

富马酸替诺福韦二吡呋酯片说明书

核准日期：2017年06月16日
修改日期：2017年06月29日
2017年11月14日
2018年11月01日
2019年01月04日
2019年11月11日
2020年09月21日
2021年09月08日

富马酸替诺福韦二吡呋酯片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：乳酸酸中毒/伴有脂肪变性的重度肝肿大和中断治疗后肝炎恶化
核苷类似物（包括富马酸替诺福韦二吡呋酯片）与其它抗逆转录病毒药物联合用药治疗中，已经报告有乳酸酸中毒和伴有脂肪变性的重度肝肿大现象（包括致死病例）。**【参见注意事项】。**

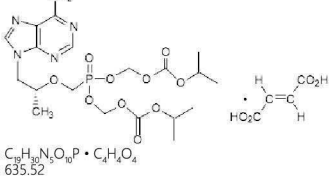
在中止抗乙型肝炎（包括富马酸替诺福韦二吡呋酯片）的HBV感染患者中已有报告发生重度肝炎急性加重。对于中止抗乙型肝炎（包括富马酸替诺福韦二吡呋酯片）的患者，应在至少数月的临床和实验室随访中，对肝功能进行密切监测。必要时，可对患者重新进行抗乙型肝炎。**【参见注意事项】。**

【药品名称】

通用名称：富马酸替诺福韦二吡呋酯片
英文名称：Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
汉语拼音：Fumasuan Tinofofuwei Erbifuzhi Pian

【成份】

本品主要成份为富马酸替诺福韦二吡呋酯，其化学名称为：9-[(R)-2-[[双[(异丙氧基羰基)氧基[甲氧基]氧羰基]甲氧基]-1,3-噁基]噻吩氧]富马酸盐（1:1）。
化学结构式为：



分子式：C₁₆H₂₄N₄O₁₀P·C₄H₃O₄

分子量：635.52

【性状】

本品为白色或类白色薄膜衣片。

【适应症】

HIV-1感染

富马酸替诺福韦二吡呋酯适用于与其他抗逆转录病毒药物联用，治疗成人HIV-1感染。使用富马酸替诺福韦二吡呋酯开始治疗HIV-1感染时，应考虑到以下要点：
• 依非韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯的固定剂量复方制剂联用，包括：
• 依非韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；
• 利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；
• 艾维雷韦/完比司特/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；
• 恩曲他滨替诺福韦。

慢性乙型肝炎

富马酸替诺福韦二吡呋酯适用于治疗慢性乙肝成人和≥12岁的儿童患者。在开始使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗HBV感染时，应考虑到以下要点：
• 成人患者中该适应症的确立基于从初次接受核苷治疗的受试者和既往接受过治疗且证实拉米夫定联合治疗的受试者中获得的安全性和疗效数据。受试者为肝功能代偿的HBeAg阳性和HBeAg阴性慢性乙型肝炎成人受试者。
• 富马酸替诺福韦二吡呋酯在数量有限的患有代偿期肝病的慢性乙肝受试者中进行过评价。

临床试验中基线时存在阿德福韦相关突变的受试者数量太少，因此无法对疗效下结论。

【规格】

0.3g

【用法用量】

成人和12岁及12岁以上儿童患者(35kg或以上)推荐剂量
对于HIV-1或慢性乙肝的治疗，剂量为每次300mg（一片），每日一次，口服，空腹或与食物同时服用。

对于慢性乙肝的治疗，最佳疗程尚未明确。体重小于35kg的慢性乙肝儿童患者中的安全性和疗效尚未研究。

成人肾功能损害者使用剂量的调整
在开始使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗HBV感染时，药物暴露显著增加在中至重度肾功能损害的患者中单次给药的药代动力学数据模型得出。
【参见【药代动力学】】。对基线肌酐清除率<50mL/分钟的患者，应按表调整富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药间隔。

在此推荐的给药间隔是在不同肾功能损害级别的非HIV和非HBV感染受试者，包括需要血液透析的晚期肾病的患者中单次给药的药代动力学数据模型得出。

在中度到重度肾功能损害的患者中，尚未对这些给药时间调整的安全性 and 疗效进行过临床评价，因此在这些患者中应当密切监测对治疗的临床反应和肾功能**【参见【注意事项】】。**

对轻度肾功能损害(肌酐清除率50–80mL/分钟)的患者无需调整剂量。在这些患者中应定期监测计算出来的肌酐清除率、血清磷、尿酸和尿蛋白**【参见【注意事项】】。**



表1 对肌酐清除率发生改变患者的剂量调整

	肌酐清除率 (mL/min) ¹			血液透析患者
	≥50	30-49	10-29	
推荐300mg 给药间隔时间	每 24小时一次	每 48小时一次	每 72~96小时一次	每7 天一次或共透析约12 小时后 ²

1. 使用理想（标准）体重计算。
2. 一般每周一次（假定每周3次血液透析，每次大约持续4小时）。富马酸替诺福韦二吡呋酯应当在完成透析后给药。

在肌酐清除率<10mL/分钟的非血液透析患者中，尚未对替诺福韦的药代动力学进行评价，因此对这些患者没有给药建议。
尚无肾功能损害儿童患者给药建议数据。

【不良反应】

使用富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者，有罕见的肾功能损害、肾功能衰竭和近端肾小管病变(包括Fanconi综合征)的发生，并已有导致骨骼异常的报道(有时导致骨折)。推荐服用本品者进行肾功能监测。

富马酸替诺福韦二吡呋酯与其他抗逆转录病毒药物联用时，有接近三分之一的患者可能发生不良反应。这些不良反应通常是轻到中度的消化道事件。接近1%服用富马酸替诺福韦二吡呋酯的成年患者因为消化不良反应而中断治疗。

乳酸酸中毒、严重脂肪性肝肿大与富马酸替诺福韦二吡呋酯有关。
不推荐本品与去羟肌苷联用，因可导致不良反应风险增加。有罕见的胰腺炎和乳酸酸中毒的报道，有时是致命的。

HBV和HIV合并感染的患者在中断富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗之后，曾有严重的乙型肝炎(HBV)急性恶化的报告。

以下不良反应基于文献(包括临床试验和上市后报告)：
• 不良反应发生率按系统、发生频率分类列于表2。每一组的发生频率以降序排列，各发生率顺序如下：非常常见(≥1/100)，常见(≥1/100，<1/100)，不常见(≥1/1000，<1/100)，罕见(≥1/10000，<1/1000)。

表2 富马酸替诺福韦二吡呋酯不良反应

器官系统/频率	种类
代谢和营养	
非常常见：	低磷血症
不常见：	低钾血症
罕见：	乳酸酸中毒
神经系统	
非常常见：	头晕
消化系统	
非常常见：	腹泻、恶心、呕吐
常见：	胀气
不常见：	胰腺炎
肝胆	
常见：	转氨酶升高
罕见：	肝细胞脂肪变性、肝炎
皮肤和皮下组织	
非常常见：	皮疹
罕见：	血管神经性水肿
肌肉、骨骼和连接组织	
不常见：	横纹肌溶解、肌肉萎缩
罕见：	软骨病（表现为骨痛和不常见的骨折）、肌病
肾脏和泌尿系统	
不常见：	肝肾功能
罕见：	急性肾功能衰竭、肾功能衰竭、急性肾小管坏死、近端肾小管病变（包括Fanconi综合征）、肾炎（包括急性间质性肾炎）、肾性尿崩症
全身和给药局部	
非常常见：	乏力

以下不良反应为临床使用过程中的自愿报告，其来源的人群大小未知，所以无法可靠估计其发生率或建立其与药物暴露之间因果关系。

免疫系統：过敏反应，包括神经性水肿；
代谢和营养：低磷血症、低钾血症、乳酸性酸中毒；
呼吸、胸膈和纵膈：呼吸困难；
胃肠道：腹痛、淀粉酶增加和胰腺炎；
肝胆：脂肪肝、肝酶升高(最常见的天门冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、丙种谷氨酰胺转氨酶)、肝炎；
皮肤和皮下组织：皮疹；
肌肉骨骼和结缔组织：横纹肌溶解症、骨软化症(表现为骨痛，可能造成骨折)、肌无力、肌病(与近端肾小管病变有关)；
肾脏和泌尿系统：肾功能不全、肾衰、急性肾衰、Fanconi综合征、近端肾小管病变、蛋白尿、肝肾功能、急性肾小管坏死、肾性尿崩症、多尿和间质性肾炎(包括急性病例)；
全身与用药部位：衰弱。

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】
富马酸替诺福韦二吡呋酯禁用与先前对本药物中任何一种成份过敏的患者。
【注意事项】
乳酸性酸中毒/严重脂肪性肝肿大
单独使用核苷类似物治疗或联用其它抗逆转录病毒药物治疗时，曾有发生乳酸性酸中毒和严重

重脂肪性肝肿大的报告，包括出现致死病例。这些病例大多数发生在女性中。肥胖及对核苷的长期暴露可能是危险因素。在有已知肝病危险因素的患者中给予核苷类似物时要特别注意，在，在没有已知危险因素的患者中也曾有病例报告。任何患者的临床或实验室结果如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)，应当暂停富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗。

中断治疗后乙肝恶化

对感染HBV但中断富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的患者必须严密监测，包括临床及实验室随访在停止治疗后还要持续至少几个月的时间。如果条件适当，可以准许患者重新开始抗乙肝病治疗。

新出现的或更严重的肾功能损害

替诺福韦主要通过肾脏清除。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血症)的病例。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时对所有患者进行肝肾功能评价。对有肾功能损害风险的患者，包括先前在接受阿德福韦酯治疗时经历过肾脏不良事件的患者，应定期监测计算出的肌酐清除率和血清磷。

建议对所有肌酐清除率低于50mL/分钟的患者调整富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药间隔，并密切监测其肾功能。在按照剂量调整指导接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的肾功能损害患者中，目前还没有可用的安全性或疗效数据，所以应当对接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的潜在受益和毒性的潜在风险进行评估。

如果目前或近期使用过有毒性的制剂（例如大量或者多剂量非甾体抗炎药[NSAIDs]），应当避免使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗。（参见【药物相互作用】）。具有肾功能不全危险因素、使用替诺福韦病情稳定的 HIV 感染患者，曾有开始给予大量或者多剂量 NSAIDs 后报告急性肾衰的病例。有些患者需要住院甚至是肾脏替代疗法。如果需要，具有肾功能不全风险的患者可以考虑非甾体抗炎药的替代药品。

骨痛持续存在或加重、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。

与其他药物联用

富马酸替诺福韦二吡呋酯不与含有替诺福韦二吡呋酯的固定剂量复方制剂联用，包括：
• 依非韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；
• 利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；
• 艾维雷韦/完比司特/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；
• 恩曲他滨替诺福韦。

富马酸替诺福韦二吡呋酯与含有替诺福韦二吡呋酯的固定剂量复方制剂联用，包括：

• 依非韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；

• 利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；

• 艾维雷韦/完比司特/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；

• 恩曲他滨替诺福韦。

HIV-1和HBV合并感染的患者

因存在HIV-1耐药风险，富马酸替诺福韦二吡呋酯仅可作为抗逆转录病毒联合治疗方案的一部分用于非HBV和HIV-1合并感染患者。

所有HBV感染患者开始富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗前应进行HIV-1抗体检查。也建议所有HIV-1感染患者开始富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗前进行慢性乙肝的检查。

药物相互作用

与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药时，去羟肌苷缓释片或肠溶制剂的最大血清浓度(C_{max})和血浆浓度时间曲线下面积(AUC)显著升高(参见表)。这种相互作用的机制尚未明确。较高的去羟肌苷浓度有可能导致与去羟肌苷有关的不良事件，包括胰腺炎和外周神经病变。

在接受替诺福韦和去羟肌苷每天400mg的患者中，观察到CD4⁺细胞计数下降。

在体重>60kg的患者中，与富马酸替诺福韦二吡呋酯联用时，去羟肌苷的剂量应当减至250mg。在体重<60kg的成人或儿童患者中，目前还没有去羟肌苷剂量调整建议的数据。联合给药时，富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌苷肠溶剂可以在空腹状态下或与清淡食物(<400kcal/20%脂肪)同时给药。去羟肌苷缓释片与富马酸替诺福韦二吡呋酯应当在空腹状态下联合给药。

富马酸替诺福韦二吡呋酯与去羟肌苷联合给药时应当谨慎，接受联合用药的患者应当密切监测与去羟肌苷有关的不良事件。在出现与去羟肌苷相关的不良反应的患者中，应当停用去羟肌苷。

因替诺福韦主要通过肾脏清除，所以富马酸替诺福韦二吡呋酯与能够导致肾功能减低或与肾小管主动清除竞争的药物联合，能够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阿德福韦酯、西多福韦、阿昔洛韦、万乃洛韦、更昔洛韦和缬更昔洛韦。

较高的替诺福韦浓度有可能导致富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良事件，包括肾脏疾病。

阿扎那韦和洛匹那韦/利托那韦可使替诺福韦浓度增加。这种相互作用的机制尚未明确。在接受阿扎那韦/利托那韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者中，应当监测其富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不利反应。在出现与富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不利事件的

患者中，应当停用富马酸替诺福韦二吡呋酯。

富马酸替诺福韦二吡呋酯能够降低阿扎那韦的AUC和C_{min}与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合时，建议阿扎那韦300mg与利托那韦100mg同时给药。如果没有利托那韦，阿扎那韦不应与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药。

骨效应

在临床研究中发现，接受过富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的HIV感染成人患者中，腰部和髋部的骨矿物密度(BMD)相对于基线下降。骨矿物密度的下降大部分发生在试验的前24~48周，直至第144周，下降保持稳定。并有患者报告了临床上相关的骨折(手指和脚趾除外)。此外，富马酸替诺福韦二吡呋酯组中骨代谢的生化标记物(血清骨特异性碱性磷酸酶、血清降钙素、血清羧基端肽、尿羧基端肽)显著升高，提示骨转化增高。富马酸替诺福韦二吡呋酯组中血清甲状旁腺激素水平和1,25-维生素D水平也较高。富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的骨矿物密度和生化标记物变化对长期骨健康和未来骨折风险的影响仍未明确。

曾经通过过与使用富马酸替诺福韦二吡呋酯有关的骨软化症(与近端肾小管病变有关)病例。(参见【不良反应】)

在有病毒性肝炎或有骨质疏松或有流失风险的HIV感染患者中，应当考虑骨监测。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。如果怀疑有骨质疏松，应进行适当的会诊。

脂肪重新分布

接受抗逆转录病毒联合治疗的HIV感染患者中，曾经观察到血脂重新分布/堆积包括向心性肥胖、颈项脂肪增加(水牛背)、周围消瘦、面部消瘦、胸部增大和胸沟样面容。这些现象发生的机制和长期后果目前尚未明确。因因果关系未确立。

免疫重建综合征

接受包括富马酸替诺福韦二吡呋酯在内抗逆转录病毒联合治疗的HIV感染患者中，曾经报告过免疫重建综合征。在抗逆转录病毒联合治疗的初期，患者的免疫系统有可能对顽固性或残存的机性能感染产生炎症反应(例如马格赫特分枝杆菌感染、巨细胞病毒、耶氏

肺孢子菌肺炎(PCP)、或结核)，对此有必要更进一步评价和/治疗。

此外，曾有在免疫重建治疗时发生自身免疫失调(例如格雷夫斯病、多发性肌炎和格林-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。

早期病毒学失败

HIV感染受试者中的临床试验证明，与包含两种核苷反转录酶抑制剂和一种非核苷反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替代的报告。因而应谨慎使用三联核苷治疗方案。对使用三联核苷类治疗方案的患者，应仔细监测并考虑进行治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

美国妊娠分级B类

在大型和家兔中进行了生殖研究，根据体表面积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为替诺福韦造成生育力受损或对胚胎有伤害。然而，没有在妊娠妇中进行过充分及有良好对照的研究。由于动物生殖研究并不是总能预测人的反应，因此在妊娠期间内不应使用富马酸替诺福韦二吡呋酯，除非十分需要。

哺乳妇女：美国疾病控制和预防中心建议，HIV感染的妇女不应以母乳喂养她们的婴儿，以避免出生后HIV传播的风险。在人类中进行的研究证明替诺福韦被分泌到乳汁中。在人类中，取自产后一周内的五名HIV-1感染妇女的乳样本显示，有少量替诺福韦被分泌到人乳中。这种暴露对哺乳期婴儿的影响尚未明确。因为HIV传播和严重的不良反应都有可能对哺乳婴儿中发生，所以母亲如果正在接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗，应当要求她们不要以母乳喂养。

【儿童用药】

已有国外临床研究数据支持富马酸替诺福韦二吡呋酯用于治疗2至18岁的HIV-1患者的安全性。并有研究数据表明，富马酸替诺福韦二吡呋酯在推荐的剂量范围内，在2~18岁患者的体内药代特征与临床试验中建立的成人安全有效剂量范围的药代特征是相似的。

用于1岁以下儿童的安全性和有效性尚未建立。

【老年人用药】

富马酸替诺福韦二吡呋酯的临床研究没有入选足够数量的年满65岁或以上的受试者，无法判定他们的应答是否与较年轻的受试者的应答不同。一般而言，老年患者心、肝、肾功能下降，并发生疾病或正在使用其他药物的几率增加，选择剂量应谨慎。

【药物相互作用】

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CYP450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度(6%)但具有统计学意义的降低。根据体外实验结果及已知的替诺福韦清除途径，替诺福韦与其他药品之间存在由CYP450介导的相互作用的可能性很小。**【参见【药代动力学】】。**

替诺福韦主要通过肾小球过滤和肾小管主动清除结合的方式被清除。富马酸替诺福韦二吡呋酯与能够导致肾功能减低或与肾小管主动清除竞争的药物联合用药，能够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。能够降低肾功能的药物也有可能增加替诺福韦的血清浓度。

在健康志愿者中，通过与阿扎那韦、去羟肌苷、依非韦林、恩曲他滨、沙地那韦、拉米夫定、洛匹那韦/利托那韦、美沙酮、奈非那韦、利巴韦林、苄达那韦/利托那韦和他克莫司联合用药，对富马酸替诺福韦二吡呋酯进行了评价。表3和表4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。

表3总结了富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌苷之间的药物相互作用。富马酸替诺福韦二吡呋酯与去羟肌苷联合给药时应当谨慎，当富马酸替诺福韦二吡呋酯多次给药联合用药时，去羟肌苷400mg的C_{max}和AUC显著增高。这种相互作用的机制尚未明确。去羟肌苷250mg的肠溶胶囊与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合用药时，对去羟肌苷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。

表3 药物相互作用：存在合用药物时，替诺福韦药代动力学参数变化

合用药物	合用药物剂量 (mg)	N ¹	替诺福韦药代动力学参数 ² 的变化百分比 (90%可信区间)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
阿巴卡韦	300一次	8	⇔	⇔	NC
阿德福韦酯	10一次	22	⇔	⇔	NC
阿扎那韦 ³	400每天1次 ×14天	33	↑14 (↑8至 ↑20)	↑24 (↑21至 ↑28)	↑22 (↑15至 ↑30)
去羟肌苷 (肠溶胶囊)	400一次	25	⇔	⇔	⇔
去羟肌苷 (缓释片)	250或400每天 1次×7天	14	⇔	⇔	⇔
依非韦林	600每天1次 ×14天	29	⇔	⇔	⇔
恩曲他滨	200每天1次 ×7天	17	⇔	⇔	⇔
苄达那韦	800每天3次 ×7天	13	↑14 (↑3至 ↑33)	⇔	⇔
拉米夫定	150每天2次 ×7天	15	⇔	⇔	⇔
洛匹那韦/ 利托那韦	400/100每天 2次×14天	24	⇔	↑32 (↑25至 ↑38)	↑51 (↑37至 ↑66)
奈非那韦	1250每天2 次×14天	29	⇔	⇔	⇔
沙奎那韦/ 利托那韦	1000/100每天 2次×14天	35	⇔	⇔	↑23 (↑16至 ↑30)

1.患者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每天一次。

富马酸替诺福韦二吡呋酯片说明书

2.升高=↑;降低=↓;无影响=↔;NC=未计算。

3.REVATAZ®处方信息。

接受长期美沙酮维持治疗或口服避孕药或单次利巴韦林治疗的HIV阴性受试者,多次给予富马酸替诺福韦二吡呋酯后,稳定状态下替诺福韦的药代动力学和先前研究中所观察到的相似,表明这些药物和富马酸替诺福韦二吡呋酯之间不存在有临床意义的药物相互作用。

表4 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的变化

合用药物	合用药物剂量（mg）	N	合用药物药代动力学参数的变化百分比 (90%可信区间) ¹		
			C _{max}	AUC	C _{min}
阿巴卡韦	300 一次	8	112 (↓1 至 126)	↔	NA
阿德福韦酯	10 一次	22	↔	↔	NA
阿扎那韦 ²	400 每天 1 次×14 天	34	↓21 (↓27 至↓14)	↓25 (↓30 至↓19)	↓40 (↓48 至↓32)
阿扎那韦 ³	阿扎那韦/利托那韦 300/100 每天 1 次× 42 天	10	↓28 (↓40 至↓5)	↓25 ³ (↓ 42 至↓3)	↓23 ³ (↓46 至↓10)
依非韦林	600 每天 1 次×14 天	30	↔	↔	↔
恩曲他滨	200 每天 1 次×7 天	17	↔	↔	120 (↑12 至 129)
昂地那韦	800 每天 3 次×7 天	12	↓11 (↓30 至↓12)	↔	↔
拉米夫定	150 每天 2 次×7 天	15	↓24 (↓34 至↓12)	↔	↔
洛匹那韦/利托那韦	洛匹那韦/利托那韦 400/100 每天 2 次× 14 天	24	↔	↔	↔
美沙酮 ⁴	40-110 每天 1 次×14 天 ¹	13	↔	↔	↔
奈非那韦 M8代谢产物	1250 每天 2 次×14 天	29	↔	↔	↔
坎雌醇/诺孕酮 (Ortho-Tricyclen) ⁵	每天 1 次×7 天	20	↔	↔	↔
口服避孕药 ⁶	每次 1 次×7 天	20	↔	↔	↔
利巴韦林	600 一次	22	↔	↔	NA
沙奎那韦 利托那韦	洛匹那韦/利托那韦 1000/100 每天 2 次× 14 天	32	122 (↓16 至↓41)	129 ⁷ (↓112 至↓48)	147 ⁷ (↓23 至↓76) 123 (↓13 至↓46)
他克莫司	0.05mg/kg 每天 2 次× 7 天	21	↑13 (↑11 至↑27)	↔	↔

1.升高=↑;降低=↓;无影响=↔;NA=不适用

2.REVATAZ®处方信息。

3.在HIV感染患者中,将替诺福韦DF加入阿扎那韦300mg+利托那韦100mg,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。

4.当单独给药或与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药时,R异构体(活性)、S异构体和总体的美沙酮暴露水平相当。

5.每个受试者维持其稳定的美沙酮剂量。没有发生药效动力学改变(弱片毒性或停药体征或症状)的报告。

6.单独给药或与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药,坎雌醇和17-去乙酰诺孕酮(药理学活性代谢产物)暴露水平相当。

7.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。

表5 药物相互作用：存在富马酸替诺福韦二吡呋酯时，去羟肌酐药代动力学参数

去羟肌酐 ¹ 剂量 (mg) / 给药方法 ²	富马酸替诺福韦二吡 呋酯的给药方法 ³	N	与空腹状态去羟肌酐 400mg 单独给药的差异 百分比 (90%可信区间) ⁴	
			C _{max}	AUC
缓释片				
400 每天 1 次 ⁵ x7 天	空腹状态下去羟肌酐 给药后 1 小时	14	↑ 28 (↑ 11 至 ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 至 ↑ 59)
肠溶胶囊				
400 一次, 空腹	去羟肌酐给药后 2 小 时与食物一起服用	26	↑ 48 (↑ 25 至 ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 至 ↑ 67)
400 一次 与食物一起服用	与去羟肌酐同时服用	26	↑ 64 (↑ 41 至 ↑ 89)	↑ 60 (↑ 41 至 ↑ 79)
250 一次, 空腹	去羟肌酐给药后 2 小 时与食物一起服用	28	↓ 10 (↓ 22 至 ↑ 3)	↔
250 一次, 空腹	与去羟肌酐同时服用	28	↔	↑ 14 (0 至 ↑ 31)

250 一次, 与食物一起服用	与去羟肌酐同时服用	28	↓29 (↓39 至↓18)	↓11 (↓23 至↑2)
--------------------	-----------	----	-------------------	------------------

1.参见“注意事项”关于去羟肌酐与富马酸替诺福韦二吡呋酯的使用。

2.与清淡食物同时给药(–373kcal,20%脂肪)。

3.升高=↑;降低=↓;无影响=↔

4.包括4名体重<60kg接受ddI250mg的受试者。

【药物过速】

在高于富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg治疗剂量下的临床经验有限。临床研究中,曾有8名患者接受了持续28天的口服富马酸替诺福韦二吡呋酯600mg治疗。没有发生严重不良反应的报告。更高剂量可能产生的影响尚不清楚。

如果发生服用过量,必须监测患者是否有中毒的证据,如有必要,应采用标准的支持性治疗方案。

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%。

【药理毒理】

作用机制:富马酸替诺福韦酯是一种一磷酸腺苷的开环核苷二酯结构类似物。富马酸替诺福韦二吡呋酯首先需要经二酯的水解转化为替诺福韦,然后通过细胞膜的磷酸化形成二磷酸替诺福韦,也即链末端终止剂。二磷酸替诺福韦通过与天然底物5'-三磷酸脱氧腺苷竞争,并存在与DNA聚合后终止DNA链,从而抑制HIV-1反转录酶和HIV-1反转录酶的活性。二磷酸替诺福韦对病毒RNA聚合酶α、β和线性体DNA聚合酶γ是弱抑制剂。

抗HIV活性

抗病毒活性:在淋巴瘤细胞系、原发性单核细胞/巨噬细胞和外周血淋巴细胞中评估了替诺福韦抗实验室和临床分离HIV-1病毒毒性。替诺福韦的EC₅₀(50%有效浓度)值在0.04μM至0.5μM之间。在替诺福韦与核苷反转录酶抑制剂阿巴卡韦、去羟肌酐、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、核苷反转录酶抑制剂(地拉韦定、依非韦林、奈韦拉韦)、蛋白酶抑制剂(安普那韦、昂地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦)联合用药的研究中,替诺福韦没有拮抗作用。在细胞培养中替诺福韦对HIV-1的亚型A、B、C、D、E、F、G、O有抗病毒活性(EC₅₀范围为0.5μM至2.2μM),对HIV-2有因病毒株而异的活性(EC₅₀范围为1.6μM至5.5μM)。

耐药性:在细胞培养中挑选出了对替诺福韦敏感性降低的HIV-1分离病毒株。这些病毒的反转录酶都出现K65R突变,对替诺福韦的敏感性降低了2-4倍。

在对未经治疗的受试者进行的临床研究中(富马酸替诺福韦二吡呋酯+拉米夫定+依非韦林与接受他夫定+拉米夫定+依非韦林),对144周内病毒学失败受试者中分离的病毒株进行了基因分型,结果显示与依非韦林和拉米夫定耐药有关的突变最为常见,两个治疗组之间没有差异。在所分析的患有分离病毒株中,富马酸替诺福韦二吡呋酯组中K65R突变的发生率为8/47(17%),司他夫定组为2/49(4%)。富马酸替诺福韦二吡呋酯组144周内病毒学出现K65R的8名受试者中,有7名发生在治疗的前48周内,另1名发生在第96周。该研究中没有发现其他导致富马酸替诺福韦二吡呋酯耐药的突变。

在对未经治疗的受试者进行的临床研究中(富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+依非韦林与齐多夫定+拉米夫定+依非韦林),对所有在第144周HIV-1 RNA>400拷贝/mL确证病毒学出现失败的或提前终止治疗的受试者中分离出的HIV-1进行了基因型分析。结果显示出现非依非韦林耐药相关的突变最为常见,两个治疗组中相似。在所分析的受试者分离病毒株中,与恩曲他滨和拉米夫定耐药有关的M184V突变在富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨组发生频率为2/19,在齐多夫定+拉米夫定组为10/29。在持续144周的研究934中,使用标准的基因型分析,没有受试者在HIV-1中检测到K65R突变。

交叉耐药性:某些特定反转录酶抑制剂之间存在交叉耐药性。由替诺福韦筛选出的K65R突变在-接受阿巴卡韦、去羟肌酐、或扎西他滨治疗的 HIV-1感染受试者中也被筛选出来。含有这种突变的HIV分离病毒株对恩曲他滨和拉米夫定的敏感性下降。因此,在携带有K65R突变的患者中可能发生对这些药物的交叉耐药。对20名平均出现3种与齐多夫定相关的反转录酶突变(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E/N)的受试者中分离出的HIV-1病毒株显示,对替诺福韦的敏感性下降了3.1倍。

在对接受过治疗的受试者进行的临床研究中(富马酸替诺福韦二吡呋酯+标准背景治疗(SB7)+安慰剂+标准背景治疗),第96周期间接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗发生病毒学失败的受试者有14/304(5%)。对替诺福韦的敏感性下降超过1.4倍(中位值为2.7倍)。对在基线失败时分离出的病毒株进行基因型分析的结果表明,HIV-1反转录酶基因中出现了K65R突变。

在参加临床研究接受过治疗的受试者中,在基线病毒基因型(N=222)方面评价了患者对富马酸替诺福韦二吡呋酯的病毒学反应。

在这项临床试验中,94%接受评价参与者的基线HIV-1分离病毒株表达了至少一种核苷反转录酶抑制剂(NRTI)突变。在基因型分析中,受试者病毒学反应与总体试验结果相似。

几项探索性分析评价了特定突变和突变模式对病毒学结果的影响。因为存在大量的比较,所以没有进行统计分析。富马酸替诺福韦二吡呋酯对先前存在的与齐多夫定耐药相关的突变(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、或K219Q/E/N)呈现不同程度交叉耐药性,其程度与特定突变的数目与种类相关。接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗、出现3种或以上齐多夫定耐药相关突变(包含了M41L或L210W反转录酶突变的)HIV-1受试者对富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的应答降低,而与安慰剂相似,这些受试者应答仍显示降低。D67N、K70R、T215Y/F、K219Q/E/N突变的出现,似乎不影响对富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的应答。病毒出现174V取代基因突变但无齐多夫定耐药相关取代基因突变的受试者(N=8)对富马酸替诺福韦二吡呋酯应答下降。病毒突变Y115F(N=3)、Q151M(N=2)取代基因突变或T69插入基因突变(N=4)的受试者相关数据有限,所有受试者应答均下降。

在试验方案规定的分析中,出现与阿巴卡韦+恩曲他滨/拉米夫定耐药相关的M184V突变的HIV-1受试者对富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性总结降低了。这些患者中HIV-1 RNA反应在第48周期间持续存在。

研究902和907表型分析:接受过治疗的受试者(N=100)基线HIV-1表型分析表明,基线病毒对富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性和患者对富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的应答之间存在相关性。表6按照基线富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性总结了HIV-1 RNA的应答。

表6 第24周时HIV-1 RNA的应答,根据基线富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性分组(意向治疗)¹

基线富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性 ²	HIV-1 RNA 的变化 ³ (N)
≤1	-0.74 (35)
>1 且≤3	-0.56 (49)
>3 且≤4	-0.3 (7)
>4	-0.12 (9)

1.使用重组表型 Antivirogram™检验 (Virco)测定替诺福韦的敏感性。

2.相对于野生型耐核苷酸敏感性的改变倍数。

3.在第24周期间HIV-1 RNA相对于基线值的平均变化(DAV(Gz)),单位为log₁₀拷贝/mL。

抗HBV活性

抗病毒活性:在HepG2 2.2.15细胞系中对替诺福韦rtHBV的抗病毒活性进行评估,替诺福韦的EC₅₀值在0.14-1.5μM之间,CC₅₀(50%细胞毒性浓度)值大于100μM。在细胞培养中研究替诺福韦与核苷类似HBV逆转录酶抑制剂恩替卡韦、拉米夫定和替比夫定,以及与核苷类似HIV-1逆转录酶抑制剂恩曲他滨联合用药的抗病毒活性,未观察到任何拮抗作用。

耐药性:对于研究0102、0103、0106、0108、0121和OC114648中接受富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗至24周但在每研究年末时或终止富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗时/病毒血症HBV DNA仍大于或等于400拷贝/毫升的受试者,用其治疗前和治疗期间配对的分离HBV逆转录酶氨基酸序列(部分或全序列)样本进行每年一次至240周的富马酸替诺福韦二吡呋酯累积基因型耐药评估。研究0102和0103核苷初治人群中,HBeAg阳性受试者基线病毒载量高于HBeAg阴性受试者,并且在富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗末次给药时间点时仍呈现病毒血症受试者比例显著较高(分别为15%和4%)。

仍呈现病毒血症受试者中HBV分离株显示有治疗期间出现的突变(表7);但是,并未出现发生率高且与富马酸替诺福韦二吡呋酯耐药(基因型和表型分析)相关的特定突变。

表7 富马酸替诺福韦二吡呋酯各组rtHBV治疗试验中病毒血症受试者氨基酸突变

	代偿性肝病		
	核苷初治者 (N=659) ¹	阿德福韦经治者 (N=247) ²	失代偿性肝病 (N=39) ¹
富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗末次时间点存在病毒血症	60/659 (9%)	34/247 (14%)	9/136 (7%)
治疗引发的氨基酸突变 ³	20/44 ⁴ (45%)	10/27 (37%)	6/8 (75%)
			3/5 (60%)

1.研究0102(N=246)、0103(N=17)接受富马酸替诺福韦二吡呋酯达240周的核苷初治受试者。研究OC114648(N=242)治疗48周的数据。

2.研究0102/0103(N=195)和0106(N=52)中阿德福韦酯经治、在将阿德福韦酯换为富马酸替诺福韦二吡呋酯后接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗达192周受试者。研究0106是一项已完成的为期168周的研究、双盲、双对照试验。

3.研究0121(N=136)中拉米夫定耐药受试者中拉米夫定换成富马酸替诺福韦二吡呋酯后接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗达96周。

4.研究0108中患有失代偿期肝病、接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗达48周的受试者(N=39)。

5.分母包括富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗末次时间点患有病毒血症并且具有可评价的耐药基因型数据受试者。

6.19例受试者在研究0102和103中治疗期间出现的氨基酸突变,其中5例受试者出现保位点变化,14例受试者仅出现多态位点变化,8例受试者作为一过性突变突变在末次给药时间点未能检测到。研究OC114648中仅1例受试者富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗48周期间出现突变。

7.10名阿德福韦酯经治受试者在其治疗期间出现氨基酸突变,2例受试者出现保守位点变化,其中8名仅出现多态位点变化。

8.6名拉米夫定耐药受试者,在研究0121治疗期间出现的氨基酸突变,其中3例受试者仅出现多态位点变化,3例受试者出现保守位点变化。

交叉耐药:在HBV核苷/核苷类似物逆转录酶抑制剂之间观察到交叉耐药。

基于细胞试验,拉米夫定和替比夫定耐药相关rtA173L、rtL180M和rtM204I/V突变的HBV病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒病的7至3.4倍。rtL180M和rtM204I/V双突变后对替诺福韦的敏感性降低3.4倍。

恩替卡韦耐药相关rtL180M、rtT184G、rtS202G/L、rtM204V和rtM250V突变的HBV病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒病的0.6至6.9倍。

阿德福韦耐药相关rtA181V和/或rtN236T突变的HBV病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒病的0.2至10倍,携带rtA181T突变基因的病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒病的0.9至1.5倍。

研究0102、0103、0106、0108和0121中有152名受试者在开始接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗时rtHBV携带已知rtHBV核苷/核苷类似物逆转录酶抑制剂耐药的突变基因。14名携带阿德福韦耐药相关突变基因(rtA181S/T和/或rtN236T),135名携带拉米夫定耐药相关突变基因(rtM204I/V),3名携带替诺福韦和拉米夫定耐药相关突变基因。在使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗长达240周后,11/14名阿德福韦耐药HBV受试者、124/135名拉米夫定耐药HBV受试者和2/3名阿德福韦和拉米夫定耐药HBV受试者均达到并维持病毒抑制(HBV DNA小于400拷贝数/mL),3/5名携带rtA181T/V和rtN236T突变病毒的受试者仍有病毒血症。

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小鼠给药结果为阴性。

生殖毒性

根据体表面积比较,在大鼠中相当于人在10倍的剂量给予富马酸替诺福韦二吡呋酯,雌性大鼠在交配前连续28天给予药物。雌性大鼠在交配前到妊娠第7天连续15天给予药物,结果显示富马酸替诺福韦二吡呋酯对生育能力、交配行为和早期胚胎发育均未影响。然而,在雄性大鼠中未出现发情周期的改变。

致癌性

在小鼠和大鼠中进行了富马酸替诺福韦二吡呋酯的长期经口给药致癌性研究,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,未见致癌性。

其它毒性

在毒理学研究中,以大于或等于6倍的人体暴露水平(以AUC计)对大鼠、犬、猴给予替诺福韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯,出现了肾毒性。在猴中,肾毒性被诊断为肾骨化。在猴中,替诺福韦减量或停药后,肾骨化症呈现可逆性。在大鼠和大中,肾毒性表现为肾矿物质密度降低。肾毒性的潜在机制未知。

在4种动物中发现了肾毒性的证据。在这些动物中,观察到不同程度的血清肌酐、尿酸氮、糖尿、蛋白尿、磷酸盐、钙/或磷酸增加以及血磷降低。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。肾脏异常尤其是磷酸盐与肾毒性的关系未知。

【药代动力学】

在健康志愿者和HIV-1感染者中评价了富马酸替诺福韦二吡呋酯的药代动力学。这些人群中替诺福韦的药代动力学相似。

吸收:富马酸替诺福韦二吡呋酯是活性成分替诺福韦的水溶性二酯前体药物。在空腹服用富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者中,替诺福韦的口服生物利用度大约为25%。在空腹状态下,HIV-1感染患者单次口服富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg,在1.0+0.4小时内达到最高血浆浓度(C_{max})。C_{max}和AUC分别是296.9ng/mL和228.27±685ng·h/mL。

在富马酸替诺福韦二吡呋酯剂量为75-600mg之间时,替诺福韦的药代动力学和剂量呈比例关系,不受重复给药的影响。

食物对口服吸收的影响:在进食高脂肪餐(700-1000kcal,含40%-50%的脂肪)后,口服富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg,口服生物利用度增加,替诺福韦AUC_{0-∞}增加约40%,C_{max}增加约14%。然而富马酸替诺福韦二吡呋酯和清淡食物一起给药时,与空腹给药相比,对替诺福韦的药代动力学没有显著影响。食物使替诺福韦到达C_{max}的时间延迟了大约1小时。在进食状态下,不控制食物成分,富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每天一次,多次给药后替诺福韦的C_{max}和AUC分别是0.33±0.12μg/mL和3.32±1.37μg·h/体表面积。

分布:在替诺福韦浓度范围0.01-25μg/mL之间,其在体外与血浆蛋白结合率在体内结合率分别小于0.7%和7.2%。替诺福韦以1.0mg/kg和3.0mg/kg的剂量静脉注射给药后,稳态分布容积分别是1.3±0.6L/kg和2.0±0.4L/kg。

代谢和排泄:体外研究表明,替诺福韦二吡呋酯和替诺福韦都不是CYP450酶的底物。

替诺福韦静脉注射给药后72小时内,在尿液中以替诺福韦药物原形的形式大约回收了给药剂量的70%-80%。富马酸替诺福韦二吡呋酯单次口服给药后,替诺福韦的终末半衰期大约为17小时。富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每天一次多次口服给药后(进食状态下),24小时内尿液中可回收给药剂量的32±10%。

替诺福韦通过肾小球滤过和肾小管主动清除结合的方式被清除。与其他通过肾脏被清除的药物可能产生清除方面的竞争。

特殊人群

种族: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。

性别:在男性和女性患者中,替诺福韦的药代动力学相似。

儿童:52例18岁或以下患者受试者(12至<18岁)口服富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每日一次,替诺福韦的暴露量与HIV-1感染成人及儿童暴露量相似。

老年人:在老年人(>65岁)中没有进行药代动力学研究。

肝功能损害:在中度到重度肝功能损害的非HIV感染患者中,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。与在肝功能损害的患者相比,肝肾功能损害的患者中替诺福韦的二吡呋酯给药药理学没有实质性的改变。在肝肾功能损害的患者中不需要改变富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药剂量。

肾功能损害:肾功能损害的患者中替诺福韦的药代动力学发生改变。在肌酐清除率低于50mL/分钟或肌酐清除率≤50mL/分钟的患者中,替诺福韦的C_{max}和AUC_{0-∞}均降低(表8)。建议在肌酐清除率<50mL/分钟的患者中或在患晚期肾病要求透析的患者中更改富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药间隔(参见【用法用量】)。

表8在肾功能级别不同的患者中替诺福韦*的药代动力学参数(均值±标准差)

基线肌酐清除率 (mL/分钟)	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-29 (N=11)
C _{max} (ng/mL)	335.4±31.8	330.4±61.0	372.1±156.1	601.6±185.3
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2184.5±257.4	3063.8±927.0	6008.5±2504.7	15984.7±7223.0
CL/F(mL/分钟)	1043.7±115.4	807.7±279.2	444.4±209.8	177.0±97.1
肾清除率 (mL/分钟)	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±26.7	43.0±31.2

富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg,单次给药

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%。

【贮藏】密封,30℃以下干燥处保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶,10片/瓶,14片/瓶,20片/瓶;

30片/瓶,60片/瓶。

【有效期】24个月。

【执行标准】YBH05092019

【批准文号】国药准字H20173246

【上市许可持有人】

名 址：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