

核准日期: 2023年05月24日
修改日期: 2023年07月25日
2024年08月31日



依非韦仑片使用说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

禁用于对依非韦仑或制剂中其他任何成份过敏者

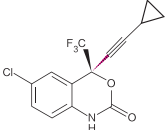


【药品名称】

通用名称: 依非韦仑片
英文名称: Efavirenz Tablets
汉语拼音: Yifeiweilun Pian

【成份】

本品主要成份为依非韦仑。
化学名称: (S)-6- 氯 -4-(环丙基乙炔基)-1,4- 二氢 -4(三氟甲基)-2H-3,1- 氧氮杂萘 -2- 酮。
化学结构式:



分子式: C₂₀H₁₆ClF₃NO₂

分子量: 315.68

辅料: 十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、羟丙纤维素 -SSL、羟丙纤维素 -LF、交联聚甲基纤维素粉、乳糖、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)、巴西棕榈蜡

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于与其他抗病毒药物联合治疗 HIV-1 感染的成人、青少年及儿童。

【规格】

0.2g

【用法用量】

成人: 本品与蛋白酶抑制剂和/或核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 合用的推荐剂量为口服 0.6g, 每天 1 次。本品可与食物同服或另服。

为改善对神经系统不良反应的耐受性, 在治疗开始的二至四周以及持续出现这些症状的患者中, 建议临睡前服用 (见【不良反应】)。

抗反转录病毒药物联合治疗: 本品必须与其他抗反转录病毒药联合使用 (见【药物相互作用】)。

青少年及儿童 (17 岁及以下): 本品与蛋白酶抑制剂和/或核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 合用于 17 岁及 17 岁以下患者的推荐剂量见表 1。本品仅可用于确信能吞咽片剂的儿童。本品推荐空腹、睡前服用。尚未进行本品用于 3 岁以下儿童或体重低于 13kg 儿童的试验。

表 1 每天一次的儿童患者剂量

体重 (kg)	本品剂量 (mg)
13 ~ <15	200
15 ~ <20	250
20 ~ <25	300
25 ~ <32.5	350
32.5 ~ <40	400
≥ 40	600

【不良反应】

据文献, 在与蛋白酶抑制剂和/或核苷类反转录酶抑制剂联合用药的临床对照研究中, 1008 名患者每天服用 0.6g 依非韦仑, 发生率高于 5% 且与治疗有关的中重度最常见不良事件是皮疹 (11.6%)、头晕 (8.5%)、恶心 (8.0%)、头痛 (5.7%) 和乏力 (5.5%)。对照组中恶心的发生率更高。与依非韦仑有关的最值得注意的不良事件为皮疹、神经系统症状和精神症状。与食物同时服用会增加依非韦仑的暴露, 并且会增加不良反应的发生 (见【注意事项】)。

临床试验中其他一些较少发生的与治疗相关的不良事件包括: 过敏反应、协调异常、共济失调、精神混乱、昏迷、眩晕、呕吐、腹泻、肝炎、注意力不集中、失眠、焦虑、头晕、困倦、抑郁、思维异常、兴奋、健忘、精神错乱、情绪不稳定、欣快、幻觉和精神症状。

另外, 一些上市后监测报告的不良事件包括: 神经衰弱、妄想症、小脑协调及平衡能力障碍、惊厥、瘙痒、腹痛、视力模糊、脸红、男子乳房发育、肝功能衰竭、光敏性皮炎、胰腺炎和在颈部、乳房、腹部和腹股沟等处发生的身体脂肪再分布或堆积、耳鸣和颤动。

有数例肝功能衰竭的上市后报告, 其中包括无既往肝病史或存在其他疾病风险的病人, 具有可能导致爆发的特征, 有部分案例可能会进展到肝移植或死亡的程度。

除了皮疹的发生率较高及程度较为严重外, 儿童中其余不良反应的类型和发生率基本上与成人相似。

皮疹: 据报道, 临床试验中, 接受 0.6g 依非韦仑治疗的患者有 26% 发生皮疹 (其中 18% 被认定为与治疗有关), 而对照组中患者皮疹的发生率为 17%。接受依非韦仑治疗的患者发生严重的皮疹不超过 1%, 同时 1.7% 的患者因皮疹而中断治疗。多形性红斑或 Stevens-Johnson 综合征的发生率为 0.14%。

在三项为期 123 周 (中位数) 的临床试验中, 接受依非韦仑治疗的 187 名儿童中有 58 名儿童 (32%) 出现皮疹, 其中 6 名儿童出现严重的皮疹。在儿童开始接受依非韦仑治疗前, 可考虑预防性应用适当的抗组胺药。

皮疹通常是轻至中度的斑丘疹, 发生于开始依非韦仑治疗的前两周中。大多数患者的皮疹随着依非韦仑的继续治疗会在一个月内消退。对于因皮疹而中断治疗的患者可重新开始服用依非韦仑。重新服用依非韦仑时, 建议使用适当的抗组胺药和/或皮质类固醇药物 (见【注意事项】)。

依非韦仑用于中断了 NNRTI 类其他抗反转录病毒药治疗患者的临床经验很有限。19 名因皮疹而中断奈拉平治疗的患者已接受依非韦仑治疗。这些患者中 9 人在服用依非韦仑时发生轻至中度皮疹, 2 人因皮疹而停药。

精神症状: 接受依非韦仑治疗的患者中有严重的精神不良事件的报道。在一项对照研究中, 1008 名患者接受了平均 1.6 年包含依非韦仑方案的治疗, 而对照组 635 人接受了平均 1.3 年的对照治疗。依非韦仑组和对照组特殊的精神事件的发生率分别为: 严重抑郁 (1.6%, 0.6%)、自杀倾向 (0.6%, 0.3%)、非致命的自杀企图 (0.4%, 0%)、攻击性行为 (0.4%, 0.3%)、偏执 (0.4%, 0.3%) 和躁狂 (0.1%, 0%)。既往有精神疾患的患者产生上述精神症状的危险性可能更高, 躁狂的发生率升高到 0.3%, 严重抑郁和自杀倾向的发生率升高到 2.0%。个别上市后报道有自杀身亡、错觉和神经质行为, 但是尚不能肯定这些报道与依非韦仑相关。

神经系统症状: 临床研究中, 每天服用 0.6g 依非韦仑的患者, 常报道的神经系统症状包括但不限于: 眩晕、失眠、困倦、注意力不集中及异常。在 0.6g 依非韦仑与其他抗反转录病毒药合用的对照临床试验中, 19.4% 的患者出现中度至重度神经系统症状 (其中 2.0% 为重度症状), 相比之下, 服用对照药物的患者有 9% 出现神经系统症状 (其中 1.3% 为重度症状)。临床试验中, 2.1% 用 0.6g 依非韦仑治疗的患者由于神经系统症状而终止治疗。

神经系统症状通常开始于治疗的第一或第二天并且在前 2 ~ 4 周后消除。在一项临床研究中, 每月发生至少 5 度以上神经系统症状的时间一般在 4 至 48 周, 发生在 5% ~ 9% 的接受依非韦仑治疗的患者及 3% ~ 5% 的对照组患者中。在一项未受感染志愿者的研究中, 代表性神经系统症状发作的中位时间为服药后 1 小时而中位持续期为 3 小时。临睡时服药可改善这些症状的耐受性, 并且建议在治疗的第一周以及持续出现这些症状的患者临睡时服药 (见【用法用量】)。降低剂量或分次服用每天剂量并未带来益处, 因此不建议如此用药。

实验室检查异常

肝酶: 1008 名接受 0.6g 依非韦仑治疗的患者中有 3% 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高到正常上限的 5 倍以上。在对照组中也有类似的肝酶升高。接受 0.6g 依非韦仑治疗的患者中有 156 名患者乙型肝炎和/或丙型肝炎的血清标志阳性, 7% 患者的 AST 以及 8% 患者的 ALT 升高到正常上限的 5 倍以上。对照组的患者中有 91 名患者乙型肝炎和/或丙型肝炎的血清标志阳性, 5% 患者的 AST 以及 4% 患者的 ALT 升高到上述水平。所有接受 0.6g 依非韦仑治疗的患者中有 4% 谷氨酰转肽酶 (GGT) 升高到正常上限的 5 倍以上, 其中乙肝和丙肝患者的发生率是 10%。对照组中的患者, 无论有无感染乙肝或丙肝, GGT 类似升高的发生率是 1.5-2%。依非韦仑治疗的患者中单独的 GGT 升高反映的是酶的诱导而非肝毒性 (见【注意事项】)。

血脂: 某些服用依非韦仑的未感染 HIV 的志愿者总胆固醇可升高 10-20%。依非韦仑 + 齐多夫定 + 拉米夫定方案治疗的患者非空腹总胆固醇和高密度脂蛋白 (HDL) 分别可升高大约 20% 和 25%, 依非韦仑 + 印地那韦方案治疗的患者大约可升高 40% 和 35%。依非韦仑对甘油三酯和低密度脂蛋白 (LDL) 的作用无详细报道。在另一项研究中, 依非韦仑 + 齐多夫定 + 拉米夫定方案治疗 48 周的患者, 总胆固醇, HDL-胆固醇, 空腹 LDL-胆固醇和空腹甘油三酯增高分别是 21%, 24%, 18% 和 23%。目前尚不明确这些血脂改变的临床意义。

【禁忌】

依非韦仑禁用于临床上对本产品任何成份明显过敏的患者。

依非韦仑不应与伏立康唑标准剂量合用。因为依非韦仑可以显著地降低伏立康唑的血浆浓度, 同时伏立康唑也使依非韦仑的血浆浓度显著升高 (见【药物相互作用】)。两者合用时的剂量调整 (见【药物相互作用】)。

小连翘植物 (金丝桃属): 服用依非韦仑的患者应避免同时服用含有小连翘植物 (金丝桃属) 的药物, 因为它可以导致依非韦仑血药浓度的下降。这一效应是由于 CYP3A4 的诱导, 并且可导致疗效的丧失并产生耐药。

【注意事项】

本品不应单独用于 HIV 治疗或者以单药加入无效的治疗方案。

在处方与本品合用的药物时, 医师应参考相应的药品使用说明书。如果联合用药方案中任何抗反转录病毒药因怀疑为不耐受而被中断, 应慎重考虑停用所有抗反转录病毒药。在不耐受症状消除的同时应重新开始抗反转录病毒药联合治疗。抗反转录病毒药间竞争性单药治疗和序贯重新用药是不可取的, 因为这样可能导致产生选择耐药突变病毒的可能性。

不建议在与本品联合用药的复方产品中包含依非韦仑 (例如: ATRIPIA)。除非需要剂量调整 (比如与利福平合用)。

在给于依非韦仑的动物中观察到有畸形胎仔。因而, 服用本品的妇女应避免怀孕。应联合采用避孕套避孕和其他避孕方法 (见【药物相互作用】)。

药物相互作用: CYP3A4 的底物、抑制剂、诱导剂可能会改变依非韦仑的血浆浓度。同样, 依非韦仑可能会改变由 CYP3A4 或 CYP2B6 代谢的药物的血浆浓度。依非韦仑在稳态的显著作用是诱导 CYP3A4 和 CYP2B6。然而, 依非韦仑在体外已显示出 CYP3A4 的抑制效应。因此, 对于由 CYP3A4 代谢的药物, 理论上可能存在药物水平的暂时增加。服用 CYP3A4 底物的患者采用本品治疗的前几天应注意较窄的治疗指标以及可能的严重和/或危及生命的不良反应 (如, 心律失常、长期嗜睡或呼吸抑制)。对于麦角衍生物 (双氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱), 咪达唑仑、三唑仑、辛弗地尔、西沙必利、匹莫齐特, 应慎用本品。

皮疹: 有关依非韦仑的临床试验中, 报道有轻度至中度皮疹, 通常在继续治疗时可消退。适当的抗组胺药和/或皮质类固醇类药可改善耐受性并加速皮疹消退。低于 1% 的经依非韦仑治疗的患者报道出现伴有水疱、湿性脱屑或溃疡的严重皮疹。多形性红斑或 Stevens-Johnson 综合征的发生率为 0.14%。对于发展为伴有水疱、脱屑、糜烂及黏膜或发热的严重皮疹患者, 应停用本品。有危及生命的皮肤反应 (如 Stevens-Johnson 综合征) 的患者不建议使用本品。如果中断本品治疗, 还应考虑停用其他抗反转录病毒药, 以避免耐药病毒的产生 (见【不良反应】)。

在三项为期 123 周 (中位数) 的临床试验中, 经依非韦仑治疗的 182 名儿童中报告有 58 例皮疹 (32%)。6 名患儿为严重皮疹。儿童患者开始出现皮疹的中位时间为 27 天 (3 ~ 1504 天)。患儿在开始接受本品治疗前, 可考虑采用适当的抗组胺药预防。

精神症状: 经依非韦仑治疗的患者中有精神症状不良事件的报道。既往有精神疾患的患者似乎产生精神症状的危险性更高。上市后的不良事件有个别自杀、行为异常的报道, 但是并不能从这些报道中得出这些情况是否与本品相关的结论。建议患者一旦出现上述症状, 立即与医生联系以判断这些症状是否与本品有关。如果是相关的, 则进一步评价继续用药的危险性是否超出其获益处 (见【不良反应】)。

神经系统症状: 临床研究中每天口服依非韦仑 0.6g 治疗的患者中不良反应为不适的神经系统症状, 常见有头晕、失眠、困倦、注意力不能集中和异常, 但不局限于上述【不良反应】。神经系统症状通常出现在治疗的前一到两天, 一般在两至四周后缓解。患者应告知若出现上述症状, 继续治疗通常这些症状将得到改善, 而且并不预示将产生任何少见的精神症状。

惊厥: 在服用依非韦仑的患者中极少见惊厥发作, 通常都伴有已知的发作病史。患者同时服用主要经肝代谢的抗惊厥药物, 例如: 苯妥英、卡马西平和苯巴比妥, 需要对其血浆浓度进行定期监测。在一项药物相互作用的研究中, 同时服用卡马西平和依非韦仑, 卡马西平的血浆浓度会降低 (见【药物相互作用】)。对有惊厥病史的病人要慎用药物。

生殖的风险在风险: 妊娠分类为 D。在妊娠的前三个月服用依非韦仑, 可能对胎儿有害。孕妇应避免服用依非韦仑。应联合采用避孕套和其他方法避孕 (比如口服避孕药或其他激素类避孕药)。由于依非韦仑有较长半衰期, 建议在停止服用本品后 12 周仍然要采取适当的避孕措施。哺乳期妇女应在服用依非韦仑前进行产期检查, 依非韦仑在妊娠期应停止使用, 除非它带给母亲的益处超过带给胎儿的可能危险, 并且没有其他合适的治疗方法。如果怀孕妇女在孕期的前三个月内服用依非韦仑或者在服用依非韦仑时发现已经怀孕, 必须告知她所存在的对胎儿的潜在的危害。

目前尚未对妊娠妇女进行充分且良好对照的研究。通过一项对怀孕妇女的抗反转录病毒的上市后经验的记录, 在多于 700 名在孕前三个月的孕妇服用依非韦仑和抗反转录病毒药合用的报道中, 未观察到有显著的致畸风险。报道有极少数的神经管缺陷, 包括脊髓脊膜突出。这些报道大多数是回顾性的, 但其相关性尚未明确。只有对于胎儿潜在获益评估超过潜在的风险时, 才可使用依非韦仑, 例如孕妇没有其其他治疗药物可供选择。

肝毒性: 对于已知或怀疑有乙型或丙型肝炎病史的患者, 以及使用其他具有肝毒性的药物治疗的患者, 建议监测肝酶学指标。对于血清氨基转氨酶持续升高超过正常范围上限 5 倍的患者, 需要权衡本品连续治疗的益处与未知的严重肝毒性的危险 (见【不良反应】)。

血脂升高: 使用本品可导致血总胆固醇和甘油三酯水平升高。开始服用本品前及治疗期间应进行总胆固醇和甘油三酯检查。

免疫重建炎症综合征: 在那些联合抗反转录病毒包括本品治疗 (CART) 的病人中有报道免疫重建炎症综合征。在治疗初期, 免疫系统对 CART 有反应的病人可能增加无症状的或机会性感染的炎性反应, 这要进行一次评价和治疗。也有报道在免疫重建过程中发生自身免疫失调 (比如格雷夫斯病)。然而, 报道的开始发作时间变化比较大, 这些事件会在开始治疗的几个月发生。

脂肪重新分布: 在接受抗反转录病毒治疗的患者可观察到身体脂肪重新分布/堆积, 包括向心性肥胖、颈前脂肪堆积 (水牛背)、肢体萎缩、面部消瘦、乳房肥大和“库兴氏面容”。其机制和长期影响目前还未知, 因果关系也还未建立。

特殊人群用药

对于中度或重度肝功能损伤患者, 无足够的数据决定是否有必要进行剂量调整, 所以不推荐使用依非韦仑。由于依非韦仑代谢受细胞色素 P450 介导, 以及慢性肝损伤患者服用本品的临床经验有限, 本品应慎用予中度肝功能损伤患者。潜在的肝病 (包括慢性乙肝或丙肝) 患者使用依非韦仑联合治疗时, 严重的和可致命的可能不良事件发生的风险明显增加。有数例肝衰竭的患者使用过既往无肝病史或存在其他疾病风险的患者。应考虑监测既往无肝病史或存在其他疾病风险患者的依非韦仑治疗。

对肾功能不全患者尚未进行依非韦仑的药代动力学研究; 因只有不足 1% 的依非韦仑以原形经尿排泄, 所以肾功能受损对清除依非韦仑的影响极微。无严重肾衰竭患者的使用经验, 建议对这些患者进行密切地安全性监测。

临床研究中经评价的老年患者数量较少, 不足以确定对本品的反应是否与年轻患者不同。

本品尚未在 3 岁以下或体重低于 13kg 的儿童中进行评价。有证据显示依非韦仑可能改变低龄儿童的药物动力学。故依非韦仑不应用于 3 岁以下的儿童。

食物影响: 依非韦仑与食物同时服用会增加其暴露, 并增加不良反应的发生。服用本品片剂时这种不良反应的发生率会高于服用本品硬胶囊剂。因此, 推荐临睡前服用本品。

【禁忌及哺乳期妇女用药】

服用依非韦仑的妇女应避免怀孕。应联合采用避孕套和其他方法避孕 (比如口服避孕药或其他激素类避孕药)。由于依非韦仑有较长半衰期, 建议在停止服用本品后 12 周仍然要采取适当的避孕措施。哺乳期妇女应在服用依非韦仑前进行产期检查, 依非韦仑在妊娠期应停止使用, 除非它带给母亲的益处超过带给胎儿的可能危险, 并且没有其他合适的治疗方法。如果怀孕妇女在孕期的前三个月内服用依非韦仑或者在服用依非韦仑时发现已经怀孕, 必须告知她所存在的对胎儿的潜在的危害。

目前尚未对妊娠妇女进行充分且良好对照的研究。通过一项对怀孕妇女的抗反转录病毒的上市后经验的记录, 在多于 700 名在孕前三个月的孕妇服用依非韦仑和抗反转录病毒药合用的报道中, 未观察到有显著的致畸风险。极少数的有关神经管缺陷, 包括脊髓脊膜突出, 有报道, 这些报道大多数是回顾性的, 但其相关性尚未明确。

依非韦仑可分泌进入哺乳大鼠的乳汁中, 也已显示依非韦仑会进入人的乳汁。因此建议服用依非韦仑的妇女停止母乳喂养。为避免传播 HIV, 建议感染 HIV 的妇女在任何情况下都不要母乳喂养。

【儿童用药】

尚未对 3 岁以下或体重低于 13kg 的儿童患者进行本品的临床研究。

本品的临床试验没有包括足够多的 65 岁及以上老年受试者, 不能确定他们的反应是否和年轻人不同。

【药物相互作用】

依非韦仑是 CYP3A4 和 CYP2B6 的诱导剂。与本品合并用药时, 可能降低 CYP3A4 或 CYP2B6 的底物的其他化合物的血浆浓度 (见【注意事项】- 药物相互作用)。

与抗反转录病毒的药物合用

磺沙那韦片: 作为本品与磺沙那韦和利托那韦合用的指导, 应该查询磺沙那韦的处方信息。

阿扎那韦 (Atazanavir): 依非韦仑会减少阿扎那韦的暴露量。与依非韦仑合用时参考阿扎那韦的处方信息指南。

印地那韦 (Indinavir): 与单独服用印地那韦标准剂量 (800mg/8 小时) 比较, 未感染的志愿者的印地那韦增加剂量 (1000mg/8 小时) 与依非韦仑 (0.6g 每天一次) 同时服用时, 印地那韦的 AUC 和 C_{max} 分别降低约 33 ~ 46% 和 39 ~ 57%。与单独服用印地那韦标准剂量 (800mg/8 小时) 比较, 已感染的受试者印地那韦增加剂量 (1000mg/8 小时) 与依非韦仑 (0.6g 每天一次) 同时服用时, 印地那韦的 AUC 和 C_{max} 也同样观察到类似改变。尚不清楚印地那韦与依非韦仑合用时的最佳剂量。增加印地那韦的剂量至 1000mg/8 小时不能补偿由于依非韦仑而增加印地那韦的代谢。

HIV-1 感染病人 (n=6) 每日服用一次依非韦仑 0.6g, 同时每日服用两次印地那韦 / 利托那韦 800/100mg 时, 印地那韦和依非韦仑的药代动力学与未感染的志愿者的数据相当。

洛匹那韦 / 利托那韦: 与单独洛匹那韦 / 利托那韦联用相比, 洛匹那韦 / 利托那韦联用同时服用依非韦仑时, 观察到利托那韦的 C_{min} 明显减少。洛匹那韦 / 利托那韦与依非韦仑同时服用时, 应考虑洛匹那韦 / 利托那韦胶囊或口服液剂量增加到 533/133mg(4 粒胶囊或 6.5 mL) (每两次同时, 同时进食)。

地瑞那韦 / 利托那韦: 依非韦仑 (0.6g, 每日一次) 与地瑞那韦 / 利托那韦 (800/100mg, 每日一次) 合用时, 可能会导致地瑞那韦 C_{min} 下降。如果依非韦仑与地瑞那韦 / 利托那韦联合使用, 应使用地瑞那韦 / 利托那韦 600/100mg 每日两次。查阅地瑞那韦 / 利托那韦的处方信息来指导与依非韦仑的合用。

马拉维罗 (Maraviroc): 马拉维罗 (100mg 每天两次) 和依非韦仑 (0.6g 每天一次) 联用时, 马拉维罗的 AUC₀₋₂₄ 和 C_{max} 比单用马拉维罗分别下降了 45% 和 51%。与依非韦仑合用时参考马拉维罗的处方信息作为指南。

拉替拉韦: 与拉替拉韦单独用药相比, 拉替拉韦与依非韦仑 (0.6g 每天一次) 合用时拉替拉韦 (400mg 单次给药) 的 AUC, C_{max}, C_{min} 分别降低 36%、36% 和 21%。相互作用机制是依非韦仑对 UGT1A1 酶的诱导。无需调整拉替拉韦的剂量。

利托那韦 (Ritonavir): 在未受感染的志愿者中进行了依非韦仑 0.6g (每天睡前服药一次) 和利托那韦 500mg (每 12 小时用药) 联合用药研究, 结果显示这种联合用药的耐受性不好并且临床不良反应 (如眩晕、恶心、感觉异常) 和实验室化验值异常 (肝酶升高) 的发生率较高。依非韦仑与利托那韦联合用药时, 建议监测肝酶酶类。

沙奎那韦: 沙奎那韦 (软胶囊剂型, 每天共 1200mg 分 3 次服用) 与依非韦仑合用时, 沙奎那韦的 AUC 和 C_{max} 分别降低 62% 和 45 ~ 50%。建议不要将依非韦仑与作为单独的蛋白酶抑制剂的沙奎那韦合用。

HCV 蛋白酶抑制剂

Boceprevir: 依非韦仑 (0.6g, 每日一次) 与 boceprevir(800mg, 每日三次) 合用时, 降低了 boceprevir 的血浆谷浓度。(C_{min} 下降 44%) 未直接评估此降低的临床结果。

特拉匹韦: 特拉匹韦和依非韦仑联合应用导致特拉匹韦和依非韦仑的稳态暴露量降低。特拉匹韦每 8 小时 1125mg 与依非韦仑每天一次 0.6g 联合应用时, 与特拉匹韦每 8 小时 750mg 单独给相比, 联合应

用时特拉匹韦的 AUC、C_{max}、C_{min} 降低 18%、14% 和 25%，依非韦仑的 AUC、C_{max}、C_{min} 降低 18%、24% 和 10%。参考特拉匹韦的说明书以指导与依非韦仑的联合用药。

沙奎那韦 / 利托那韦：没有数据显示依非韦仑与沙奎那韦和利托那韦联合应用的可能的相互作用。

核苷类反转录酶抑制剂：在 HIV 感染的病人中进行了依非韦仑与齐多夫定和拉米夫定的联合应用的研究。没有观察到临床显著性的药代动力学相互作用。没有专门进行依非韦仑和其他核苷类反转录酶抑制剂合用的药物相互作用研究。由于核苷类反转录酶抑制剂与依非韦仑通过不同的途径代谢，而且不可能与依非韦仑竞争相同的代谢酶和消除途径，因此不认为有临床显著性相互作用。

非核苷类反转录酶抑制剂：没有进行依非韦仑和其他非核苷类反转录酶抑制剂合用的研究。

抗菌药物

利福霉素类：在 12 名未感染 HIV 的志愿者中，利福平可减少依非韦仑的 AUC26% 和 C_{max}20%。50kg 或更重的病人，当依非韦仑与利福平同时服时，依非韦仑的剂量应当提高到 800mg/ 天。与依非韦仑同时利福平的剂量不需调整。一项在未感染 HIV 的志愿者中进行的研究表明，依非韦仑可分别减少利福布丁的 C_{max}32% 和 AUC38%，并增加利福布丁的清除率。利福布丁对依非韦仑的药代动力学没有显著影响。以上资料表明与依非韦仑联合服用时，利福布丁每天的用量应增加 50%，若每周 2 至 3 次服用利福布丁，则利福布丁的剂量应加倍。

大环内酯类抗菌药物

阿奇霉素：在未感染的志愿者中合用单剂量的阿奇霉素和多剂量的依非韦仑不会导致任何临床显著性的药代动力学相互作用。当阿奇霉素和依非韦仑合用时，无需调整剂量。

克拉霉素：将依非韦仑每天一次 400mg 与克拉霉素每 12 小时 500mg 合用 7 天，依非韦仑对克拉霉素的药代动力学将产生明显影响。与依非韦仑联合用药时，克拉霉素的 AUC 和 C_{max} 分别降低 39% 和 26%，而克拉霉素经基代谢物的 AUC 和 C_{max} 分别增高约 34% 和 49%。克拉霉素血浆水平的这些改变的临床意义还不清楚。服用依非韦仑和克拉霉素时，46% 的未受感染的志愿者出现皮疹。与克拉霉素联合用药时，建议不必调整依非韦仑的剂量，而应考虑选择其他药物替代克拉霉素。

抗真菌药物

伏立康唑：将依非韦仑每天一次 400mg 与伏立康唑每 12 小时 200mg 合用，在未感染的志愿者的研究结果为双向的相互作用。伏立康唑的稳态 AUC 和 C_{max} 分别降低 77% 和 61%，同时依非韦仑的稳态 AUC 和 C_{max} 分别升高 44% 和 38%。因此依非韦仑与伏立康唑的标准剂量应禁忌合并使用（见【禁忌】）。

在未感染志愿者中，依非韦仑（300mg，每天一次口服）与伏立康唑（300mg，每天两次）合用以后，与单独服用伏立康唑（200mg，每天两次）相比伏立康唑的 AUC 和 C_{max} 分别降低 55% 和 36%；与单独服用依非韦仑 0.6g 每天一次相比，依非韦仑的 AUC 是等同的，但 C_{max} 降低 14%。

在未感染志愿者中，依非韦仑（300mg，每天一次口服）与伏立康唑（300mg，每天两次）合用以后，与单独服用伏立康唑（每天两次 200mg）相比，伏立康唑的 AUC 降低 7% 而 C_{max} 增加了 23%。这些差异没有临床显著性。与单独服用依非韦仑 0.6g 每天一次相比依非韦仑的 AUC 增加了 17% 而 C_{max} 是等同的。

当依非韦仑和伏立康唑合用，伏立康唑的维持剂量应该增加到 400mg 每天两次而依非韦仑剂量应该降低 50%，比如 300mg 每天一次。当伏立康唑治疗停止，依非韦仑恢复到原来的剂量。

伊曲康唑：在未受感染的志愿者中将依非韦仑（0.6g，每天一次口服）和伊曲康唑（200mg，每 12 小时一次口服）合用，与单独服用伊曲康唑相比，伊曲康唑的稳态 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分别降低 39%、37% 和 44%，而经伊曲康唑分别降低 37%、35% 和 43%。依非韦仑的药代动力学不受影响。由于尚不能给出这两种药物联合应用时伊曲康唑的推荐剂量，应考虑用其他的抗真菌药物替代伊曲康唑。

泊沙康唑（Posaconazole）：与单用泊沙康唑相比，依非韦仑（400mg，每天一次口服）和泊沙康唑（400mg，每天一次口服）合用，泊沙康唑的 AUC 和 C_{max} 分别降低了 50% 和 45%。应避免泊沙康唑和依非韦仑的联合使用，除非患者获得的利益大于风险。

抗疟药

阿托伐醌和盐酸氯喹：依非韦仑（0.6g，每日一次）与阿托伐醌和氯喹（250mg/100mg，单剂量）合用时，通过葡萄糖酸的诱导作用降低了阿托伐醌的 AUC75%，C_{max}44%，降低了氯喹的 AUC43%。应尽可能的避免阿托伐醌/氯喹与依非韦仑合用。

蒿甲醚 / 本萘醇：依非韦仑（0.6g，每天一次）与蒿甲醚 20mg/ 本萘醇 120mg 片（3 天服用 6 次，每次 4 片）联合应用导致蒿甲醚、双氢青蒿素（蒿甲醚的活性代谢物）和本萘醇的暴露（AUC）分别降低约 51%、46% 和 21%。依非韦仑的暴露无显著影响。因为蒿甲醚、双氢青蒿素或本萘醇的浓度降低可能导致疟疾症的疗效降低，所以依非韦仑与蒿甲醚 / 本萘醇联合应用时应谨慎。

降脂类药物

在未感染的志愿者中，依非韦仑与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用，如阿托伐他汀，普伐他汀或辛伐他汀，显示他汀类药物的血浆浓度降低。必须定期监测胆固醇水平，并调整他汀类药物的剂量。

阿托伐他汀：未感染的志愿者中依非韦仑（600 毫克，口服每天一次）与阿托伐他汀（10 毫克，口服每天一次），与单独服用阿托伐他汀相比，阿托伐他汀的稳态 AUC 和 C_{max} 分别降低 43% 和 12%，2-羟依阿托伐他汀分别降低 35% 和 13%，4-羟基阿托伐他汀分别降低 4% 和 47%，总的有活性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂分别降低 34% 和 20%。

普伐他汀：未感染的志愿者合用依非韦仑（600 毫克，口服每天一次）与普伐他汀（40 毫克，口服每天一次），与单独服用普伐他汀相比，普伐他汀的稳态 AUC 和 C_{max} 分别降低 40% 和 18%。

辛伐他汀：未感染的志愿者中依非韦仑（600 毫克，口服每天一次）与辛伐他汀（40 毫克，口服每天一次），与单独服用辛伐他汀相比，辛伐他汀的稳态 AUC 和 C_{max} 分别降低 69% 和 76%，辛伐他汀酸分别降低 58% 和 51%，总的有活性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂分别降低 60% 和 62%，总 HMG-CoA 还原酶抑制剂分别降低 60% 和 70%。

依非韦仑与阿托伐他汀、普伐他汀或辛伐他汀的合用未影响依非韦仑的 AUC 和 C_{max} 值。无需调整依非韦仑的剂量。

抗凝剂

华法林 / 醋硝香豆素：依非韦仑可能增加或降低其血浆浓度和效果。

抗惊厥药物

卡马西平：未感染的志愿者合用依非韦仑（600 毫克，口服每天一次）和卡马西平（400 毫克，每天一次）产生的相互作用是双向的。卡马西平的稳态 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分别降低 27%、20% 和 35%，同时依非韦仑的稳态 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分别降低 36%、21% 和 47%。有活性的卡马西平环氧化代谢物的稳态 AUC、C_{max} 和 C_{min} 没有改变。卡马西平的血浆水平须定期监测。没有这两种药物更高剂量的数据，因而没有推荐的使用剂量，可考虑选用其它抗惊厥药物进行治疗。

其他抗惊厥药物：没有数据证明合用依非韦仑和苯妥英、苯巴比妥或其他抗惊厥药物（CYP450 同工酶的底物）存在潜在的药物相互作用。当依非韦仑与这些药物合用时，会产生单个药物血浆浓度的降低或升高，因此必须对血浆水平进行定期监测。没有进行依非韦仑与氯己烯酸和加巴喷丁合用的研究。预期无临床显著的药物相互作用，因为氯己烯酸和加巴喷丁只通过尿液以原形消除，并且与依非韦仑的酶代谢和消除的路径一致。

与其他药物相互作用

抗酸剂 / 法莫替丁：在未感染的志愿者中无论服用氢氧化铝 / 铋还是法莫替丁都不会改变依非韦仑的吸收。这些数据提示由其他药物引起的胃酸 pH 的改变不会影响依非韦仑的吸收。

激素类避孕药

口服：当口服避孕药（炔雌醇 0.035mg/ 诺孕酯 0.25mg 每天一次）和依非韦仑（0.6g 每天一次）合用 14 天，依非韦仑对炔雌醇浓度没有影响，但甲基孕酮和左炔诺孕酮的血浆浓度，诺孕酯的有效代谢物在依非韦仑存在时有显著减少（甲基孕酮 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分别减少 64%、46% 和 82%，左炔诺孕酮 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分别减少 83%、80% 和 86%）。这些影响的临床意义尚不清楚。未见抗雄酮 / 诺孕酯对依非韦仑的血浆浓度有何影响。

注射剂：有关依非韦仑和注射用的激素类避孕药合用的信息有限。在一项去 - 甲羟孕酮酮酯酸（DMPA）和依非韦仑合用 3 个月的药物相互作用的研究中，所有患者的血浆孕酮水平维持在 5ng/ml 以下，与排卵抑制一致。

植入剂：依托孕烯（etonogestrel）和依非韦仑的相互作用还未研究。可以见到的到依托孕烯的暴露量减少（CYP3A4 诱导）。上市后的偶尔报道：服用依非韦仑的患者和依托孕烯合用时避孕失败。

免疫抑制剂：由 CYP3A4 代谢的免疫抑制剂（比如环孢霉素 A、他克莫司或西罗莫司）与依非韦仑同时服用时，由于 CYP3A4 的减少可能发生免疫抑制剂暴露量的减少。可能会要求免疫抑制剂剂量的调整。开始或停止使用依非韦仑时建议对免疫抑制剂的浓度密切监控至少两周（直至达到稳定的浓度）。

美沙酮：一项在感染了 HIV 的静脉药物使用者中进行的研究发现，同时应用依非韦仑和氨美沙酮可减少美沙酮的血浆药物浓度并可产生鸦片样的戒断症状。美沙酮的剂量需平均增加 22% 以减轻戒断症状。应监控患者的戒断症状，必要时可增加美沙酮的剂量以减轻戒断症状。

抗抑郁药：联合服用帕罗西汀和依非韦仑时，对药代动力学参数无临床意义的作用，因此两药联用时都不需要调整剂量。舍曲林对依非韦仑的药代动力学没有显著影响，但依非韦仑可分别减少舍曲林 C_{max}、C_{ss} 和 AUC28.6 ± 46.3%。当联合服用舍曲林和依非韦仑时，应增加舍曲林的剂量以补偿由依非韦仑诱导的舍曲林的代谢异常。舍曲林剂量的调整应在临床疗效的指导下进行。安非他酮（150mg 单剂量，缓释）与依非韦仑（0.6g，每日一次）合用，AUC 和 C_{max} 分别减少 55% 和 34%。通过 CYP2B6 诱导，经基安非他酮的 AUC 未改变，C_{max} 增加了 50%。安非他酮剂量的增加应根据临床疗效进行，但不应超过最大推荐剂量。无需调整依非韦仑的剂量。

西替利嗪：西替利嗪对依非韦仑的药代动力学参数的影响无明显的临床意义。依非韦仑可减少西替利嗪的 C_{max}24% 但不改变西替利嗪的 AUC。这些改变无明显的临床意义。因此，西替利嗪和依非韦仑联合用药时不需调整两药的剂量。

氯胍去甲安定（Lorazepam）：依非韦仑可分别增加氯胍去甲安定 C_{max}16.3% 和 AUC7.3%。依非韦仑对氯胍去甲安定药代动力学的影响无明显的临床意义。因此两药联用时无需调整各自的剂量。

钙通道阻滯剂：在未受感染的志愿者中将依非韦仑（0.6g，每天一次口服）与地尔硫卓（240mg，每天一次口服）合用，与单独服用地尔硫卓相比，地尔硫卓的稳态 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分别降低了 69%、60% 和 63%；去乙酰基地尔硫卓分别降低 75%、64% 和 62%；而 N- 单去甲基地尔硫卓分别降低 37%、28% 和 37%。应根据临床反应调整地尔硫卓的剂量（参照地尔硫卓说明书）。

虽然依非韦仑的药代动力学参数有轻微的增加（11% ～ 16%），但这些变化没有临床显著性意义，因此与地尔硫卓联合用药时，不必调整依非韦仑的剂量。

依非韦仑和其他 CYP3A4 酶底物的钙通道阻滯剂（例如维拉帕米、非洛地平、硝苯地平、尼卡地平）合用时，可能在相互作用，目前还没有相应的数据提供。当依非韦仑和这些药物之一合用，钙通道阻滯剂的血浆浓度有可能降低。应该根据临床反应调整剂量（参照钙通道阻滯剂相关说明书）。

大麻素类试验相互作用：依非韦仑不与大麻素类受体结合。在进行一些筛选检测时，在服用依非韦仑的未受感染和受 HIV 感染的志愿者中报告有尿液大麻素类试验假阴性。大麻素类的阳性筛选结果的确认推荐采用比较精准的方法（比如气相色谱法 / 质谱法）。

【药物过量】

已有偶然每天服用两次依非韦仑 0.6g 的患者中发生神经系统症状增多的报告。一名患者出现不自主肌肉收缩。

依非韦仑过量使用的治疗需采取一般支持性措施，包括监测生命体征并观察患者的临床状况。可给予活性炭以帮助去除未吸收的药物。尚无依非韦仑过量用药的特异解毒剂。由于依非韦仑与蛋白质高度结合，透析不太可能有效地从血液中清除该药物。

【药理毒理】

药理学作用

依非韦仑是人免疫缺陷病毒 -1 型（HIV-1）的选择性核苷逆转录酶抑制剂。依非韦仑是 HIV-1 逆转录酶（RT）非竞争性的抑制剂，作用于模板、引物或三磷酸核苷，兼有小部分竞争性抑制作用。远远超过临床治疗剂量的依非韦仑对 HIV-2RT 和人细胞 DNA 多聚酶 α、β、γ 和 δ 无抑制作用。

毒理研究

遗传毒性

体内和体外的遗传毒性研究显示，依非韦仑无致突变性和遗传毒性。研究包括在伤寒沙门氏菌（*S.typhimurium*）和大肠埃希菌中进行的 Ames 试验，在中国仓鼠卵巢细胞中进行的哺乳动物突变试验，在人外周血淋巴细胞或中国仓鼠卵巢细胞中进行的染色体畸变试验，以及小鼠体内骨髓微核试验。

生殖毒性

依非韦仑不会降低雌性或雄性小鼠的交配或生殖力，并且不影响雄性小鼠的精子数和后代。依非韦仑不影响雌性大鼠的生殖功能。由于在大鼠体内依非韦仑的快速清除，这些研究中，大鼠的系统药物暴露量等于或低于人体所给依非韦仑的系统药物暴露量。

一项正在进行的后续毒性研究中发现，接受依非韦仑的猕猴，20 个胎仔 / 新生仔中有 3 个出现畸形。妊娠猕猴服用依非韦仑的剂量是每日 60mg/kg，这一剂量的血药浓度与人服用 600mg/ 日的值相似。在一个胎仔中出现无脑畸形和单侧无眼畸形伴继发的舌肥大，另一胎仔中出现小眼畸形，第三例出现腭裂（见【注意事项】）。

依非韦仑给药大鼠中未见胎仔畸形；但每日 200mg/kg 的剂量组发现有胎仔的再吸收增加，这一剂量下的孕鼠的血浆峰浓度和 AUC 与人服用 600mg/ 日的值相似。孕兔服用每日 75mg/kg 的依非韦仑未见致畸性和胚胎毒性，这一剂量产生的血浆峰浓度类似于人服用 600mg/ 日的值，AUC 大约相当于人服用 600mg/ 日的一半。

已证实依非韦仑可通过大鼠、兔和猕猴的胎盘屏障。在这些动物中，胎仔血中依非韦仑的浓度近似于母体内的血浓度。

致癌性

致癌性研究显示，在雌性小鼠中观察到肝肿瘤和肺肿瘤的发生率增加，而雄性小鼠无此发现。在服用依非韦仑的雄性小鼠、雄性或雌性大鼠中任何肿瘤的发生率没有增加。肝肿瘤可能是因为依非韦仑的酶诱导所致；但是，肿瘤发生率上升的原因及其在人体内相应的效应尚不清楚。

重复给药毒性：

猕猴服用依非韦仑 2 年，服用的剂量使血浆平均 AUC 超过患者服用 600mg/ 日的 AUC 的 2 倍或 9 倍，观察到轻到中度的肝脏胆管增生。一只猕猴除中度胆管增生外还有轻度的胆汁淤积。停止用药后，胆管增生是可逆的。2 年治疗期末，9/10 接受最大剂量依非韦仑治疗的猕猴有轻到中度的胆管增生。随后的 26 周的治疗后的恢复期，先接受最大剂量依非韦仑治疗的猴子中有 3/5 胆管增生消失。其余 2 只猕猴是轻度的胆管增生。

猕猴服用依非韦仑 2 年，服用的剂量要使血浆平均 AUC 超过患者服用 600mg/ 日的 AUC 的 2 或 9 倍，观察到轻微的甲状腺滤泡细胞肥大。这一改变是由于维发诱导酶后甲状腺素清除率的增加所致。这一病理改变并不增加病人服用依非韦仑的危险性，因为其他已知的酶诱导剂长期治疗与临床甲状腺机能减退、甲状腺癌、或甲状腺癌无相关性。

在服用依非韦仑 1 年或 1 年以上的猕猴中观察到非持续性的惊厥发作，所给剂量使依非韦仑的血药浓度超过人服用 600mg/ 日的 4-13 倍。但是这些猕猴的中枢神经系统未发现与依非韦仑相关的显微镜下改变。

【药代动力学】

1. 吸收

未感染 HIV 志愿者单剂量（100mg ～ 1600mg）口服给药 5 小时后依非韦仑血浆浓度达峰值（1.6 ～ 9.1μM），剂量增至 1600mg，观察到 C_{max} 及 AUC 呈剂量相关性增加；C_{max} 及 AUC 的增加与剂量量成正比，这一点支持依非韦仑在高剂量时，随着剂量的增加，吸收减少。多次给药并不改变达到峰药浓度所需的时间（3 ～ 5 小时），6 ～ 7 天达到血浆稳态浓度。

HIV 感染者在血药稳态浓度时，平均 C_{max}、平均 C_{min} 和平均 AUC 与每日口服剂量 200mg、400mg、600mg 呈线性关系。35 位接受依非韦仑 600mg 每日一次治疗的患者，稳态 C_{max} 是 12.9μM，稳态 C_{min} 是 5.6μM，AUC 是 184μM·h。

食物对口服吸收的影响

未感染 HIV 志愿者中，高脂或正常进餐后单剂服用依非韦仑 600mg 的生物利用度较空腹服用时分别增加 22% 和 17%。依非韦仑可以空腹服用或与食物同服。

2. 分布

依非韦仑与人血浆蛋白、主要是白蛋白高度结合（结合率大约是 99.5% ～ 99.75%）。HIV-1 感染者（n=9）每服用 200 ～ 600mg 依非韦仑至少 1 个月，脑脊液的药物浓度是对应血浆浓度的 0.26% ～ 1.19%（平均 0.69%）。这一比例比血浆中与非蛋白结合（游离）的依非韦仑大约高 3 倍左右。

3. 代谢

人体研究及用肝微粒体进行的体外研究表明，依非韦仑主要经细胞色素 P450 系统代谢为含羟基的代谢物及其进一步的葡萄糖苷化代谢产物。这些代谢产物本质上无抗 HIV-1 的活性。体外研究证实 CYP3A4 及 CYP2B6 是依非韦仑代谢过程中主要的同工酶。同时体外研究证实了依非韦仑抑制 P450 的同工酶 2C9、2C19 及 3A4，在所观察的依非韦仑的血浆浓度范围内，K_i 值是 8.5 ～ 17μM。体外研究中，依非韦仑抑制 CYP2E1，仅在大大超出临床治疗剂量时才抑制 CYP2D6 和 CYP1A2（K_i 值是 82 ～ 160μM）。

在 CYP2B6 同工酶纯合子 G516T 遗传变异的病人中依非韦仑血浆暴露量可能会增加，尚不清楚这种变异相关的临床意义；然而不能排除与依非韦仑相关的不良事件发生的频率和严重程度有增加的可能性。

已证实依非韦仑诱导 P450 酶，导致自身代谢。每日 200 ～ 400mg 的剂量给药 10 天，药物累积浓度低于预期值（低 22% ～ 42%），终点半衰期为 40 ～ 55 小时，亦低于单剂量用药的半衰期（52 ～ 76 小时）。药代动力学相互作用研究发现，400mg 或 600mg 依非韦仑与硝地那韦联用，与 200mg 剂量的依非韦仑相比较，不会造成硝地那韦 AUC 的进一步下降。此发现说明，400mg 或 600mg 依非韦仑对 CYP3A4 的诱导程度是相似的。

4. 清除

依非韦仑单剂量给药的终点半衰期相对较长，为 52 ～ 76 小时，而多次给药后的半衰期为 40 ～ 55 小时。放射性标记依非韦仑，尿中发现的大约占 14% ～ 34%，以原形排泄至尿中的依非韦仑小于 1%。

5. 特殊人群

肝功能受损

一个多剂量研究表明，与对照组相比依非韦仑在轻度肝损伤病人（Child-Pugh A 级）中的药代动力学无明显变化。没有足够的数据来判断中度或重度肝损伤（Child-Pugh B 或 C 级）是否影响依非韦仑的药代动力学（见【注意事项】）。

肾功能受损

未研究依非韦仑在肾功能不全患者中的药代动力学；但是，以原形排泄至尿中的依非韦仑小于 1%，因此肾功能受损对依非韦仑的清除影响应该是极小的。

性别和种族差异

在男性和女性患者之间以及不同种族之间，依非韦仑的药代动力学相似。

老年患者

依非韦仑的临床研究中 65 岁及以上的患者人数较少，因此无法判定老年患者是否与年轻人的反应不同。

儿童患者

依非韦仑未在 3 岁以下及体重小于 13kg 的儿童患者中进行研究。接受依非韦仑治疗的 57 名儿童患者中，除新发皮疹在儿童中的发生率较高外（46%），其余不良反应的类型和发生率大致与成人类似（见【不良反应】）。儿童体内依非韦仑的药代动力学与成人类似。49 名患儿服用了等量于 600mg 依非韦仑的硬胶囊（根据体重计算体表面积来调整剂量），稳态 C_{max} 是 14.2μM，稳态 C_{min} 是 5.6μM，AUC 是 218μM·h。17 名患儿服用了研究用的口服溶液，等量于上市剂型 0.6g 依非韦仑的硬胶囊（根据体重计算体表面积来调整剂量），稳态 C_{max} 是 11.8μM，稳态 C_{min} 是 5.2μM，AUC 是 188μM·h。

【贮藏】

室温保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯包装，90 片 / 瓶 / 盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH08102023

【批准文号】

国药准字 H20237058

【上市许可持有人】

名 称：安徽贝克生物制药有限公司

注册地址：安徽省合肥市高新技术开发区红枫路 30 号

邮政编码：230088

联系方式：0551-65228230

传 真：0551-65228230

网 址：http://www.bcpharm.com

【生产企业】

企业名称：安徽贝克生物制药有限公司

生产地址：合肥市高新技术开发区红枫路 30 号

邮政编码：230088

联系方式：0551-65228230

传 真：0551-65228230

网 址：http://www.bcpharm.com