

反面1页 版本号: 07

Encorafenib	与利托那韦合用血清浓度可能增加,可能会增加发生毒性的风险,包括发生严重不良事件如 QT 间期延长的风险。应当避免 Encorafenib 与利托那韦合并用药。如果认为益处超过风险且必须使用利托那韦,则应密切监测在患者中的安全性。			
Postamatinib	Postamatinib 与利托那韦合用可能使 Postamatinib 代谢物 R406 的暴露量增加,导致剂量相关的不良事件,如肝毒性、中性粒细胞减少、高血压或腹泻。关于此类事件发生时剂量减少的建议,请参考 Postamatinib 的药品说明书。			
伊布替尼	由于利托那韦对 CYP3A 起抑制作用,伊布替尼的血清浓度可能增加,从而增加包括肿瘤溶解综合征在内的毒性风险。故本品应避免联合使用伊布替尼。如果认为必须使用本品且该联合用药益处超过风险,则将伊布替尼剂量减少至 140mg 并密切监测患者的毒性。			
Neratinib	由于利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用,血清浓度可能增加,Neratinib 与利托那韦禁忌合用,因为可能会增加发生严重和/或危及生命的潜在不良反应如肝中毒的风险(参见【禁忌】)。			
Venetoclax	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度可能增加,导致在起始剂量及剂量递增阶段肿瘤溶解症的风险增加(参见【禁忌】并参考 Venetoclax 药品说明书)。对于已完成对 Venetoclax 的剂量调整处于服用稳定剂量的患者,在使用 CYP3A 强抑制剂时 Venetoclax 的剂量至少减去 75%(参见 Venetoclax 药品说明书中的用法用量)。			
抗凝药	10, 单剂量	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
利伐沙班	CYP3A 和 P-gp 的抑制作用会导致利伐沙班的血浆浓度增加并对其进行药理学影响,增加出血的风险。因此不建议正在使用利伐沙班的患者使用利托那韦。			
沃拉帕沙	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度可能增加。不推荐本品与沃拉帕沙合并用药(参见【注意事项】并参考沃拉帕沙药品说明书)。			
华法林 S-华法林 R-华法林	5, 单剂量	400 q12h	↓ 9%	↓ 9%
			↓ 33%	↔
	尽管利托那韦对 CYP1A2 和 CYP2C9 的诱导作用导致 R-华法林水平降低,但联合使用利托那韦对 S-华法林的药代动力学几乎没有影响。R-华法林水平降低可能导致抗凝作用减弱,因此建议当利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与华法林合用时建议密切监测抗凝参数。			
抗癫痫药				
卡马西平	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时会抑制 CYP3A4,因此预期会增加血浆中卡马西平的浓度。当联合使用卡马西平时建议密切监测疗效和不良反应。			
双丙戊酰胺, 拉莫三嗪, 苯妥英	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时能够诱导 CYP2C9 介导的氧化作用和葡萄糖醛酸化,因此可能降低抗癫痫药的血浆浓度。当这些药物与利托那韦联合使用时建议密切监测这些药物的血液浓度和治疗率。苯妥英可能降低利托那韦的血浆水平。			
抗抑郁药				
阿米替林, 氟西汀, 西咪替丁, 去甲替林, 帕罗西汀, 舍曲林	利托那韦作为抗反转录病毒药物使用时可能会抑制 CYP2D6,从而增加阿米替林, 氟西汀, 丙咪嗪, 去甲替林, 帕罗西汀或舍曲林的浓度。当这些药物与作为抗反转录病毒药物的利托那韦联合使用时建议密切监测疗效和不良反应。			
地昔帕明	100, 单剂量口服	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	2-羟基代谢产物的 AUC 和 C _{max}	分别降低 15% 和 67%	当与作为抗反转录病毒药物的利托那韦合用时,建议降低地昔帕明的剂量。	
曲唑酮	50, 单剂量	200 q12h	↑ 2.4 倍	↑ 34%
	当利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与曲唑酮合用时会增加曲唑酮相关不良事件的发生率。如果合用曲唑酮和利托那韦应当慎重,以最低剂量的曲唑酮开始使用,并监测临床反应和耐受性。			
抗痛风药				
秋水仙碱	与利托那韦合用会增加秋水仙碱的毒性,以最低剂量的秋水仙碱开始使用,并监测临床反应和耐受性。危及生命和致命的药物相互作用在接受秋水仙碱和利托那韦(CYP3A4 和 P-gp 抑制)治疗的患者和肾和/或肝功能不全的患者中已有报道参见【禁忌】和【注意事项】(请参考秋水仙碱处方信息)。			
抗组胺药				
阿司咪唑, 特非那定	与利托那韦合用时会阿司咪唑和特非那定的血液浓度可能增加,因此禁忌合用。			
非索非那定	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂使用时可能抑制 P-糖蛋白介导的非索非那定外排,从而增加非索非那定的血液浓度。所增加的非索非那定水平可能因为诱导作用的出现随时间推移而减弱。			
氟雷他定	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时会抑制 CYP3A,从而增加氟雷他定减低的血浆浓度。联合使用氟雷他定和利托那韦时建议密切监测疗效和不良反应。			
氨基糖苷				
夫西地酸	夫西地酸与利托那韦合用时二者的血液浓度均有可能增加,故禁忌合用(参见【禁忌】)。			
利福布汀	150, 一日	500 q12h	↑ 4倍	↑ 2.5倍
25-O-去乙酰化利福布汀代谢产物			↑ 38倍	↑ 16倍
	由于利福布汀的 AUC 会大大增加,因此禁止以该剂量作为抗反转录病毒药物与利福布汀合用(参见【禁忌】)。当利托那韦作为药代动力学增强剂与利福布汀合用时,利托布汀的剂量可能需要减量至 150mg (一周一次)以便与指定蛋白酶抑制剂合用,具体建议需参阅所给的蛋白酶抑制剂的产品说明书。在 HIV 感染者中进行抗结核治疗时应参阅正品的用药指南。			
利福平	尽管利福平可能诱导利托那韦代谢,但有限的证据表明当利福平与高剂量利托那韦(600mg, 一日两次)合用时,利福平的附加诱导作用(接近于利托那韦的作用)很小,可能对高剂量利托那韦治疗中利托那韦的水平不会产生临床相关性影响。利托那韦对利福平的影响尚不清楚。			
	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	禁止将利托那韦作为抗反转录病毒药物与伏立康唑联合使用,因为这样做会降低伏立康唑的血液浓度。应当避免将利托那韦作为药代动力学增强剂与伏立康唑联合使用,除非对患者的益处/风险评估支持伏立康唑的使用。利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时能够诱导葡萄糖醛酸化,并因此降低血浆中阿托伐醌的浓度。当联合使用阿托伐醌与利托那韦时建议密切监测血液浓度或疗效。			
伏立康唑	未与利托那韦单用进行相互作用研究。在一项单剂量口服咪唑类和多剂量长期疗程中利托那韦的相互作用研究中,伏立康唑的 AUC 增加 22%,该增加可能是因利托那韦而产生,且在合并用药延长期间,可观察到该影响更显著。因为具有伏立康唑相关性的不良事件的风险,故应当避免合并用药。如果受益超过风险,则应当在谨慎的情况下进行伏立康唑与利托那韦的合并用药,建议进行更频繁的心电图监测和转氨酶监测(参见【注意事项】并参考伏立康唑的产品特性概要)。			
	500 q12h	200 q8h	↑ 77%	↑ 131%
			↓ 100%	↓ 99%
克拉霉素 14-羟克拉霉素 代谢产物	由于克拉霉素治疗窗宽,所以在肾功能正常的患者中不必减量。当利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物与克拉霉素合用时,克拉霉素的剂量不超过 1 克/天,对于肾功能不全的患者,应增加对克拉霉素减量:肌酐清除率为 30 ~ 60mL/min 的患者应当减量 50%,肌酐清除率低于 30mL/min 的患者应当减量 75%。			

反面2页 版本号: 07

地依麦迪	未与利托那韦单用进行相互作用研究。在地依麦迪 100 mg (每日 2 次)和洛匹那韦/利托那韦 400/100 mg (每日 2 次)给药为期 14 天的健康志愿者药物相互作用研究中,地依麦迪代谢物 DM-6705 的暴露量增加 30 %。因具有与 DM - 6705 相关的 QTc 延长风险,故如果认为有必要合并使用地依麦迪与利托那韦,则建议在地依麦迪整个治疗期间,进行更频繁的 ECG 监测(请参见【注意事项】,并参考地依麦迪产品特性概要)。			
红霉素, 伊曲康唑	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时会抑制 CYP3A4,因此预期会增加血浆中红霉素和伊曲康唑的浓度。当联合使用利托那韦与红霉素或伊曲康唑时建议密切监测疗效和不良反应。			
酮康唑	200, 一日	500 q12h	↑ 3.4倍	↑ 55%
	利托那韦会抑制 CYP3A 介导的酮康唑代谢。由于会增加胃肠道和肝脏不良反应的发生率,当利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与酮康唑合用时,应该考虑降低酮康唑的剂量。			
磺胺甲噁唑/甲氧苄啶唑啉	800/160, 单剂量	500 q12h	↓ 20%/↑ 20%	↔
	与利托那韦合用时不必调整磺胺甲噁唑/甲氧苄啶唑啉的剂量。			
抗精神病药/精神安定药				
氯氮平, 匹莫齐特	与利托那韦合用可能增加血浆中氯氮平或匹莫齐特的浓度,故禁忌合用(参见【禁忌】)。			
氟哌啶醇, 利培酮, 鲁拉西酮	利托那韦作为抗反转录病毒药物使用时可能抑制 CYP2D6,并增加氟哌啶醇,利培酮和鲁拉西酮的血液浓度。当利托那韦作为抗反转录病毒药物与这些药物合用时建议密切监测疗效和不良反应(参见【禁忌】)。			
噻硫吡	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,预计噻硫吡的浓度可能会升高,故禁忌与噻硫吡联合用药(参见【禁忌】)。			
	利托那韦会抑制 CYP3A,因此噻硫吡平的血浓度可能会增加,利托那韦和噻硫吡平可能会增加与噻硫吡有关的毒性,故建议两者合用参见【禁忌】。			
β-激动剂 (长效)				
沙美特罗	利托那韦抑制 CYP3A4,因此可能导致血浆中沙美特罗的浓度显著升高,故不建议合用。			
钙通道拮抗剂				
(短效) 地尔硫卓, 硝苯地平, 尼卡地平, 地尔硫卓, 尼群地平	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时会抑制 CYP3A4,因此预期会增加血浆中钙通道拮抗剂的浓度,联合使用这些药物与利托那韦时建议密切监测疗效和不良反应。应监测血压,如发现血压下降,及时就医,调整降压药的使用。			
(长效) 贝尼地平, 依卡地平, 非洛地平, 拉西地平, 尼索地平	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时能抑制 CYP3A4,因此预期会显著增加血浆中钙通道拮抗剂的浓度,可能导致低血压等严重不良反应的发生,应禁止联用。			
内皮素受体拮抗剂				
波生坦	波生坦与利托那韦合用可能提高波生坦稳态最高浓度(C _{max})并增加曲线下面积(AUC)。			
奥美西呱	由于利托那韦对 CYP3A 和 P-gp 的抑制作用使血清浓度可能增加。不推荐本品与奥美西呱合并用药(参见【注意事项】并参考奥美西呱药品说明书)。			
麦角衍生物				
双氢麦角胺, 麦角新碱, 麦角胺, 甲基麦角新碱	与利托那韦合用可能增加血浆中麦角衍生物的浓度,故禁忌合用(参见【禁忌】)。			
胃肠动力药				
西沙必利	与利托那韦合用可能增加血浆中西沙必利的浓度,故禁忌合用(参见【禁忌】)。			
HCV 直接抗病毒药				
格卡瑞韦/哌韦他韦	由于利托那韦对 P 糖蛋白、BCRP 和 OATP1B 的抑制作用,格卡瑞韦/哌韦他韦的血清浓度可能增加。由于格卡瑞韦的暴露量增加会增加谷丙转氨酶(ALT)升高的风险,因此不推荐利托那韦与其合并用药。			
HCV 蛋白酶抑制剂				
西美瑞韦	200 qd	100 q12h	↑ 7.2倍	↑ 4.7倍
	由于本品对 CYP3A4 的抑制作用使西美瑞韦血清浓度增加,不建议本品与西美瑞韦合并用药。			
HMG-CoA还原酶抑制剂				
阿托伐他汀, 氟伐他汀, 洛伐他汀, 普伐他汀, 辛伐他汀	高度依赖 CYP3A 代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如洛伐他汀和辛伐他汀)在与作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂的利托那韦联合使用时其血液浓度可能显著增加。由于洛伐他汀和辛伐他汀与抗反转录病毒的增加可能导致患者易患肌痛(包括横纹肌溶解症),因此这些药物禁忌与利托那韦合用(参见【禁忌】)。阿托伐他汀对 CYP3A 代谢的依赖程度较低。尽管瑞舒伐他汀的清除不依赖 CYP3A,但有报道称瑞舒伐他汀与利托那韦合用时其暴露量有所增加。该反应机制尚不清楚,但可能是转运蛋白受抑制的缘故。当利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物使用时,阿托伐他汀和瑞舒伐他汀应当采用最低给药剂量。普伐他汀和氟伐他汀的代谢不依赖 CYP3A,并且预期不会与利托那韦相互作用。如果需要采用 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗,建议选用普伐他汀或氟伐他汀。			
激素类避孕药	50μg, 单剂量	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与乙炔雌二醇合用时会降低乙炔雌二醇的血液浓度,因此合用时应考虑使用避孕工具或非激素类避孕方法。利托那韦可能改变子宫出血情况并降低含乙炔雌二醇的避孕药的有效性(参见【注意事项】)。			
免疫抑制剂				
环孢素, 他克莫司, 依维莫司	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂使用时会抑制 CYP3A4,从而预期会增加环孢素、他克莫司、依维莫司的血液浓度。联合使用这些药物与利托那韦时建议密切监测疗效和不良反应。			
血脂调节剂				
Lomitapide	CYP3A4 抑制劑会增加 Lomitapide 的暴露量,强效抑制剂会导致暴露量增加大约 27 倍。由于利托那韦能够抑制 CYP3A,所以预期会导致 Lomitapide 的血液浓度增加,禁止合使用利托那韦和 Lomitapide(参见【禁忌】和 Lomitapide 药品说明书)。			
磷酸二酯酶抑制剂 (PDE5)				
阿伐那非	50, 单剂量	600 q12h	↑ 13 倍	↑ 2.4 倍
	禁止阿伐那非与利托那韦合用(参见【禁忌】)。			
西地那非	100, 单剂量	500 q12h	↑ 11 倍	↑ 4 倍
	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与治疗勃起功能障碍的西地那非联合使用时应该慎重。任何情况下,西地那非在 48 小时内服用的剂量不得超过 25mg(参见【注意事项】)。在肺动脉高压患者中禁止联合使用西地那非与利托那韦(参见【禁忌】)。			
他达拉非	20, 单剂量	200 q12h	↑ 124%	↔
	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与他达拉非合用应当慎重。应当降低他达拉非的剂量,每 72 小时内不得超过 10mg,同时加强对于不良反应的监测(参见【注意事项】)。当他达拉非与利托那韦联合用于勃起功能障碍患者时,请参考他达拉非产品说明书处方外信息。			
伐地那非	5, 单剂量	600 q12h	↑ 49 倍	↑ 13 倍
	禁止联合使用伐地那非与利托那韦(参见【禁忌】)。			
镇静/安眠药				
氯氮卓酮, 地西泮, 艾司唑仑, 氟西泮, 咪达唑仑, 阿片类药物	利托那韦在联合使用时可能会增加血浆中氯氮卓酮,地西泮,艾司唑仑和氟西泮的浓度,故禁忌合用(参见【禁忌】)。咪达唑仑主要通过 CYP3A4 代谢,与利托那韦合用可能会大大增加多种苯二氮卓类药物的浓度。尚未进行利托那韦与苯二氮卓类药物合用时的药物相互作用研究。依据具有 CYP3A4 强抑制剂的数据,口服咪达唑仑在血液中的浓度显著增高。因此,利托那韦不应与咪达唑仑联合使用,而且利托那韦与口服咪达唑仑联合使用时应当慎重(参见【禁忌】)。关于口服咪达唑仑与其它苯二氮卓类抑制剂联合的数据有限。合用咪达唑仑的血浆水平可能增加 3.4 倍。如需联合使用利托那韦与口服咪达唑仑,应该在重症监护室(ICU)或类似环境中进行,以确能积极进行生命体征监测并能在发生呼吸抑制和/或镇静作用延长时能够采取适当的急救措施。应当考虑调整咪达唑仑的药物剂量,尤其是咪达唑仑给药次数超过一次时。			

反面3页 版本号: 07

三唑仑	0.125, 单剂量	200, 4 次	↑ >20 倍	↑ 87%
	与利托那韦合用会增加血浆中三唑仑的浓度,故禁忌合用(参见【禁忌】)。			
哌替啶	50, 单剂量口服	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
	禁止哌替啶与利托那韦合用,因为合用会增加代谢产物去甲哌替啶的浓度,后者同时具有镇痛和兴奋中枢神经的作用。去甲哌替啶浓度升高可能增加对中枢神经影响(如癫痫发作)的风险(参见【禁忌】)。			
去甲哌替啶代谢物	1, 单剂量	200 q12h, 2 日	↑ 2.5 倍	↔
	500 q12h, 10 日	↓ 12%	↓ 16%	
阿普唑仑	使用利托那韦之后会抑制阿普唑仑的代谢。服用利托那韦 10 日后,未观察到利托那韦的抑制作用。在阿普唑仑代谢被诱导之前,利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与阿普唑仑合用的最初数天内应该慎重。			
	当丁螺环酮与利托那韦合用时建议密切监测疗效和不良反应。			
丁螺环酮				
催眠药	5	200, 4 次	↑ 28%	↑ 22%
唑吡坦	在密切监测过度镇静作用的条件下,唑吡坦可与利托那韦合用。			
戒烟药	150mg	100mg q12h	↓ 22%	↓ 21%
	150mg	600mg q12h	↓ 66%	↓ 62%
安非他酮	安非他酮主要通过 CYP2B6 代谢。安非他酮和多次给药的利托那韦合用时预期可能降低安非他酮的水平。这些作用被认为代表了对于安非他酮代谢的诱导作用。然而,利托那韦在体外研究中已经证实能够抑制 CYP2B6,因此不得越过安非他酮的推荐剂量。相对于利托那韦长期使用,短期低剂量利托那韦(200mg, 一日两次,服用两口)与安非他酮无显著相互作用,表明利托那韦联合用药数天之后才会出现安非他酮浓度的降低。			
类固醇类药物	20μg qd	100 q12h	↑ ~350 倍	↑ ~25 倍
吸入用、注射用或鼻内给药剂剂丙酸氟替卡松,布地奈德,曲安奈德	已有报道,在接受利托那韦和吸入或鼻喷丙酸氟替卡松的患者中出现过全身皮质类固醇反应,包括库欣综合征和肾上腺抑制(上述研究中使用皮质醇水平降低 86%);在依赖 CYP3A4 代谢的其它皮质类固醇(如布地奈德和曲安奈德)中也观察到类似反应。因此不建议利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物与这些糖皮质激素联合使用,除非治疗的利益益处超过了皮质类固醇全身反应的风险(参见【注意事项】)。合用时应当考虑降低糖皮质激素剂量并密切监测全身或局部反应,或者换用不是以 CYP3A4 底物的其它糖皮质激素(如倍氯米松)。此外,糖皮质激素剂量时需逐步降低剂量到最后停用,所需时间可能会较长。			
地塞米松	利托那韦作为药代动力学增强剂或抗反转录病毒药物会抑制 CYP3A,因此能够增加血浆中地塞米松的浓度。联合使用地塞米松与利托那韦时建议密切监测疗效和不良反应。			
泼尼松龙	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
	泼尼松龙与利托那韦合用时,建议密切监测疗效和不良反应。与利托那韦合用 4 和 14 天后,泼尼松龙代谢物的 AUC 分别增加 37% 和 28%。			
甲状腺激素替代疗法				
左旋甲状腺素	据上市后案例表明,含有利托那韦的产品和左甲状腺素之间存在潜在的相互作用。使用左旋甲状腺素治疗的患者应监测甲状腺激素(TSH),至少是在开始和/或结束洛匹那韦/利托那韦使用后的第一个月。 ND: 未确定: 1. 基于平行组对照 2. 磺胺甲噁唑与甲氧苄二氧嘧啶合用。			
	已有报道称,当利托那韦与丙硫脲,美西律或奈法唑酮合用时,出现过心脏和神经系统事件。不能排除药物相互作用的可能。除了以上列举的药物相互作用,因为利托那韦与蛋白结合率较高,应当考虑药物合用时,由于配伍药物蛋白结合置换,可能会增加疗效和毒性反应。			
	【药物过量】本品暂无药物过量相关研究数据。如果发生药物过量,相关治疗应包括一般支持性措施(包括监测生命体征和观察患者的临床状态等)。本品用药过量没有特效解毒剂。			
【临床药理】				
作用机制	先诺特韦是一种 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 Mpro (也称为 3C-样蛋白酶, 3CLpro) 的拟肽类蛋白酶抑制剂,抑制 SARS-CoV-2 Mpro 可使其无法加工多蛋白前体,从而阻止病毒复制。			
药效学	利托那韦抑制 CYP3A 介导的先诺特韦代谢,从而升高先诺特韦血液浓度。			
心脏电生理学	先诺特韦单药单次/多次给药在150mg~3000mg剂量水平下或联合利托那韦单药单次/多次给药在150mg~1200mg剂量水平下,平均C _{max} 所对应的模型预测的ΔΔQTcF的双侧90%CI上限均低于10ms,基于模型预测,先诺特韦750mg/BD剂量联合利托那韦给药,最高8倍平均C _{max} 所对应的ΔΔQTcF的双侧90%CI上限低于10ms。			
药代动力学	已在健康受试者中开展了先诺特韦/利托那韦的药代动力学研究。利托那韦为 CYP3A4 抑制剂,与先诺特韦联用后可增加先诺特韦的全身暴露。			
吸收	健康受试者多次空腹口服先诺特韦片 0.750g 首次给药后 C _{max} 、AUC _{0-∞} 、AUC ₀₋₆ 的算数均值分别为 1035 ng/mL、3773 ng·h/mL、4073 ng·h/mL,半衰期 T _{1/2} 约为 3.1h,中位 T _{1/2} 为 1.75h;健康受试者单次空腹口服先诺特韦片/利托那韦片 0.750g/0.1g 后,先诺特韦 AUC _{0-∞} 、AUC ₀₋₆ 的算数均值分别为 1035 ng·h/mL、3035 ng·h/mL、3515 ng·h/mL,半衰期 T _{1/2} 约为 4.1h,中位 T _{1/2} 为 3.00h(表6);先诺特韦联用利托那韦后相较于先诺特韦单药给药,先诺特韦暴露量显著增加。先诺特韦片/利托那韦片 0.750g/0.1g 单次给药的暴露量 C _{max} 、AUC _{0-∞} 和 AUC ₀₋₆ 分别约为先诺特韦片 0.750g 单药单次给药后的 5.2 倍、8.0 倍和 8.7 倍。			
表 6 先诺特韦药代动力学参数				
参数	先诺特韦片 0.750g (N=6) #	先诺特韦片/利托那韦片 0.750g/0.1g (N=6) #		
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	4073 (2138)	3515 (5663)		
AUC ₀₋₆ (h·ng/mL)	3773 (2111)	3035 (5578)		
C _{max} (ng/mL)	1035 (562)	5365 (885)		
T _{1/2} (h)	3.10 (0.843)	4.14 (0.75)		
T _{max} (h)	1.75 (1.00-3.00)	3.00 (0.50-6.00)		
注释: * 先诺特韦单药多次给药后首次给药的数据, # 先诺特韦片/利托那韦片联合单次给药的数据,表数据为算数均值(标准差),其中 T _{max} 为中位数(范围)。				
	健康受试者单次空腹口服先诺特韦片/利托那韦片 0.25g/0.1g~1.2g/0.1g,先诺特韦的暴露量随剂量增加呈剂量依赖性增加,在 0.25g~0.75g 的剂量范围内,C _{max} 增加比例小于剂量增加比例,AUC 增加比例与剂量增加比例基本一致,在 0.75g~1.2g 剂量范围内,暴露增加比例小于剂量增加比例,多次口服先诺特韦片/利托那韦片 0.15g/0.1g~0.75g/0.1g,先诺特韦暴露的增加比例小于剂量增加比例,先诺特韦在第 3 天给药时达到稳态,第 6 天给药 1 天 C _{max} 、AUC _{0-∞} 、蓄积指数分别为 1.28 和 1.39。			
食物对口服吸收的影响	与空腹服药相比,高脂餐和普通餐后服用先诺特韦片/利托那韦片对 AUC 和 C _{max} 有相似的影响,其中 C _{max} 升高约 70%,AUC 升高约 50%(表 7)。			
表 7 空腹和餐后状态下先诺特韦药代动力学参数				
参数	先诺特韦片/利托那韦片 0.750g/0.1g (高脂餐) (N=24)	先诺特韦片/利托那韦片 0.750g/0.1g (普通餐) (N=12)	先诺特韦片/利托那韦片 0.750g/0.1g (高脂餐) (N=12)	
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	32383 (26.2%)	45957 (20.9%)	46810 (14.9%)	

核准日期：2023年01月28日
修改日期：2023年02月01日 2023年02月07日 2023年08月24日 2023年12月11日 2024年07月08日 2024年08月15日 2024年10月18日 2024年12月02日

先诺特韦片/利托那韦片组合包装说明书

请仔细阅读说明书记并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：先诺特韦片 / 利托那韦片组合包装
商品名称：先诺欣®
英文名称：Simnотelriv Tablets/Ritonavir Tablets (co-packaged)
汉语拼音：Xiannuotewei Pian/Lituonawei Pian Zuhubaozhuang
【成份】本品为先诺特韦片和利托那韦片组合包装。
先诺特韦片活性成份为先诺特韦。
化学名称：(S)-N-[(S)-1- 氟基 -2-(S)-2- 氧代 -3- 噻咯烷基] 乙基]-7-(S)-3, 3- 二甲基 -2-(2,2,2- 三氟乙酰胺基) 丁酰胺基]-1,4- 二硫杂 -7- 杂杂螺 [4.4] 壬烷 -8- 甲酰胺
化学结构式：
分子式：C₂₄H₃₄F₆N₄O₅
分子量：549.63
辅料：微晶纤维素、乳糖一水合物、交联聚甲纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂富马酸钠、薄膜包衣预混剂(胃溶型)(羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇、红氧化铁)

利托那韦片活性成份为利托那韦。
化学名称：5- 噻唑甲基 [(6S)-4-(1S,3S)-1- 羧基 -3-{2(S)-2-[3-{2- 丙内基 -4- 噻唑} 甲基]-3- 甲基脲]-3- 甲基丁基酰胺]-4- 苯基丁烷] 苯基基] 氨基甲酸酯
化学结构式：

分子式：C₂₀H₂₈N₄O₅
分子量：326.94
辅料：羧甲基淀粉钠、二氧化硅、月桂山梨坦、无水磷酸氢钙、硬脂富马酸钠、胃溶型薄膜包衣粉(羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚乙二醇、滑石粉、聚山梨醇、二氧化钛、二氧化铁)。
【性状】
先诺特韦片：本品为粉红色椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。
利托那韦片：本品为白色或类白色椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。
【适应症】用于治疗轻中度新型冠状病毒感染(COVID-19)的成年患者。
目前病毒仍在不断变异，本品应根据新冠病毒流行株变异情况，进行相应研究，确认其对于当前流行株的有效性。
【规格】先诺特韦片 0.375g/ 利托那韦片 0.1g
【用法用量】口服，空饱皆可，片剂需整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。

本品为先诺特韦片与利托那韦片的组合包装。先诺特韦必须与利托那韦同服，如不与利托那韦同服，先诺特韦的血浆水平可能不足以达所需的疗效效果。
应在首次出现症状 3 天或以内尽快使用。
剂量：推荐剂量为先诺特韦 0.750g(2 片)联用利托那韦 0.1g(1 片)，每 12 小时一次口服给药，连续服用 5 天。
特殊人群：

老年患者 老年患者无需调整剂量(伴有肾功能不全的老年患者，参见肾功能不全人群的使用方法)。
肝功能不全 轻度肝功能不全患者(Child Pugh A 级)或者中度肝功能不全患者(Child Pugh B 级)无需调整本品剂量。重度肝功能不全患者不应使用本品。
肾功能不全 轻度肾功能不全患者(eGFR ≥ 60 至 <90 mL/min)无需调整剂量。
在中度肾功能不全患者(eGFR ≥ 30 至 <60 mL/min)中，应将本品的剂量减少至先诺特韦 / 利托那韦 0.375g/0.1g，每 12 小时一次，连续 5 天，以避免过度暴露。
重度肾功能不全患者(eGFR <30 mL/min)不应使用本品，包括血液透析下的终末期肾病(ESRD)患者。
【不良反应】临床试验经验：在有成症状的轻中度 COVID-19 成人受试者中进行的多中心、随机、双盲、II/III期临床研究(SIM0417-301 研究)中，共 1139 例受试者接受了至少一剂本品(先诺特韦 / 利托那韦 0.750 g/0.1 g，n=573)或安慰剂(n=566)给药。研究药物每 12 小时服用一次，连续服药 5 天。该研究中，未发生与研究药物相关的严重不良事件。按照系统器官分类和出现频率(至少在 2 例受试者中出现，且发生率>安慰剂组)列出可能出现的不良反应(见表 1)。频率定义如下：十分常见(≥1/10)、常见(≥1/100、<1/10)、偶见(≥1/1,000、<1/100)、罕见(≥1/10,000、<1/1,000)以及未知(无法从目前的数据库中估计)。

表 1 先诺特韦 / 利托那韦可能出现的不良反应		
系统器官分类	常见	偶见
各类检查	中性粒细胞计数降低 ^a	血肌酐磷酸酯酶升高、血小计数降低
代谢及营养类疾病	血脂异常 ^b	高尿酸血症
胃肠道系统疾病	腹泻、恶心	呕吐、腹胀
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒	皮疹 ^c
心脏器官疾病	窦性心动过缓	

a. 本品中性粒细胞计数降低的不良反应未出现<1.0×10⁹/L的情况。
b. 血脂异常：包括研究报告为高甘油三酯血症 (2.6%)、甘油三酯升高 (1.7%)、血脂异常 (0.5%) 和高脂血症 (0.2%) 的不良反应。
c. 本品“皮疹”发生率为 0.5% (与安慰剂组相当)，结合临床考虑为药物不良反应。

上市后经验：
在本品上市后使用中收到了下述不良反应。由于这些不良反应大多是从未知数量的患者中自发报告的，因此并不能可靠估计其发生率或判定其与药物的因果关系。

系统器官分类	不良反应
各类检查	丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高

【禁忌】

对本品中的活性成份或任何辅料过敏的患者禁用。
妊娠期期间禁止使用本品。
本品不得与高度依赖 CYP3A 进行清除且其血浆浓度会高度导致严重和 / 或危及生命的不良反应的药物联用。本品不得与强效 CYP3A 诱导剂联用，否则会导致显著降低先诺特韦 / 利托那韦血浆浓度，可能导致病毒学应答丧失和潜在耐药性。鉴于 CYP3A 诱导剂停用后的延迟效应，即使最近停用下列在表中的药物，也不能立即开始本品治疗。(见【药物相互作用】)。

表 2 禁止与本品联用的药品		
药物类别	此类药物中与本品配伍禁忌的药物	原理
合用药物水平升高或降低		
α1 肾上腺素能受体拮抗剂	阿呋唑嗪	阿呋唑嗪的血药浓度增高，可能导致严重的低血压(参见【药物相互作用】)。
镇痛剂	哌替啶、吡罗昔康、丙氧芬	去甲哌替啶、吡罗昔康，丙氧芬的血药浓度增高。从而增加严重呼吸抑制、血液系统异常或这类药物所致的其它严重不良反应的发生风险。
抗心绞痛药	雷诺嗪	雷诺嗪的血浆浓度升高，可能使发生严重和 / 或危及生命的不良反应的可能性增加(参见【药物相互作用】)。
抗癌药	Neratinib	Neratinib 的血浆浓度升高，可能使发生严重和 / 或危及生命的不良反应如肝中毒的可能性增加(参见【药物相互作用】)。
	Venetoclax	Venetoclax 的血药浓度增高。
抗心律失常药	胺碘酮、普罗帕酮、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁	胺碘酮、普罗帕酮、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁的血药浓度增高。从而增加心律失常或这类药物所致的其它严重不良反应的发生风险。
抗生素	夫西地酸	夫西地酸和利托那韦的血药浓度增高。
抗真菌药	伏立康唑	利托那韦(400mg，一日两次和多次)和伏立康唑禁止合用，因为会降低伏立康唑血药浓度，并可能导致失败(参见【药物相互作用】)。
抗组胺药	阿司咪唑、特非那定	阿司咪唑和特非那定的血药浓度增高。从而增加了这些药物所致严重心律失常的发生风险。
抗痛风药	秋水仙碱	对于有肝损伤、肾损伤患者具有严重不良反应或危及生命的潜在风险(参见【药物相互作用】)。
抗分枝杆菌药	利福布汀	利托那韦作为抗反转录病毒药(600mg，一日两次)和利福布汀合用会增加利福布汀的血清浓度和不良反应(包括骨髓炎)的发生风险(参见【注意事项】)。
		有关利托那韦作为药代动力学增强剂与利福布汀合用的建议参见【药物相互作用】。
抗精神药物 / 精神安定药	鲁拉西酮	鲁拉西酮的血浆浓度升高，可能使发生严重和 / 或危及生命的不良反应的可能性增加(参见【药物相互作用】)。
	氯氮平、匹莫齐特	氯氮平和匹莫齐特的血药浓度增高，从而增加了严重血液学异常或这类药物所致的其它严重不良反应的发生风险。
麦角衍生物	喹硫平	喹硫平血药浓度增高，从而导致昏迷。禁止与喹硫平联合用药。(参见【药物相互作用】)。
麦角衍生物	二氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲麦角新碱	麦角衍生物血药浓度的增高会导致急性麦角碱毒性，包括血管痉挛和缺血。
胃肠动力药	西沙必利	西沙必利的血药浓度增高。将增加该药所致严重心律失常的发生风险。
血脂调节剂：HMG-CoA 还原酶抑制剂	洛伐他汀、辛伐他汀	洛伐他汀和辛伐他汀的血药浓度升高；因此增加了包括横纹肌溶解在内的肌病的发生风险。
微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTTP) 抑制剂	Lomitapide	Lomitapide 的血药浓度升高(参见【药物相互作用】)。
PDE5 抑制剂	阿伐那非	阿伐那非的血药浓度升高(参见【注意事项】和【药物相互作用】)。
	西地那非	当作为治疗肺动脉高压(PAH)药物时禁用。西地那非的血药浓度增高，会增加潜在的西地那非相关不良事件(包括低血压和晕厥)的发生风险。(在勃起功能障碍患者中与西地那非合用参见【注意事项】和【药物相互作用】)。
镇静 / 催眠药	伐地那非	伐地那非的血药浓度升高(参见【注意事项】和【药物相互作用】)。
镇静 / 催眠药	氯拉卓酸、地西洋、舒乐安定、氟西汀、口服咪达唑仑和三唑仑	氯拉卓酸、地西洋、舒乐安定、氟西汀、口服咪达唑仑和三唑仑的血药浓度增高，从而增加了这些药物所致过度镇静和呼吸抑制的风险(参见【药物相互作用】)。
钙通道拮抗剂	贝尼地平、乐卡地平、氟氯地平、非洛地平、拉西地平、尼索地平	贝尼地平、乐卡地平、氟氯地平、非洛地平、拉西地平的血浆浓度升高，可能使发生严重的不良反应如严重低血压的可能性增加 (参见【药物相互作用】)。
先诺特韦 / 利托那韦水平降低		
中草药制剂	圣约翰草(贯叶连翘)	由于有降低利托那韦的血药浓度和临床疗效的风险，禁止与含有圣约翰草(贯叶连翘)的中草药制剂合用(参见【药物相互作用】)。
抗感染药	利福平	利福平是 CYP3A4 强效诱导剂，合用后使先诺特韦 / 利托那韦的暴露减少，可能会导致病毒学反应的潜在丧失。(参见【药物相互作用】)。
抗惊厥药	卡马西平、苯妥英	卡马西平、苯妥英是强 CYP3A4 诱导剂，这可能导致先诺特韦 / 利托那韦的血浆暴露减少和病毒学反应的潜在丧失。

【注意事项】

与其他药物相互作用导致严重不良反应的风险

管理接受多种伴随用药的高风险 COVID-19 患者出现的药物相互作用 (DDI) 可能很复杂，需要全面了解与所有伴随用药发生的相互作用性质和程度。对于某些患者，应考虑采用多学科方法(例如，涉及医生和临床药学家)来管理 DDI，特别是在停用伴随用药、减少其剂量或必须监测副作用的情况下。

正在接受经 CYP3A 代谢药品治疗的患者开始服用本品 (一种 CYP3A 抑制剂)，或已接受本品治疗的患者开始服用经 CYP3A 代谢的药品，均可可能升高经 CYP3A 代谢药品的血浆浓度。
使用抑制或诱导 CYP3A 的药品可能会分别升高或降低本品的浓度。

这些药物相互作用可能导致：

- 有临床意义的不良反应；随着合并用药的暴露量增加，可能导致严重、危及生命或致命性事件。
- 随着本品的暴露增加，可能出现有临床意义的不良反应。
- 本品治疗作用的丧失，可能出现病毒耐药的情况。

禁止与先诺特韦 / 利托那韦联用的药品见表 2(见【禁忌】)，与本品可能有显著相互作用的其他药品见表 3- 表 5(见【药物相互作用】)。在本品治疗之前和期间应考虑本品与其他药品发生相互作用的可能性；应在本品治疗期间审查合并用药，并监测患者发生的与合并用药相关的不良反应。

严重肾功能不全 没有关于严重肾功能不全患者(包括 ESRD 患者)的临床数据。根据药代动力学数据(见【药代动力学】)，在严重肾功能不全患者中使用本品可能导致过度暴露，并产生潜在毒性。在进行专门研究之前，现阶段无法详细说明剂量调整方面的建议。因此，本品不应用于严重肾功能不全(eGFR <30 mL/min，包括血液透析下的 ESRD 患者)的患者。

严重肝功能不全 目前尚无严重肝功能不全患者的药代动力学和临床数据。因此，本品不应用于严重肝功能不全的患者。

肝毒性：接受利托那韦治疗的患者曾发生肝转氨酶升高、有临床表现的肝炎和黄疸。因此，既往有肝脏疾病、肝病异常或者肝炎病史的患者应慎用本品。

出现 HIV-1 耐药的风险：HIV-1 感染未得到控制或未确诊的患者，如果联用先诺特韦和利托那韦，可能发生 HIV-1 对 HIV 蛋白酶抑制剂产生耐药性的风险。

辅料 先诺特韦片含乳糖。患有半乳糖不耐受、总乳糖缺乏或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者应禁用本品。

先诺特韦片和利托那韦片每片钠含量低于 1 mmol (23 mg)，即基本上“无钠”。

对驾驶和操作机器能力的影响：目前尚无评估本品对驾驶和操作机器能力影响的临床研究。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
有生育潜能的女性 尚无妊娠期以及哺乳期期间使用本品的数据，因而不了解药物相关不良发育结局的风险；育龄女性在本品治疗期间以及本品治疗结束后 7 天内应采取有效避孕措施，避免怀孕。

利托那韦与激素类避孕药联用时可能降低后者的疗效，建议使用复方激素类避孕药的患者在本品治疗期间以及停用本品后的一个月经周期内使用有效的替代避孕方法或额外的屏障避孕方法(见【药物相互作用】)。

妊娠 没有关于妊娠女性使用本品的数据，妊娠期期间禁止使用本品。

大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，300 和 1000 mg/kg 剂量下可见胎骨椎体椎铃状异常率升高(见【药理毒理】)。
大量妇女在妊娠期暴露于利托那韦，这表明与基于人群的出生缺陷监测系统中所观察到的发生率相比，出生缺陷发生率没有增加。动物实验数据顯示利托那韦具有生殖毒性(见【药理毒理】)。

哺乳期 目前尚无哺乳期使用本品的数据。
尚不清楚先诺特韦是否会分泌至人或动物乳汁中，及其对母乳喂养的新生儿 / 婴儿的影响或对乳汁分泌的影响。已发表的数据中，关于人乳中存在利托那韦的报告有限。尚无关于利托那韦对母乳喂养新生儿 / 婴儿的影响或药物对泌乳量影响的信息。无法排除对新生儿 / 婴儿的风险。本品治疗期间以及本品治疗结束后 7 天内应停止哺乳。

生育力 尚无关于本品或单独使用利托那韦对生育力影响的人体数据。

先诺特韦和利托那韦单独进行试验，对大鼠生育力均未见影响(见【药理毒理】)。
【儿童用药】 本品未在 18 岁以下患者中开展临床试验。
【老年用药】 老年患者无需调整剂量(伴有肾功能不全的老年患者，参见【用法用量】中肾功能不全人群的使用方法)。
SIM0417-301 研究纳入了 60 岁及以上老年患者，但样本量有限。在健康老年人受试者中开展的药代动力学研究中纳入了 13 例 65 岁及以上的健康老年人，先诺特韦在健康老年人中的血浆暴露量与健康成年人(B02B11101-101 研究)相当。

【药物相互作用】
其它药物对先诺特韦 / 利托那韦的影响
体外研究表明先诺特韦和利托那韦均为 CYP3A 的底物，先诺特韦是 P-gp 转运体的底物。
诱导 CYP3A 和(或)P-gp 的药品可能降低先诺特韦的血浆浓度，从而降低本品的疗效。(参见【禁忌】和【注意事项】)。
本品如需合用 CYP3A 酶抑制剂或 P-gp 抑制剂，先诺特韦和利托那韦的剂量无需调整；合用 CYP3A 酶强效诱导剂利福平显著降低了先诺特韦和利托那韦的暴露量，应禁止联用强效 CYP3A 诱导剂。
与 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑合用
多次口服 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑胶囊 600mg 与单次口服先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g 联用后，与单独给药相比，联合伊曲康唑胶囊给药后先诺特韦的 C_{max}、AUC_{0-∞}、和 AUC_{0-∞} 几何均值比及其 90% 置信区间分别为 31.9% (27.7%–36.7%)、18.5% (16.4%–20.9%) 和 18.8% (16.7%–21.2%)。先诺特韦 / 利托那韦与利福平联合使用可能增加利福平的肝细胞毒性风险(血清转氨酶升高，具体原因不明，但联用后先诺特韦和利托那韦暴露量均显著降低。更多信息，需参阅利福平的产品说明书)。本品不得与 CYP3A 强效诱导剂利福平联用。

先诺特韦参数	先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)	利福平 600mg+ 先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	24043(24.8%)	4457(26.2%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	24217(25.0%)	4560(24.6%)
C _{max} (ng/mL)	3750(24.4%)	1197(19.4%)
t _{1/2} (h)	5.00±1.91	4.87±2.67
T _{max} (h)	2.00(1.00-6.00)	1.00(0.500-4.00)

先诺特韦参数	先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)	伊曲康唑 200mg+ 先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	36151(9.71%)	45144(18.7%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	32868(11.8%)	39143(19.3%)
AUC _{0-∞} (ng/mL)	36321(9.52%)	45292(18.6%)
C _{max} (ng/mL)	5697(17.5%)	6172(23.6%)
t _{1/2} (h)	4.06±2.17	4.46±2.37
T _{max} (h)	2.00(0.500-6.00)	2.00(1.50-4.00)

与 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑合用

多次口服 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑胶囊 200mg 与先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g 联用后，与单独给药相比，联合伊曲康唑胶囊给药后先诺特韦的 C_{max}、AUC_{0-∞}、和 AUC_{0-∞} 几何均值比及其 90% 置信区间分别为 108% (100%–117%)、125% (114%–137%)、119% (108%–131%) 和 125% (114%–137%)。

先诺特韦参数	先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)	伊曲康唑 200mg+ 先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	36151(9.71%)	45144(18.7%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	32868(11.8%)	39143(19.3%)
AUC _{0-∞} (ng/mL)	36321(9.52%)	45292(18.6%)
C _{max} (ng/mL)	5697(17.5%)	6172(23.6%)
t _{1/2} (h)	4.06±2.17	4.46±2.37
T _{max} (h)	2.00(0.500-6.00)	2.00(1.50-4.00)

先诺特韦 / 利托那韦对其它药物的影响
CYP3A4 底物药物
先诺特韦 / 利托那韦是 CYP3A 的抑制剂，可升高由 CYP3A 代谢药物的血浆浓度。因此，先诺特韦 / 利托那韦不得与高度依赖 CYP3A 进行清除且其血浆浓度升高可能导致严重和 / 或危及生命的不良反应的药物联用(见【禁忌】)。

多次口服先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g 后，其对于 CYP3A 酶抑制剂咪达唑仑的作用为显著增加咪达唑仑的暴露量 (抑制 CYP3A 酶)(参见【禁忌】和【注意事项】)。
与 CYP3A4 抑制剂咪达唑仑合用

单次口服咪达唑仑溶液 2mg 与多次口服先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g 联用后，与单独给药相比，联用后咪达唑仑 C_{max}、AUC_{0-∞} 和 AUC_{0-∞} 几何均值比及其 90% 置信区间分别为 429% (389%–472%)、1769% (1551%–2018%) 和 1744% (1513%–2011%)。本品不得与 CYP3A4 底物咪达唑仑联用(见【禁忌】)。

咪达唑仑参数	咪达唑仑 2mg (N=12)	咪达唑仑 2mg+ 先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g (N=12)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	23.4(15.6%)	415(25.5%)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	24.4(16.5%)	426(28.3%)
C _{max} (ng/mL)	10.4(15.2%)	44.4(15.2%)
t _{1/2} (h)	2.97±0.632	12.9±4.24
T _{max} (h)	0.500(0.500-1.00)	0.500(0.500-0.500)

CYP2B6 底物药物

体外研究表明先诺特韦对 CYP2B6 有诱导作用。目前无先诺特韦片 / 利托那韦片对 CYP2B6 诱导的临床研究结果，基于体外数据，合并使用通过 CYP2B6 途径代谢的药物，可能使此类药品的全身暴露量降低，从而降低其疗效。

已上市药物利托那韦的药物相互作用 利托那韦对多种细胞色素 P450 (CYP) 亚型均有高亲和力，并可能抑制氧化、抑制酶 CYP3A4 大于 CYP2D6。利托那韦与主要通过 CYP3A 代谢的药物合用时可能会导致其它药物的血浆浓度升高，从而可能增加或延长其治疗和不良影响。对于个别药品(如阿普唑仑)而言，利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用可能会随时间推移而减弱。利托那韦还具有对 P- 糖蛋白的高亲和力，并可能抑制该转运蛋白。利托那韦 (无论是否与其它蛋白酶抑制剂合用) 对 P- 糖蛋白的抑制作用可能随时间推移逐渐减弱。利托那韦可能诱导 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 介导的葡萄糖醛酸化和氧化，从而增强了一些通过这些途径代谢的药物的生物转化，并可能导致这类药物的全身暴露量减少，从而可能降低疗效或缩短疗效持续时间。

影响利托那韦水平的药物 本品与含有圣约翰草(贯叶连翘)的中草药制剂合用，其血清水平会降低。这是由于圣约翰草能够诱导药物的代谢酶。因此不得将利托那韦与含有圣约翰草(贯叶连翘)的中草药制剂合用，如果患者正在服用圣约翰草，应停止服用，如果可以，还应检查病毒水平。停止服用圣约翰草后利托那韦的水平可能会增加，可能需要调整其使用剂量。停止圣约翰草治疗后，其诱导作用可能还会持续至少两周(参见【禁忌】)。

利托那韦的血清水平还可能受到合用药物(如地拉韦定、依非韦仑、奈妥英和利福平)的影响。这些相互作用请参见以下药物相互作用的列表。
因使用利托那韦受到影响的药物 利托那韦和蛋白酶抑制剂、非蛋白酶抑制剂类抗反转录病毒药物和其它非抗反转录病毒药物的相互作用列于下表。

表 3 药物相互作用 - 利托那韦与蛋白酶抑制剂					
合用药物	合用药物剂量 (mg)	本品剂量 (mg)	评价的药物	AUC	C _{min}
安泼那韦	600 q12h	100 q12h	安泼那韦 [†]	↑ 64%	↑ 5 倍
	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加安泼那韦的血清水平。临床试验证实了安泼那韦 600mg(一日两次)和利托那韦 100mg(一日两次)合用安全有效。更多信息, 需参阅安泼那韦说明书。				
阿扎那韦	300 q24h	100 q24h	阿扎那韦 利扎那韦 [†]	↑ 86% ↑ 2 倍	↑ 11 倍 ↑ 3 ~ 7 倍
	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加阿扎那韦的血清水平。临床试验证实了在接受过治疗的患者中阿扎那韦 300mg(一日一次)和利托那韦 100mg(一日一次)合用安全有效。更多信息, 需参阅产品说明书。				
达芦那韦	600 单剂量	100 q12h	达芦那韦 [†]	↑ 14 倍	
	利托那韦通过抑制 CYP3A 而增加达芦那韦的血清水平。达芦那韦必须与利托那韦合用才能确保其疗效, 尚未研究过利托那韦剂量高于 100mg(一日两次)时与达芦那韦合用的情况。更多信息, 需参阅产品说明书。				
福沙那韦	700 q12h	100 q12h	安泼那韦	↑ 2.4 倍	↑ 11 倍
	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加安泼那韦(来自福沙那韦)的血清水平。福沙那韦必须与利托那韦合用才能确保其疗效。临床试验证实了在接受过治疗的患者中福沙那韦 700mg(一日两次)和利托那韦 100mg(一日两次)合用安全有效。尚未研究过利托那韦剂量高于 100mg(一日两次)时与福沙那韦合用的情况。更多信息, 需参阅产品说明书。				
那韦那韦	800 q12h	100 q12h	那韦那韦 [†] 利托那韦	↑ 178% ↑ 72%	ND ND
	400 q12h	400 q12h	那韦那韦 [†] 利托那韦	↔ ↔	↑ 4 倍 ↔
奈非那韦	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加那韦那韦的血清水平。关于有效性和安全性方面, 这种联合使用的适当剂量尚未确定。当利托那韦剂量超过 100mg(一日两次)时, 其介导的药代动力学增强作用疗效甚微。当联合使用利托那韦(100mg, 一日两次)与那韦那韦(800mg, 一日两次)时应谨慎, 因为可能增加肾结石的风险。				
	1250 q12h	100 q12h	奈非那韦 [†]	↑ 20-39%	ND
	750, 单剂量	500 q12h	奈非那韦 [†] 利托那韦	↑ 152% ↔	ND ↔
	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加奈非那韦的血清水平。关于有效性和安全性方面, 这种联合使用的适当剂量尚未确定。当利托那韦剂量超过 100mg(一日两次)时其介导的药代动力学增强作用疗效甚微。				
	1000 q12h	100 q12h	沙奎那韦 [†]	↑ 15 倍	↑ 5 倍
	400 q12h	400 q12h	沙奎那韦 [†] 利托那韦 [†]	↔ ↑ 17 倍	↔ ND
沙奎那韦	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加沙奎那韦的血清水平。沙奎那韦只应与利托那韦合用。利托那韦 100mg(一日两次)与沙奎那韦 1000mg(一日两次)合用时, 24 小时内沙奎那韦的全身暴露量类似于或超过沙奎那韦 1200mg 一日三次、不与利托那韦合用时的药物暴露量。				
	在一项研究利福平 600mg(一日一次)和沙奎那韦 1000mg、利托那韦 100mg(一日两次)三者联合应用于健康志愿者中的相互作用的临床研究中, 用药 1-5 天后出现了严重的肝细胞毒性, 转氨酶升高超过了正常上限的 20 倍。由于严重肝毒性的风险, 不得将沙奎那韦 / 利托那韦与利福平合用。更多信息, 需参阅沙奎那韦的产品说明书。				
替拉那韦	500 q12h	200 q12h	替拉那韦 [†] 利托那韦	↑ 11 倍 ↓ 40%	↑ 29 倍 ND
	利托那韦通过抑制 CYP3A 而增加替拉那韦的血清水平。替拉那韦必须与低剂量的利托那韦合用以确保其疗效。当利托那韦与替拉那韦合用时, 剂量不能低于 200mg(一日两次), 否则可能改变合用疗效。更多信息, 需参阅替拉那韦的产品说明书。				