（IC₅₀ 大于 100μmol/L），对其他亚型（CYP2C8、2C9、2C19、2D6、3A4）仅有弱抑制作用。阿伐那非的主要循环代谢产物（M4 和 M16）对 CYPs1A、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4 无作用。阿伐那非及其代谢产物（M4 和 M16）对 CYPs1A、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A4 无显著的临床抑制作用。

体内试验

华法林—单次口服 200mg 阿伐那非不会改变受试者的 PT 或 INR，不影响凝血酶导的血小板聚集，也不影响 R- 或 S- 华法林（2C9 的底物）的 AUC 或 C_{max}。

地昔帕明—单次口服 200mg 阿伐那非会使单次口服 50mg 地昔帕明（CYP2D6 的底物）的 AUC 和 C_{max} 分别升高 5.7% 和 5.2%。

奥美拉唑—单次口服 200mg 阿伐那非会使每天 1 次口服 40mg、服用 8 天奥美拉唑（CYP2C19 的底物）的 AUC 和 C_{max} 分别升高 5.9% 和 8.6%。

罗格列酮—单次口服 200mg 阿伐那非会使单次口服 8mg 罗格列酮（CYP2C8 的底物）的 AUC 升高 2.0%、C_{max} 下降 14%。

氯氮地平—单次口服 200mg 阿伐那非不影响氯氮地平（CYP3A4 的底物，每天 1 次口服 5mg）的药代动力学。

酒精—单次口服 200mg 阿伐那非不影响酒精（0.5g 乙醇/kg）的血浆浓度（见【注意事项】）。

【药物过量】

健康受试者单次给药剂量达 800mg，患者多次给药剂量达 300mg，当发生药物过量时，应根据需要采取 நட支支持疗法。肾脏透析不会加快本品的清除，因为阿伐那非与血浆蛋白结合率高，且主要通过尿液消除。

【药理毒理】

药理作用

性刺激过程中，阴茎因阴茎动脉和阴茎海绵体平滑肌松弛引起阴茎血流增加而勃起。这一反应是通过神经末梢和内皮细胞释放的一氧化氮（NO）介导的，NO 刺激平滑肌细胞合成环磷鸟苷（cGMP），cGMP 导致平滑肌松弛，增加阴茎海绵体血流。阿伐那非通过抑制磷酸二酯酶 5（PDE5），可增加 cGMP，从而增强勃起功能。阿伐那非对离体人海绵体平滑肌无直接弛弛作用，虽然通过抑制 PDE5 能增强 NO 的作用，但因局部 NO 的释放需要性刺激，因此在没有性刺激时 PDE5 抑制剂不起作用。体外试验结果显示阿伐那非对 PDE5 具有选择性。其对 PDE5 的作用远强于对其它已知的磷酸二酯酶类型（强于对 PDE6 的 100 倍，强于对 PDE4、PDE8 和 PDE10 的 1,000 倍，强于对 PDE2 和 PDE7 的 5,000 倍，强于对 PDE1、PDE3、PDE9 和 PDE11 的 10,000 倍）。阿伐那非对 PDE5 作用强于对 PDE6 的 100 倍，PDE6 主要存在视网膜，与光传导有关。除了人海绵体

平滑肌，PDE5 还存在于其他组织中，包括血小板、血管、内脏平滑肌、骨髓、脑、心和心脏、肾脏、膀胱、肺、胰腺、前列腺、膀胱、睾丸和精囊。阿伐那非抑制这些组织中 PDE5 可能是 NO 体外增强抗血小板聚集和体内扩张外周血管作用的基础。

毒理学研究

一般毒性：

在不同剂量的重复给药毒性试验中，动物在 C_{max} 约为 人最大推荐剂量（MRHD）的 5-8 倍以及 AUC 约为 人 MRHD 的 8-30 倍时，可见中枢毒性，包括共济失调、震颤、惊厥、活动减少、俯卧和/或平卧。

遗传毒性：

阿伐那非 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞体外染色体畸变试验、小鼠体内微核试验以及大鼠腹腔内 DNA 合成试验结果均为阴性。

生殖毒性：

在大鼠生育力-早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠在交配前 28 天直至处死，雌性大鼠在交配前 14 天直至妊娠第 7 天，给予阿伐那非 100、300 或 1000mg/kg/ 日。雄性大鼠在暴露组约为 人 MRHD 200mg 的 11 倍时可见生育力下降、精子无活力或活力下降、发情周期改变、异常精子（头部缺陷精子）比例增加。在停孕 9 周时，精子的异常改变可见恢复。大鼠在 NOAEL 剂量下（300mg/kg/ 日）与 人 MRHD 200mg 时的全身暴露量基本一致。

进行了大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验。大鼠在妊娠前期第 6 天至第 17 天灌胃给予阿伐那非 100、300 或 1000mg/kg/ 日，在剂量达 300mg/kg/ 日（以 AUC 计，约为 人 MRHD 200mg 的 8 倍）时未见致畸性、胚胎和胎仔毒性。在母体毒性剂量下（1000mg/kg/ 日），可见胚胎重量下降，但未见致畸性。兔在妊娠前期第 6 天至第 18 天灌胃给予阿伐那非 30、60、120 或 240 mg/kg/ 日，在暴露量约为 人 MRHD 的 6 倍时未见致畸性。

在大鼠围产期毒性试验中，大鼠在妊娠前期第 6 天至哺乳期第 20 天灌胃给予阿伐那非 100、300 或 600mg/kg/ 日，在≥300mg/kg/ 日剂量下（暴露量≥ 人 MRHD 的 17 倍）子代生长成熟度降低。在各剂量下，母体和子代的生育力、行为均未见明显影响。本试验条件下，大鼠发育毒性的 NOAEL 剂量为 100mg/kg/ 日，暴露量约为 人 MRHD 的 2 倍。

致畸性：

CD-1小鼠至少98周每日灌胃给予阿伐那非100、200、600mg/kg/日（以AUC计，约为MRHD的11倍），SD大鼠至少100周每日灌胃给予阿伐那非100、300、1000mg/kg/日，以AUC计，雄鼠和雌鼠分别约为人MRHD的8倍和34倍），均未见致畸性。

【药代动力学】

国外同品种完成药的药代动力学研究显示，健康男性志愿者单次口服阿伐那非 50mg 或 200mg 后测得的平均血浆浓度如下图所示。阿伐那非的药代动力学在 12.5-600mg 范围内与剂量成正比。

吸收和分布

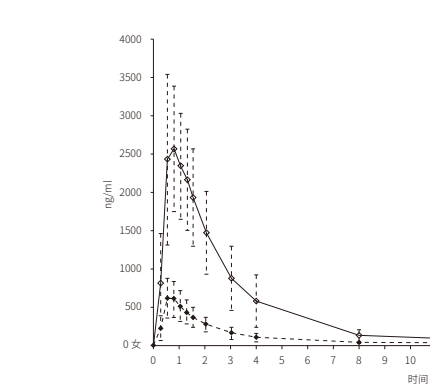


图 1. 单次口服阿伐那非 50mg 或 200mg 后的血浆浓度（平均值 ± SD）

阿伐那非口服后吸收迅速，空腹状态下 T_{max} 中位数为 30-45 分钟。当阿伐那非（200mg）与高脂饮食同服时，吸收速率降低，T_{max} 平均延迟 1.12-1.25 小时，C_{max} 平均下降 39%，AUC 下降约 3.8%。阿伐那非 C_{max} 和 AUC 的较小变化被认为临床意义极小，因此，阿伐那非可能与或不与食物同服。平均蓄积比值为约 1.2。阿伐那非的血浆蛋白结合率约为 99%。蛋白结合率与总药浓度、患者年龄、肾脏和肝脏功能无关。

据健康志愿者服药 45-90 分钟后精液检测的结果，患者精液中阿伐那非含量不足服药剂量的 0.0002%。

代谢和排泄

阿伐那非主要通过肝脏代谢清除，主要代谢酶为 CYP3A4，少量为 CYP2C。主要循环代谢产物 M4 和 M16 的血浆浓度分别约为母体化合物的 23% 和 29%。M4 代谢物对 PDE5 的体外抑制作用为阿伐那非的 18%，约占阿伐那非药理作用的 4%。M16 代谢物对 PDE5 没有抑制作用。

阿伐那非在人体内广泛代谢。口服给药后，阿伐那非以代谢产物的形式主要从粪便排泄（约为口服剂量的 62%），较少部分从尿中排泄（约为口服量的 21%）。阿伐那非的终末消除半衰期约为 5 小时。

老年人

比较了在 14 名健康老年男性志愿者（65-80 岁）和 18 名健康年轻男性志愿者（18-43 岁） 单次口服 200mg 阿伐那非的药代动力学。与年轻组相比，老年组的 AUC_{0-∞} 升高了 6.8%，C_{max} 降低了 2.1%。但需注意部分老年患者对药物的敏感性更高。（见【老年用药】）

肾损害

在 9 名轻度（60mL/min<肌酐清除率<90mL/min）和 10 名中度（30mL/min<肌酐清除率<60mL/min）肾损害患者中评估了单次口服 200mg 阿伐那非的药代动力学。与肾功能正常的健康志愿者相比，轻度肾损害患者的 AUC_{0-∞} 下降 2.9%，C_{max} 升高 2.8%；中度肾损害患者 AUC_{0-∞} 升高 9.1%，C_{max} 下降 2.8%。没有重度肾功能不全或进行性透的终末期肾病患者的相关数据。

肝损害

在 8 名轻度肝损害患者（Child-Pugh A）和 8 名中度肝损害患者（Child-Pugh B）中评估了单次口服 200mg 阿伐那非的药代动力学。与肝功能正常的健康志愿者相比，轻度肝损害患者的 AUC_{0-∞} 升高 3.8%，C_{max} 下降 2.7%；中度肝损害患者 AUC_{0-∞} 升高 11.2%，C_{max} 下降 5.1%。没有重度肝损害患者（Child-Pugh C）的相关数据。

药物相互作用

CYP3A4 抑制剂对阿伐那非的影响：强效和中效 CYP3A4 抑制剂会增加阿伐那非的血浆浓度。在一项开放、随机、单序列交叉、三种给药方式的平行试验中研究了强效 CYP3A4 抑制剂酮康唑和利托那韦，以及中效 CYP3A4 抑制剂红霉素对阿伐那非药代动力学的影晌。

强效 CYP3A4 抑制剂

15 名健康男性志愿者连续 5 天（第 2-6 天）每日 1 次服用 400mg 酮

康唑（200mg/片，2 片），第 1 天和第 6 天单次服用 50mg 阿伐那非。比较了第 1 天和第 6 天阿伐那非的 24 小时药代动力学参数。结果显示，与强效 CYP3A4 抑制剂酮康唑合用后，阿伐那非的 AUC_{0-∞} 升高约 13 倍，C_{max} 升高约 3.1 倍。14 名健康男性志愿者第 2 天每 日 2 次服用 300mg 利托那韦（100mg/片，3 片），第 3 天每 日 2 次服用 400mg，第 4-8 天连续 5 天每 日 2 次服用 600mg，第 1 天和第 8 天服用 50mg 阿伐那非。比较了第 1 天和第 8 天阿伐那非的 24 小时药代动力学参数。结果显示，与强效 CYP3A4 抑制剂利托那韦合用后，阿伐那非的 AUC_{0-∞} 升高约 13 倍，C_{max} 升高约 2.4 倍。

中效 CYP3A4 抑制剂

15 名健康男性志愿者连续 5 天（第 2-6 天）每 12 小时服用 500mg 红霉素（250mg/片，2 片），第 1 天和第 6 天服用 200mg 阿伐那非（100mg/片，2 片）。比较了第 1 天和第 6 天阿伐那非的 24 小时药代动力学参数。结果显示，与中效 CYP3A4 抑制剂红霉素合用后，阿伐那非的 AUC_{0-∞} 升高约 3.6 倍，C_{max} 升高约 2 倍。

阿伐那非对其他药物的影响：

华法林

一项双盲、随机、安慰剂对照、两周期交叉试验评估了阿伐那非对华法林药代动力学和药效学的影响。20 名健康男性志愿者随机口服 200mg 阿伐那非或安慰剂连续 9 天。每个周期的第 3 天，志愿者单次服用 25mg 华法林。比较华法林给药前和华法林给药后 168 小时 R- 和 S- 华法林的药代动力学。PT 和 INR；比较华法林给药前和华法林给药后 24 小时的血小板聚集率。结果显示，给予阿伐那非改变 PT、INR 和血小板聚集率：分别为 23.1 秒、2.2 和 75.5%。当与阿伐那非合用时，S- 华法林的 AUC_{0-∞} 升高约 1.6%，C_{max} 下降约 5.2%。

奥美拉唑、罗格列酮和地昔帕明

一项开放、三队列、交叉试验评估了阿伐那非对奥美拉唑（CYP2C19 底物）、罗格列酮（CYP2C8 底物）、地昔帕明（CYP2D6 底物）的药代动力学影响。19 名健康男性志愿者连续 8 天（第 1-8 天）每天 1 次服用单剂 40mg 奥美拉唑缓释胶囊，第 8 天服用单剂 200mg 阿伐那非；比较第 7 天和第 8 天奥美拉唑 12 小时的药代动力学参数。结果显示，与阿伐那非合用后，奥美拉唑的 AUC_{0-∞} 升高约 5.9%，C_{max} 升高约 8.6%。20 名健康男性志愿者单次口服 8mg 罗格列酮片，然后再次口服 200mg 阿伐那非。比较服用和不服用阿伐那非时，罗格列酮的 24 小时药代动力学参数。结果显示，与阿伐那非合用后，罗格列酮的 AUC_{0-∞} 升高约 2%，C_{max} 下降约 14%。20 名健康男性志愿者单次口服 50mg 地昔帕明片后 2 小时再次口服 200mg 阿伐那非片。比较服用和不服用阿伐那非时，地昔帕明的 96 小时药代动力学参数。结果显示，与阿伐那非联用后，地昔帕明的 AUC_{0-∞} 升高约 5.7%，C_{max} 升高约 5.2%。

【贮藏】

30℃以下密封保存。

【包装】
聚三氟氯乙烯/聚氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装。
10 片/板、1 盒/板、1 片/板、1 盒/2 板/1 盒、2 板/1 盒、3 片/板、1 盒/2 板/1 盒、3 板/1 盒、4 板/1 盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBH02442021

【批准文号】

国药准字 H20213212（100mg）

国药准字 H20213213（200mg）

【药品上市许可持有人】

上市许可持有人：海思科制药（眉山）有限公司

注册地址：四川省眉山市经济开发区东区顺江大道南段 53 号

【生产企业】

企业名称：海思科制药（眉山）有限公司

生产地址：四川省眉山市经济开发区东区顺江大道南段 53 号

邮政编码：620000

电话号码：028-38787378

传真号码：028-38787272

网 址：www.haisco.com