

尺寸：525X195mm

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：Simnotrelvir Tablets/Ritonavir Tablets (co-packaged)
汉语拼音：Xiannuotewei Pian/Lituanawei Pian Zuhobaozhuang
【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- 氨基 -2-(S)-2- 氧代 -3- 吡咯烷基) 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- 杂螺螺 [4.4] 壬烷 -8- 甲酸酯
化学结构式：
分子量：549.63
辅料：微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲纤维素钠、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、二氧化硅、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 [(OS)-α-(1S,3S)-1- 羧基 -3-(2S)-2-[3-(2- 丙基 -4- 噻唑) 甲基]-3- 甲基脲]-3- 甲基丁基酰胺]-4- 苯基丁烷] 苯乙基] 氨基甲酸酯
化学结构式：

分子式：C₂₆H₄₀F₃N₃O₅
分子量：720.94
辅料：共轭胆甾醇、胶态二氧化硅、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、二氧化硅、二氧化钛)。

【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症 (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毒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，空腹给药，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(伴有肝功能不全的老年患者，参见肝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：** 在有症状的轻中度 COVID-19 成人受试者中进行的 multicenter、随机、双盲、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	血肌酐浓度酶升高、血小小板计数降低
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：包括研究报告中高甘油三酯血症 (2.6%)、血甘油三酯升高 (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确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升高会导致严重和 / 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	阿呋唑啉	阿呋唑啉的血药浓度增高，可能导致严重的低血压 (参见【药物相互作用】)。
镇痛剂	哌替啶、哌罗昔康、丙氧芬	去甲哌替啶、哌罗昔康、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。在起始剂量及剂量调整阶段肿胀溶瘤综合征的风险增加 (参见【药物相互作用】)。
抗心律失常药	胺碘酮、辛替地尔、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁	胺碘酮、辛替地尔、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	利托那韦 (400mg，一日两次和更多次) 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】)。
抗真菌药	伏立康唑	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。
抗癫痫药	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】)。
	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】)。
抗精神药物 / 精神安定药	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。
	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、甲基麦角新碱	麦角衍生物血药浓度的增高会导致急性麦角毒性，包括血管痉挛和缺血。
	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肉的损伤风险。
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	氟拉地那非	氟拉地那非的血药浓度升高 (参见【注意事项】和【药物相互作用】)。
	氟拉卓酮、地西泮、舒乐安定、氟西汀、口服咪达唑仑和三唑仑	氟拉卓酮、地西泮、舒乐安定、氟西汀、口服咪达唑仑和二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、氯氯地平、非洛地平、拉西地平、尼索地平	贝尼地平、乐卡地平、氯氮地平、非洛地平、拉西地平、尼索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	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		
管理接受多种药物联用的高风险 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的性质和程度。对于某些患者，应考虑采用多学科方法 (例如，涉及医生和临床药理学专家) 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 代谢药物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 代谢的药物，均可可能升高经 CYP3A 代谢药物的血浆浓度。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利反应。

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会导致过度暴露，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、肝酶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含糖量低于 1 mmol (23 mg)，即基本上“无糖”。

对驾驶和操作机械能力的影响：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】 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物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 剂量化下可见胎仔胸椎椎体哑铃状异常率升高 (见【药理毒理】)。

大量妇女在妊娠期暴露于利托那韦，这表明与基于人群出生的缺陷监测系统中观察到的发生率相比，出生缺陷发生率没有增加。动物实验数据显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】 本品尚未在 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 (伴有肝功能不全的老年患者，参见【用法用量】中肝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。

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)

与 CYP3A4 抑制剂的伊曲康唑合用
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 C_{max}、AUC_{0-∞} 和 AUC_{0-∞} 的 C_{max}、AUC_{0-∞}、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 酶的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，抑制能力 CYP3A4 大于 CYP2D6。利托那韦主要通过 CYP3A 代谢的药物合用时可能会导致其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，非蛋白酶抑制剂类反转录病毒药物和其它非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 _{max}
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) 合用时安全有效。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 [†] 阿扎那韦 [†]	↑ 86% ↑ 2 倍	↑ 11 倍 ↑ 3 ~ 10 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，需参阅阿扎那韦说明书。				
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。				
那地那韦	800 q12h	100 q12h	那地那韦 [†] 利托那韦 [†] 那地那韦 [†] 利托那韦 [†]	↑ 178% ↑ 72% ↑ 4 倍 ↔	ND ND ↑ 4 倍 ↔
	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加那地那韦的血清水平。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) 与那地那韦 (800mg，一日两次) 时应谨慎，因为可能增加肾结石的风险。				
奈非那韦	1250 q12h 750，单剂量	100 q12h 500 q12h	奈非那韦 [†] 奈非那韦 [†] 利托那韦 [†]	↑ 20-39% ↑ 152% ↔	ND 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。				
沙奎那韦	1000 q12h 400 q12h	100 q12h 400 q12h	沙奎那韦 [†] 利托那韦 [†] 沙奎那韦 [†] 利托那韦 [†]	↑ 15 倍 ↔ ↑ 17 倍 ↔	↑ 5 倍 ND ND ↔
	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) 的患者中，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。				
沙奎那韦	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。				
	500 q12h	200 q12h	替拉那韦 [†] 利托那韦 [†]	↑ 11 倍 ↓ 40%	↑ 29 倍 ND
替拉那韦	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。				

	ND：未确定 1. 基于与单独使用阿扎那韦 400mg (一日一次) 的交叉研究比较 2. 基于与单独使用安泼那韦 1200mg (一日两次) 的交叉研究比较 3. 基于与单独使用那地那韦 800mg (一日三次) 的交叉研究比较 4. 基于与单独使用沙奎那韦 600mg (一日三次) 的交叉研究比较
--	---

表 4 药物相互作用 - 利托那韦与非蛋白酶抑制剂类反转录病毒药物					
合用药物	合用药物剂量 (mg)	本品剂量 (mg)	评价的药物	AUC	C _{max}
去羟肌苷	200 q12h	600 q12h 2h 后	去羟肌苷 [†] 利托那韦 [†]	↓ 13% ↔	↔

尺寸：525X195mm

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会增加,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				
利伐沙班	10, 单剂量	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
CYP3A 和 P-gp 的抑制作用会导致利伐沙班的血浆浓度增加并产生其产生药效学影响,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。				
抗惊厥药				
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和利托那韦时应建议密切监测疗效和不良反应。			
双丙戊酸钠, 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可能诱导 CYP2C9 介导的氧化作用和葡萄糖醛酸化,因此可能降低抗惊厥药的血浆浓度。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药浓度和疗效。苯妥英可能降低利托那韦的血清水平。			
抗抑郁药				
阿米替林, 氟西汀, 丙咪嗪, 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浓度。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	与利托那韦合用作用时阿司咪唑和特非那定的血药浓度可能增加,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影响 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药浓度。所增加的非索非那定水平可能因诱导作用的出现随时间推移而减弱。			
氯雷他定	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,从而增加氯雷他定的血浆浓度。联合使用氯雷他定和利托那韦时应建议密切监测疗效和不良反应。			
抗感染药				
夫西地酸	夫西地酸与利托那韦合用时二者的血药浓度均有可能增加,故禁忌合用(参见【禁忌】)。			
利福布汀	150, 一日	500 q12h	↑ 4倍	↑ 2.5倍
25-0- 去乙酰利福布汀代谢产物			↑ 38倍	↑ 16倍
由于利福布汀的 AUC 会大大增加,因此禁止以利托那韦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,利福布汀的剂量可能需要减少至 150mg(一周三次)以与指定蛋白酶抑制剂合用,具体详见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版的用药指南。				
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%
200 q12h			100 q12h	↓ 39%
				↓ 24%
伏立康唑	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药浓度。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,除非对患者的效益/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应建议密切监测血药浓度或疗效。			
阿托伐醌	未与利托那韦单用进行相互作用研究。在一项剂量量及剂量比例多剂量长期研究中,利托那韦的相互作用研究中,贝达喌啉的 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。因为具有贝达喌啉相关性的不良事件的风险,故应当避免联合用药。如果受益超过风险,则应当在谨慎的情况下进行贝达喌啉与利托那韦的合用治疗,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】),并参考贝达喌啉的产品特性概要)。			
贝达喌啉	500 q12h			200 q8h
			↑ 77%	↑ 131%
			↓ 100%	↓ 99%
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,克拉霉素的剂量不应超过 1 克/天,对于肾功能不全的患者,应当考虑对克拉霉素减量;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%。				

地依艾迪	未与利托那韦单用进行相互作用研究。在地依艾迪 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,地依艾迪代谢物 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艾迪与利托那韦,则建议在地依艾迪整个治疗期间,进行更频繁的 ECG 监测(参见【注意事项】,并参考地依艾迪产品特性概要)。			
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应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/甲氧氯嗪嘧啶	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/甲氧氯嗪嘧啶的剂量。				
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、氟利西酮	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、利培酮和氟利西酮的血药浓度。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】)。			
鲁拉西酮	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,鲁拉西酮的血药浓度可能会升高,故禁忌与鲁拉西酮合用(参见【禁忌】)。			
噻硫平	利托那韦会抑制 CYP3A,因此噻硫平的浓度可能会增加,利托那韦和噻硫平合用可能会增加与噻硫平有关的毒性,故禁忌两者合用(参见【禁忌】)。			
β₂-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、尼莫地平	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应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、乐卡地平、氯氯地平、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会抑制 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)。			
奥卡西平	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。不推荐本品与奥卡西平联合用药(参见【注意事项】并参考奥卡西平药品说明书)。			
麦角衍生物				
双氢麦角碱、麦角碱、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血药浓度,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/哌仑他韦	由于利托那韦对 P 糖蛋白、BCRP 和 OATP1B 的抑制作用,格卡瑞韦/哌仑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、瑞伐他汀	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药浓度可能显著增加。由于洛伐他汀和辛伐他汀血药浓度的增加可能导致患者易患肌肉(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 代谢的依赖性较低。尽管瑞伐他汀的清除不依赖 CYP3A,但有报道称瑞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是抗反转录病毒药物使用,阿托伐他汀和瑞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				
乙炔雌二醇	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药浓度,因此应考虑使用避孕工具或激素类避孕方法。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、依维莫司的血药浓度。联合使用这些药物与利托那韦时应建议密切监测疗效和不良反应。			
血脂调节剂				
Lomitapide	CYP3A4 抑制剂会增加 Lomitapide 的暴露量,强效抑制剂会导致暴露量增加约 27 倍。由于利托那韦能够抑制 CYP3A,所以预期会导致 Lomitapide 的血药浓度增加。禁止合并使用利托那韦和 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减退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肺动脉高压患者时,请参考他达拉非产品说明书处方信息。				
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				
氯拉卓酮、地西泮、艾司唑仑、咪唑安定、口服或注射用咪达唑仑	利托那韦在联合使用时可能会增加血浆中氯拉卓酮、地西泮、艾司唑仑和咪唑安定的浓度,故禁忌合用(参见【禁忌】)。咪达唑酮主要通过 CYP3A4 代谢,与利托那韦合用可能会大大增加这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的研究。依据其以 CYP3A4 抑制剂而著称,口服咪达唑酮在血液中的浓度显著增高,因此,利托那韦合用时应适当减量(参见【禁忌】)。关于口服咪达唑酮与口服咪唑安定联合使用时的数据有限。合用咪唑安定时的血清水平可能增加 3-4 倍。如果需要合用利托那韦与口服咪达唑酮,应该在重症监护室(ICU)或类似环境中进行,以确保能够进行密切的临床检测并发生严重呼吸抑制/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酮的药物剂量,尤其是咪达唑酮的给药次数超过一次时。			

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】)。				
唑吡啶	50, 单剂量口服	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
禁止唑吡啶与利托那韦合用,因为合用会增加代谢产物去甲唑吡啶的浓度,后者同时具有镇痛和兴奋中枢神经的作用。去甲唑吡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】)。				
去甲唑吡啶代谢物	1, 单剂量	200 q12h, 2 日	↑ 2.5 倍	↔
阿普唑仑	500 q12h, 10日	↓ 12%	↓ 16%	
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慎重。				
丁螺环酮	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂会抑制 CYP3A,因此预期会增加血浆中丁螺环酮的浓度。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。			
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期可能降低安非他酮的水平,因此作用被认为代表了与安非他酮代谢的诱导作用。然而,利托那韦在体外研究中被证实能够抑制 CYP2B6,因此不得超出安非他酮的推荐剂量。相对于利托那韦长期用药,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。			
英国群类药物	20µg qd	100 q12h	↑ ~350 倍	↑ ~25 倍
吸入用、注射用或鼻内给药剂内酰胺替卡松、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(上述研究中皮质醇血浆水平降低 86%);在依赖 CYP3A 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,除非治疗的益处超过过皮质类固醇全身反应的风险(参见【注意事项】)。合用时应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 CYP3A4 底物的其它糖皮质激素(如倍氯米松)。此外,糖皮质激素撤药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应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/或结束拉西呱治疗/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: 磺胺甲噁唑与甲氧氯嗪合用。				

已有报道称,当利托那韦与丙硫咪唑,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,因为利托那韦蛋白结合率较高,应当考虑药物相互作用,由于配伍药物蛋白结合置换,可能会增加临床和毒性反应。

【药物过量】本品若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。

【临床药理学】

作用机制 利诺韦特是一种 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 Mpro(也称为 3C- 样蛋白酶, 3CLpro)的拟肽类抑制剂,抑制 SARS-CoV-2 Mpro 使其无法加工多蛋白前体,从而阻止病毒复制。

利诺韦特抑制 CYP3A 介导的先诺特韦代谢,从而升高先诺特韦血液浓度。

药理学

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750mgBID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 健康受试者单次空腹口服先诺特韦片 0.750g 首次给药后 C_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-12h} 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, C_{max}、AUC_{0-∞} 的算数均值分别为 3565 ng/mL、30355 ng·h/mL、35515 ng·h/mL、30355 ng·h/mL,中位 t_{1/2} 为 3.0h,中位 T_{1/2} 为 2.0h(参见表 6);先诺特韦联用利托那韦片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_{0-12h} 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)	35515 (5663)	30354 (5578)
AUC _{0-12h} (h·ng/mL)	3773 (2111)	35515 (5663)	30354 (5578)
C _{max} (ng/mL)	1035 (562)	5365 (885)	5365 (885)
T _{1/2} (h)	3.10 (0.843)	4.14 (0.75)	4.14 (0.75)
T _{max} (h)	1.75 (1.00-3.00)	3.00 (0.50 - 6.00)	3.00 (0.50 - 6.00)

尺寸：525X195mm

先诺欣®

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：Simnoretelvir Tablets/Ritonavir Tablets (co-packaged)
汉语拼音：Xiannuotewei Pian/Lituonawei Pian Zuhebaozhuang
【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- 吡咯烷基) 乙基)-7-((S)-3, 3- 二甲基 -2-(2,2,2- 三氟乙酰氨基) 丁酰基)-1,4- 二硫杂 -7- 氮杂螺 [4.4] 壬烷 -8- 甲酰胺
化学结构式：
分子量：549.63

辅料：共聚维酮、乳糖一水合物、交联羧甲纤维素钠、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 [(aS)-α-[(1S,3S)-1- 羟基 -3-[(2S)-2-[3-[(2- 异丙基 -4- 噻唑) 甲基]-3- 甲基脲]-3- 甲基丁基酰胺]-4- 苯基丁烷] 苯乙基] 氨基甲酸酯
化学结构式：

分子式：C₃₅H₄₈N₆O₅S₂
分子量：720.94
辅料：共聚维酮、胶态二氧化硅、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、聚山梨酯、二氧化硅、二氧化钛)。

【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，空腹给药。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到所需的治疗效果。

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(伴有肝功能不全的老年患者，参见肝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	肌酸磷酸激酶升高、血小板计数降低
代谢及营养类疾病	血脂异常 ^b	高尿酸血症
胃肠系统疾病	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%)、血甘油三酯升高(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升高会导致严重和 / 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，即使最近停用了列在下表中的药物，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。 在起始剂量及剂量调整阶段肿瘤溶解综合征的风险增加(参见【药物相互作用】)。
抗心律失常药	胺碘酮, 苄普地尔, 决奈达隆, 恩卡尼, 氟卡尼, 普罗帕酮, 奎尼丁	胺碘酮, 苄普地尔, 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, 一日两次和更多次)和伏立康唑禁止合用, 因为会降低伏立康唑血药浓度, 并可能导致失效(参见【药物相互作用】)。
抗组胺药	阿斯咪唑, 特非那定	阿斯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(包括葡萄膜炎)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】。
抗精神病药 / 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。
	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, 甲基麦角新碱	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 (MTP) 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】。
	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, 地西泮, 舒乐安定, 氟西泮, 口服咪达唑仑和三唑仑	氯拉卓酸, 地西泮, 舒乐安定, 氟西泮, 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、氨氯地平、非洛地平、拉西地平、尼索地平	贝尼地平、乐卡地平、氨氯地平、非洛地平、拉西地平、尼索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的性质和程度。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专家)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会导致过度暴露,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。

肝脏毒性: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、肝酶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 先诺特韦片含糖。患有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖 - 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 尚无妊娠期间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。应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/ 天剂量下可见胎仔胸椎椎体哑铃状异常率升高(见【药理毒理】)。

大量妇女在妊娠期间暴露于利托那韦,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。动物实验数据显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】本品尚未在 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(伴有肝肾功能不全的老年患者,参见【用法用量】中肝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 CYP3A 诱导剂利福平合用

多次口服 CYP3A 诱导剂利福平胶囊 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,联合利福平胶囊给药时先诺特韦的 C_{max} 、 AUC_{0-12} 和 AUC_{0-24} 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。

具体药动学参数如下：

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 ₀₋₁₂ (h·ng/mL)	24043(24.8%)	4457(26.2%)
AUC ₀₋₂₄ (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)

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 C_{max} 、 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 和 AUC_{0-24} 的 C_{max} 、 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 和 AUC_{0-24} 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%)。

具体药动学参数如下：

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 ₀₋₁₂ (h·ng/mL)	36151(9.71%)	45144(18.7%)
AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)	32868(11.8%)	39143(19.3%)
AUC ₀₋₂₄ (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 酶的指针底物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 指针底物咪达唑仑合用

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-t} 及 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】)。

具体药动学参数如下：

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 _{last} (h·ng/mL)	23.4(15.6%)	415(25.5%)
AUC _∞ (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，可能使此类药物的全身暴露量降低，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，抑制能力 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反应。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。利托那韦可能诱发 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，如果可能，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，苯妥英和利福平)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 ²	↑ 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)合用时安全有效。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 阿扎那韦 ¹	↑ 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。				
茚地那韦	800 q12h	100 q12h	茚地那韦 ³	↑ 178%	ND
			利托那韦	↑ 72%	ND
	400 q12h	400 q12h	茚地那韦 ³	↔	↑ 4 倍
			利托那韦	↔	↔
利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加茚地那韦的血清水平。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)与茚地那韦(800mg，一日两次)时应当慎重，因为可能增加肾结石的风险。					
奈非那韦	1250 q12h 750, 单剂量	100 q12h 500 q12h	奈非那韦 奈非那韦 利托那韦	↑ 20-39% ↑ 152% ↔	ND 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。				
沙奎那韦	1000 q12h 400 q12h	100 q12h 400 q12h	沙奎那韦 ⁴ 利托那韦 沙奎那韦 ⁴ 利托那韦	↑ 15 倍 ↔ ↑ 17 倍 ↔	↑ 5 倍 ↔ ND ↔
	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。由于严重肝脏毒性的风险，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。				
	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。				

	ND: 未确定 1. 基于与单独使用阿扎那韦 400mg(一日一次)的交叉研究比较 2. 基于与单独使用安泼那韦 1200mg(一日两次)的交叉研究比较 3. 基于与单独使用昂地那韦 800mg(一日三次)的交叉研究比较 4. 基于与单独使用沙奎那韦 600mg(一日三次)的交叉研究比较
--	--

表 4 药物相互作用 - 利托那韦与非蛋白酶抑制剂类抗反转录药物					
合用药物	合用药物剂量(mg)	本品剂量(mg)	评价的药物	AUC	C _{min}
去羟肌苷	200 q12h	600 q12h 2h 后	去羟肌苷	↓ 13%	↔
	由于利托那韦推荐与食物同服 (本品利托那韦为空腹给药), 而去羟肌苷应当空腹服用, 所以二者的给药时间应当间隔 2.5 小时。不必改变剂量。				
地拉韦定	400 q8h	600 q12h	地拉韦定 ¹	↔	↔
			利托那韦	↑ 50%	↑ 75%
	与历史数据比较, 利托那韦并不影响地拉韦定的药代动力学特性。当与地拉韦定合用时, 可以考虑降低利托那韦的剂量。				
依非韦仑	600 q24h	500 q12h	依非韦仑	↑ 21%	
			利托那韦	↑ 17%	
	当利托那韦作为抗反转录病毒药物与依非韦仑合用时, 不良事件(如头晕, 恶心, 感觉异常)及实验室检查结果异常(肝酶升高)的发生频率增加。				
马拉韦罗	100 q12h	100 q12h	马拉韦罗	↑ 161%	↑ 28%
	利托那韦通过抑制 CYP3A 而增加马拉韦罗的血清水平。马拉韦罗可通过与利托那韦合用而增加马拉韦罗暴露量。更多信息, 参阅马拉韦罗的产品说明书。				
奈韦拉平	200 q12h	600 q12h	奈韦拉平	↔	↔
			利托那韦	↔	↔
	利托那韦与奈韦拉平合用时, 不会导致奈韦拉平或利托那韦的药代动力学出现具有临床相关性的改变。				
雷特格韦	400 单剂量	100 q12h	雷特格韦	↓ 16%	↓ 1%
	利托那韦与雷特格韦合用时, 会导致雷特格韦水平略微降低。不必改变剂量。				
齐多夫定	200 q8h	300 q6h	齐多夫定	↓ 25%	ND
	利托那韦可能诱导齐多夫定发生葡萄糖醛酸化, 导致齐多夫定水平略微降低。不必改变剂量。				
ND: 未确定 1. 基于平行组对照					

表 5 利托那韦对合用的非抗反转录病毒药物的影响				
合用药物	合用药物剂量 (mg)	本品剂量 (mg)	对合用药物 AUC 的影响	对合用药物 C _{max} 的影响
α1- 肾上腺素能受体拮抗剂				
阿味唑啉	与利托那韦合用可能增加阿味唑啉的血药浓度, 因此禁忌合用 (参见【禁忌】)。			
安非他明衍生物				
安非他明	利托那韦作为抗反转录病毒药物使用时, 可能抑制 CYP2D6, 因此预期会增加安非他明及其衍生物的血药浓度。当这类药物与以抗反转录药物剂量给药的利托那韦合用时, 应密切监测治疗效应和不良反应 (参见【注意事项】)。			
镇痛药				
丁丙诺啡	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
去甲基丁丙诺啡			↑ 33%	↑ 108%
葡萄糖苷代谢产物			↔	↔
在阿片类制剂耐受患者中, 丁丙诺啡及其活性代谢产物在血浆中浓度的升高不会引起具有临床显著意义的药理学改变。因此当两药合用时不需要调整丁丙诺啡或利托那韦的剂量。当利托那韦与另一蛋白酶抑制剂和丁丙诺啡合用时, 具体给药信息请参见所合用蛋白酶抑制剂的产品说明书。				
哌替啶, 吡罗昔康, 丙氧芬	利托那韦合用可能会增加哌替啶, 吡罗昔康和丙氧芬的血药浓度, 因此禁忌合用。			
芬太尼	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, 从而预期会增加芬太尼的血药浓度。芬太尼与利托那韦合用时, 应密切监测疗效和不良反应 (包括呼吸抑制)。			
美沙酮 ¹	5, 单剂量	500 q12h	↓ 36%	↓ 38%
由于利托那韦能够诱导葡萄糖醛酸化, 所以利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂与美沙酮合用时可能需要增加美沙酮的剂量。应当根据患者对美沙酮疗效的临床反应考虑调整剂量。				
吗啡	当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, 可能因为诱导葡萄糖醛酸化, 而降低吗啡的水平。			
抗心绞痛药				
雷诺嗉	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用, 预计雷诺嗉的浓度会升高。因此禁忌与雷诺嗉合用 (参见【禁忌】)。			
抗心律失常药				
胺碘酮, 苄普地尔, 恩卡尼, 氟卡尼, 普罗帕酮, 奎尼丁	利托那韦合用可能导致胺碘酮, 苄普地尔, 恩卡尼, 氟卡尼, 普罗帕酮, 奎尼丁的血药浓度增加, 所以禁忌合用。			
地高辛	0.5, 单剂量静脉	300 q12h, 3 日	↑ 86%	ND
	0.4, 单剂量口服	200 q12h, 13 日	↑ 22%	↔
这种相互作用可能是利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂对 P- 糖蛋白介导的地高辛外排作用进行调节的结果。在接受利托那韦治疗的患者中, 观察到随着诱导现象的出现, 地高辛水平的增加随时间的推移逐渐减弱。				
抗哮喘药				
茶碱 ¹	3mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
	由于利托那韦诱导 CYP1A2, 合用时可能需要增加茶碱的剂量。			
抗癌药				
阿法替尼	20 mg, 单次给药	200 q12h/1h 前	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, 单次给药	200 q12h/ 合并给药	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, 单次给药	200 q12h/6h 后	↑ 11%	↑ 5%
	由于乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 和利托那韦对 P-gp 的急性抑制作用, 可能会导致血清浓度增加。AUC 和 C _{max} 增加的程度取决于利托那韦给药的时间。本品与阿法替尼联合用药时应谨慎 (参见阿法替尼药品说明书)。应监测与阿法替尼相关的不良反应。			
Abemaciclib	由于利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用, 血清浓度可能增加。应当避免 Abemaciclib 与利托那韦合并用药。如果联合用药被认为不可避免, 有关剂量调整建议请参考阿贝西利药品说明书。应监测与阿贝西利相关的不良反应。			
阿帕他胺	阿帕他胺是一种中效至强效 CYP3A4 诱导剂, 这可能导致利托那韦的暴露量降低以及病毒学应答的潜在丧失。此外, 与利托那韦合用血清浓度可能增加, 可能导致严重不良事件的发生, 包括癫痫发作。不建议利托那韦与阿帕他胺合用。			
色瑞替尼	由于利托那韦对 CYP3A 和 P-gp 的抑制作用, 血清浓度可能增加。本品与色瑞替尼联合用药时应谨慎。有关剂量调整建议请参考色瑞替尼药品说明书。应监测与色瑞替尼相关的不良反应。			
达沙替尼, 尼洛替尼, 长春新碱, 长春碱	与利托那韦合用血清浓度可能有所增加, 可能导致不良反应的发生率增加。			

尺寸：525X195mm

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。			
Fostamatinib	Fostamatinib 与利托那韦合用可能使 Fostamatinib 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 Fostamatinib 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会增加。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征的风险增加(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				
利伐沙班	10, 单剂量	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	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产生药效学影响,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。			
抗惊厥药				
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和利托那韦时建议密切监测疗效和不良反应。			
双丙戊酸钠, 拉莫三唑, 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, 因此可能降低抗惊厥药的血浆浓度。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药浓度和疗效。苯妥英可能降低利托那韦的血清水平。			
抗抑郁药				
阿米替林, 氟西汀, 丙咪唑, 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, 丙咪唑, 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。			
镇痛药				
秋水仙碱	与利托那韦合用会增加秋水仙碱的浓度。 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	与利托那韦合用时阿司咪唑和特非那定的血药浓度可能增加, 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影响 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药浓度。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。			
氯雷他定	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, 从而增加氯雷他定的血浆浓度。联合使用氯雷他定和利托那韦时建议密切监测疗效和不良反应。			
抗感染药				
夫西地酸	夫西地酸与利托那韦合用时二者的血药浓度均有可能增加, 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
利福平	由于利福布汀的 AUC 会大大增加, 因此禁止以利托那韦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, 利福布汀的剂量可能需要减量至 150mg (一周三次) 以便与指定蛋白酶抑制剂合用。具体建议需参阅所合用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式的用药指南。			
	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%
伏立康唑	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药浓度。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, 除非对患者的效益 / 风险评估支持伏立康唑的使用。			
阿托伐醌	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清浓度或疗效。			
贝达喌啉	未与利托那韦单用进行相互作用研究。在一项单剂量贝达喌啉和多剂量洛匹那韦 / 利托那韦的相互作用研究中, 贝达喌啉的 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。因为具有贝达喌啉相关性不良事件的风险, 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贝达喌啉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】, 并参考贝达喌啉的产品特性概要)。			
	500 q12h	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
克拉霉素 14- 羟克拉霉素 代谢产物			↓ 100%	↓ 99%
	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, 克拉霉素的剂量不应超过 1 克 / 天。对于肾功能不全的患者, 应考虑对克拉霉素减量: 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%。			

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。			
磺胺甲异噁唑/甲氧苄氨嘧啶 ^a	800/160，单剂量	500 q12h	↓ 20%/↑ 20%	↔
与利托那韦合用时不必调整磺胺甲异噁唑 / 甲氧苄氨嘧啶的剂量。				
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，硫利达嗪	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，利培酮和硫利达嗪的血药浓度。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】）。			
鲁拉西酮	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用，预计鲁拉西酮的浓度可能会升高，故禁忌与鲁拉西酮合并用药（参见【禁忌】）。			
喹硫平	利托那韦会抑制 CYP3A，因此喹硫平的浓度可能会增加。利托那韦和喹硫平合用可能会增加与喹硫平有关的毒性，故禁忌两者合用参见【禁忌】。			
β ₂ 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，尼莫地平，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使用时能抑制 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，乐卡地平，氨氯地平，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）。			
利奥西呱	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。不推荐本品与利奥西呱合并用药（参见【注意事项】并参考利奥西呱药品说明书）。			
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/哌仑他韦	由于利托那韦对 P 糖蛋白、BCRP 和 OATP1B 的抑制作用，格卡瑞韦 / 哌仑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，瑞舒伐他汀，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药浓度可能显著增加。由于洛伐他汀和辛伐他汀血药浓度的增加可能导致患者易患肌病（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是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				
乙炔雌二醇	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药浓度，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、依维莫司的血药浓度。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 抑制剂会增加 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 的血药浓度增加。禁止合并使用利托那韦和 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肺动脉高压患者时，请参考他达拉非产品说明书或处方信息。				
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				
氯拉卓酸，地西洋，艾司唑仑，氟西洋，口服或注射用咪达唑仑	利托那韦在联合使用时可能会增加血浆中氯拉卓酸、地西洋、艾司唑仑和氟西洋的浓度，故禁忌合用（参见【禁忌】）。咪达唑仑主要通过 CYP3A4 代谢，与利托那韦合用时可能大大增加这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药物相互作用的研究。依据其它 CYP3A4 抑制剂的数据，口服时咪达唑仑在血浆中的浓度显著增高。因此，利托那韦不应与口服咪达唑仑合用，而且利托那韦与非口服咪达唑仑合用时也应当慎重（参见【禁忌】）。关于非口服咪达唑仑与其它蛋白酶抑制剂合用的数据表明，合用时咪达唑仑的血浆水平可能增加 3-4 倍。如果需要合用利托那韦与非口服咪达唑仑，应该在重症监护室（ICU）或相似环境中进行，以确保能够进行密切的临床监测并在发生呼吸抑制和 / 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，尤其是咪达唑仑的给药次数超过一次时。			

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%
			↑47%	↑87%
去甲哌替啶代谢物	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】)。			
	1, 单剂量	200 q12h, 2 日	↑2.5 倍	↔
阿普唑仑		500 q12h, 10 日	↓12%	↓16%
	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。			
丁螺环酮	利托那韦作为抗反转录病毒药物或药代动力学增强剂会抑制 CYP3A,因此预期会增加血浆中丁螺环酮的浓度。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。			
催眠药				
唑吡坦	5	200, 4次	↑28%	↑22%
	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				
安非他酮	150mg	100mg q12h	↓22%	↓21%
	150mg	600mg q12h	↓66%	↓62%
	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被证实能够抑制 CYP2B6,因此不得超过安非他酮的推荐剂量。相对于利托那韦长期用药,短期低剂量利托那韦(200mg, 一日两次,服用两日)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				
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	20μg qd	100 q12h	↑~350 倍	↑~25 倍
	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(上述研究中皮质醇血浆水平降低 86%);在依赖 CYP3A 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,除非治疗的可能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 CYP3A4 底物的其它糖皮质激素(如倍氯米松)。此外,糖皮质激素撤药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: 磺胺甲基异噻唑与甲氧苄氨嘧啶合用。			

已有报道称,当利托那韦与丙吡胺,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,可能会增加治疗和毒性反应。

【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。

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药浓度。

药效学

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750mgBID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_{0-12h}、AUC_∞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_{max} 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 C_{max}、AUC_{0-12h}、AUC_∞的算数均值分别为 5365 ng/mL、30354 ng·h/mL、35515 ng·h/mL,半衰期 T_{1/2} 约为 4.1h,中位 T_{max} 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_{0-12h} 和 AUC_∞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 _∞ (h·ng/mL)	4073 (2138)	35515 (5663)	
AUC _{0-12h} (h·ng/mL)	3773 (2111)	30354 (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 天给药前达到稳态,第 6 天较第 1 天 C_{max}、AUC_∞ 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 (空腹) (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 _∞ (h·ng/mL)	32383(26.2%)	45957(20.9%)	46810(14.9%)

AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	32159(26.5%)	45736(21.0%)	46598(14.8%)
C _{max} (ng/mL)	4954(19.2%)	8485(16.9%)	8845(18.1%)
t _{1/2} (h)	4.57±1.29	3.00±0.386	2.86±0.291
T _{max} (h)	2.00 (0.500~4.00)	3.00 (1.00~4.00)	2.00 (1.00~4.00)

表中数据为算术平均值(%CV),其中T_{max}为中位数(范围),t_{1/2}为算术平均值±SD。
分布 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,先诺特韦的表现分布容积约为 138L。先诺特韦与人的平均血浆蛋白结合率约为 72.5%。先诺特韦在人身血中的全血血浆分配没有明显浓度依赖性,在红细胞和血浆中接近均等分布。

单次服用 600mg 后利托那韦的表现分布容积(V_d/F)约为 20-40 升。利托那韦在人身血浆中的蛋白结合率约为 98% ~ 99%。

代谢 体外研究表明,先诺特韦是 P-gp、CYP3A 的底物,不是 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 的底物。先诺特韦主要由 CYP3A 酶代谢。

在临床相关浓度下,先诺特韦对 CYP3A4/5 存在时间依赖性抑制,对其他主要的 CYP450 酶(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6)未表现出明显的抑制作用。先诺特韦对 CYP1A2 无诱导作用;1.0 μM 的先诺特韦对 CYP2B6 和 CYP3A4 无诱导作用,10.0~100 μM 的先诺特韦对 CYP2B6 和 CYP3A4 有一定的诱导作用。

先诺特韦对 OATP1B1、OATP1B3 和 OAT3 存在较弱抑制,对 P-gp、BCRP、OAT1、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 基本无抑制作用。

利托那韦对 CYP3A 具有抑制作用,对 CYP2D6 的抑制作用弱于 CYP3A。利托那韦主要是 CYP3A 的底物,同时也是 CYP2D6 的底物,CYP2D6 参与了异丙喹氧化代谢物(M-2)的形成。

利托那韦与先诺特韦联用时,能够抑制先诺特韦的代谢。先诺特韦在血浆中主要以原型存在,没有高比例代谢产物(大于 1%)。先诺特韦在尿液中以原型药物为主,代谢产物的含量均较低。粪便中以原型药物和酰胺水解代谢物、氨基氧化(或内酰胺氧化开环)代谢物为主,其余代谢产物的含量均较低。

排泄 与利托那韦联用时,先诺特韦主要以原型经尿液排泄。健康受试者单次口服先诺特韦片 / 利托那韦片 0.750g/0.1g 后,先诺特韦相关物质的累积排泄率为 92.1%,其中尿液中回收 55.4%,粪便中回收 36.7%。

使用 ¹⁴C 放射性同位素标记的利托那韦人体研究显示利托那韦主要经肝胆系统清除。粪便中可回收大约 86% 的放射性同位素标记物,包括部分未被吸收的利托那韦。

特殊人群

年龄、体重、性别 尚未考察体重、性别对先诺特韦 / 利托那韦药代动力学的影响。

群体药动学分析结果显示,年龄、性别、体重对先诺特韦的药代动力学参数均无临床显著性影响。

在健康老年人受试者中开展的临床药代动力学研究(SIM0417-108)中,单次空腹口服先诺特韦 / 利托那韦 0.750g/0.1g 后,与 I 期临床研究(B02B11101-101 研究)中健康成年人受试者相比,健康老年人受试者的血浆中先诺特韦的暴露(AUC_{0-∞}、C_{max})与健康成年受试者的暴露相当。

儿科人群 尚未在 18 岁以下患者中开展临床研究。

肾功能不全患者 尚未在重度肾功能不全受试者中开展临床研究。在轻度、中度肾功能不全受试者中,先诺特韦的暴露量随着肾功能不全严重程度的增加而增加。

单次空腹口服先诺特韦 / 利托那韦 0.6g/0.1g 后,与正常肾功能受试者相比,轻度肾功能不全(eGFR ≥ 60 至 <90 mL/min)受试者的 AUC_{0-∞} 增加约 14.1%,C_{max} 降低约 2.2%。单次空腹口服先诺特韦 / 利托那韦 0.375g/0.1g 后,与正常肾功能受试者相比,中度肾功能不全(eGFR ≥ 30 至 <60 mL/min)受试者的 AUC_{0-∞} 增加约 123.1%,C_{max} 增加约 61.9%。先诺特韦的血浆蛋白结合率在轻度、中度肾功能不全受试者中与正常肾功能受试者的相当。

表 8 轻度肾功能不全和正常肾功能状态下先诺特韦药代动力学参数

参 数	正常肾功能 (N=6)	轻度肾功能不全 (N=6)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	28046(12.9%)	32065 (36.1%)
AUC _{0-τ} (h·ng/mL)	27976 (13.0%)	31917 (36.4%)
C _{max} (ng/mL)	4518(18.5%)	4419(45.1%)
t _{1/2} (h)	4.72±0.94	4.43±1.22
T _{max} (h)	1.00(1.00~4.00)	1.75(1.00~4.00)

T_{max} 为中位数(范围),t_{1/2} 为算术平均值±SD,表中其余数据为几何平均值(%CV)

表 9 中度肾功能不全和正常肾功能状态下先诺特韦药代动力学参数

参 数	正常肾功能 (N=6)	中度肾功能不全 (N=6)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	17639(26.8%)	39105 (22.9%)
AUC _{0-τ} (h·ng/mL)	17479(27.2%)	38999 (23.0%)
C _{max} (ng/mL)	2977(28.8%)	4820(18.8%)
t _{1/2} (h)	3.90±0.602	4.26±0.679
T _{max} (h)	1.50(0.50~2.00)	2.24(1.50~3.97)

T_{max} 为中位数(范围),t_{1/2} 为算术平均值±SD,其余表中数据为几何平均值(%CV)

肝功能不全患者

尚未在重度肝功能不全受试者中开展临床研究。

单次空腹口服先诺特韦 / 利托那韦 0.750g/0.1g 后,与正常肝功能受试者相比,中度肝功能不全(Child Pugh B 级)受试者先诺特韦的血浆蛋白结合率降低约 9.1%,经血浆蛋白结合率校正后,先诺特韦的游离暴露量 AUC_{0-∞} 升高约 3.3%,C_{max} 降低约 14.3%。

表 10 中度肝功能不全和正常肝功能状态下先诺特韦药代动力学参数

参 数	正常肝功能(N=6)		中度肝功能不全(N=6)	
	血浆总暴露	血浆游离暴露	血浆总暴露	血浆游离暴露
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	31687 (27.8%)	11815(25.6%)	26648 (25.5%)	12207(39.9%)
AUC _{0-τ} (h·ng/mL)	31611 (27.9%)	11843(25.6%)	26554 (25.5%)	12251(39.9%)
C _{max} (ng/mL)	5374(22.8%)	2009(22.5%)	3744(24.1%)	1721 (40.4%)
t _{1/2} (h)	5.01±1.61		3.56±0.495	
T _{max} (h)	2.00(1.50~3.00)		1.75(0.50~4.00)	

T_{max} 为中位数(范围),t_{1/2} 为算术平均值±SD,其余表中数据为几何平均值(%CV)

【临床试验】

在中国进行的一项评价本品有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床试验(SIM0417-301),该试验纳入有症状的轻中度新型冠状病毒感染(COVID-19)患者、年龄≥18 岁、SARS-CoV-2 首次感染≤5 天且 COVID-19 症状发作≤3 天的受试者,排除了接受抗 SARS-CoV-2 病毒药物治疗、单克隆抗体或恢复期 COVID-19 血浆治疗的受试者。

试验组使用先诺特韦片剂 0.75g 和利托那韦片剂 0.1g,每 12 小时一次口服给药,连续服用 5 天。主要研究终点为从首次给药至 11 种目标 COVID-19 症状首次持续恢复的时间,持续恢复定义为受试者的 11 种目标 COVID-19 症状评分均为 0 且持续 2 天。次要终点包括病毒学指标等。

基于改良意向性分析集(mITT)[全分析集(FAS)中,经 RT-PCR 检测确认基线 SARS-CoV-2 核酸阳性,基线流感病毒抗原阴性(如需筛查流感),且具有基线症状和至少 1 次基线后至第 29 天访视的受试者],对主要疗效指标进行分析,1106 例受试者进入 mITT 集(本品 554 例,安慰剂 552 例)。

共有 1208 例受试者进行了随机分组,分配至本品(603 例)或安慰剂(605 例)治疗,1139 例受试者接受至少一次给药并纳入 FAS 集,其中试验组 573 例,对照组 566 例。两组人口学特征分别为:平均年龄(本品 37.6 岁,安慰剂 37.4 岁)、平均体重指数(本品 23.62 kg/m²,安慰剂 23.46kg/m²)、男女例数(本品:333 例和 240 例,安慰剂:340 例和 226 例)。本品与安慰剂组的基线分别有 559 例(97.6%)和 557 例(98.4%)受试者既往接种 SARS-CoV-2 疫苗,本品和安慰剂组分别有 302 例(52.8%)和 307 例(54.2%)受试者伴有高风险因素。平均(标准差)基线病毒载量为:本品 6.32 log₁₀ 拷贝/mL 和安慰剂 6.38log₁₀ 拷贝/mL。

研究结果显示, 在 mITT 人群中, 试验药和对照药的 11 种目标症状首次达到持续恢复中位时间及 95% CI 分别为 180.43 (167.88, 201.78) 和 215.68 (202.83, 228.00) 小时, 使用 Peto-Prentice's 检验计算的两组 11 种 COVID-19 目标症状持续恢复的时间差异的 P 值为 0.010。在 mITT 的高风险人群亚组中 11 种目标 COVID-19 相关症状首次达到持续恢复的中位时间分别 147.35 小时和 204.27 小时, 在 mITT 的非高风险人群亚组中 11 种目标 COVID-19 相关症状首次达到持续恢复的中位时间分别 214.55 小时和 228.00 小时。

病毒学载量在第五天两组间差异达到最大, 试验组和安慰剂组分别为 2.83log₁₀ 拷贝/mL 和 4.26log₁₀ 拷贝/mL, 两组病毒学载量自基线变化值差异为 -1.42log₁₀ 拷贝/mL, 试验组大于安慰剂组。中位核酸转阴时间分别为本品 138.83 小时和安慰剂 191.25 小时。

【药理毒理】
药理作用

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。

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药浓度。
抗病毒活性 在 Vero E6 细胞(一种高表达外排转运体 p-糖蛋白的非洲绿猴肾细胞)中, 先诺特韦联合 p-糖蛋白抑制剂 CP-100356 对 SARS-CoV-2 野生株(WIV04)、德尔塔株(B.1.617.2)、奥密克戎株(B.1.1.529)具有相似的抗病毒活性, 半数抑制浓度(IC₅₀)均小于 100nM; 对七种奥密克戎亚型变异株(JN.1、EG.5、XBB.1.16.1、XBB.1.5、BA.4、BA.5、CH.1.1)具有相似的抗病毒活性, 半数抑制浓度(IC₅₀)为 65~208nM。

耐药性 临床研究中未观察到 SARS-CoV-2 对先诺特韦给药相关的耐药突变。在人冠状病毒 OC43 的体外耐药性研究中, OC43 在细胞培养物传代 12 次后, 观察到一定耐药表型。体外酶学水平研究显示, 先诺特韦对 Mpro 蛋白酶 T211+S144A、Y54A、F140A、E166V、H172Y 和 A260V 的 6 种耐药突变均具有抑制活性。

毒理研究

遗传毒性 先诺特韦的 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验结果均为阴性。

利托那韦的 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性 先诺特韦 在大鼠生育力和早期胚胎发育研究中, 雄性大鼠自交配前 4 周起至交配成功、雌性大鼠自交配前 2 周至妊娠第 6 天, 每天一次经口给予先诺特韦, 在最高至 1000 mg/kg/天剂量 [雄性和雌性系统暴露量(AUC_{0-∞})分别约相当于先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量(0.75 g/0.1g, 每日两次)下的 2 倍和 3 倍] 时, 未见先诺特韦对生育力、生殖能力和早期胚胎发育的影响。

妊娠大鼠和妊娠兔分别于器官发生期(大鼠: 妊娠第 6~17 天; 兔: 妊娠第 6~19 天)经口给予先诺特韦, 以评估对胚胎-胎仔发育的影响。大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 300 和 1000 mg/kg/天剂量下可见胎仔胸椎椎体哑铃状异常率升高, 未见其他对胚胎-胎仔发育的明显影响, 对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 100 mg/kg/天(AUC_{0-∞} 约相当于先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 0.7 倍)。兔胚胎-胎仔发育毒性试验中, 在最高至 500 mg/kg/天剂量(AUC_{0-∞} 约相当于先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 6 倍)下, 未见明显母体毒性和对兔胚胎-胎仔发育的影响。先诺特韦可透过胎盘屏障。

在大鼠围产期毒性试验中, 妊娠大鼠自妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天, 每日一次经口给予先诺特韦, 在最高至 1000 mg/kg/天剂量(AUC_{0-∞} 约相当于先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 2 倍)时, 未见先诺特韦对妊娠/哺乳母体和子代生长发育的影响。先诺特韦可通过乳汁分泌。

利托那韦 利托那韦在雄性 125 mg/kg 和雌性 75 mg/kg 最高剂量下对大鼠生育力未见影响(以体表面积计, 约为先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 6 倍和 4 倍)。

妊娠大鼠(15、35 和 75 mg/kg/天)和妊娠兔(25、50 和 110 mg/kg/天)分别于器官发生期(大鼠: 妊娠第 6~17 天; 兔: 妊娠第 6~19 天)经口给予利托那韦。在大鼠母体毒性剂量 75 mg/kg(以体表面积计, 约为先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 4 倍)下, 可见早期重吸收、骨化延迟、发育异常和隐睾的发生率略有增加, 以及胎仔体重下降。在兔母体毒性剂量 110 mg/kg(以体表面积计, 约为先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 11 倍)下, 可见重吸收、窝仔数减少和胎仔体重下降。

在围产期毒性试验中, 大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天给予利托那韦 15、35 和 60 mg/kg/天(以体表面积计, 60 mg/kg 约为先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 3 倍), 未见发育毒性。

致癌性
先诺特韦尚未开展致癌性研究。

在小鼠和大鼠中进行了利托那韦的致癌性研究。在小鼠中, 剂量为 50、100 和 200 mg/kg/天时, 雄性动物肝脏中腺瘤以及合并腺瘤和癌的发生率呈剂量依赖性增加, 雌性动物中未见致癌性, 高剂量约为先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 5 倍(以体表面积计)。在以 7、15 和 30 mg/kg/天的剂量给药的大鼠中, 未见致癌性, 高剂量约为先诺特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 1 倍(以体表面积计)。

其他毒性

利托那韦 利托那韦重复给药毒性研究发现的靶器官为肝脏、视网膜、甲状腺和肾脏。肝脏变化涉及肝细胞、胆汁和吞噬细胞, 并伴随肝酶升高。在利托那韦的所有啮齿类动物研究中均可见视网膜色素上皮增生和视网膜变性, 但在犬中未见这些病变。超微结构证据显示, 这些视网膜改变可能继发于磷脂沉积症。但在临床试验中未见利托那韦引起眼部改变的证据。停用利托那韦后, 所有甲状腺变化均可恢复。在临床试验中未见甲状腺功能检查发生有临床意义的变化。在大鼠中观察到肾脏改变, 包括肾小管变性、慢性炎症和蛋白尿, 被认为属于种属特异性自发性疾病。在临床试验中未见有临床意义的肾脏异常。

【贮藏】密封, 不超过 30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔包装, 每板含先诺特韦片(粉红色)4 片和利托那韦片(白色)2 片, 5 板/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】YBH01232023

【批准文号】国药准字 H20230001

【上市许可持有人】

名称: 海南先声药业有限公司

注册地址: 海南省海口市秀英区药谷三路 2 号

邮政编码: 570311

电话号码: 0898-66814532

客户服务热线: 400-8877552(手机、固定电话均可拨打, 按市话收费。)

传真号码: 0898-66814239

网 址: www.simcere.com

【生产企业】

先诺特韦片/利托那韦片组合包装

企业名称: 先声药业有限公司

生产地址: 江苏省南京江北新区华康路 99 号

电话号码: 025-58286999

传真号码: 025-58285555

企业名称: 海南先声药业有限公司

生产地址: 海南省海口市秀英区药谷三路 2 号

电话号码: 0898-66814532

传真号码: 0898-66814239

企业名称: 海南先声药业有限公司

生产地址: 海南省海口市秀英区药谷三路 2 号

电话号码: 0898-66814532

传真号码: 0898-66814239

企业名称: 广州玻思福控释药业有限公司

生产地址: 广州市黄埔区瑞祥路 228 号

电话号码: 020-22017907

传真号码: 020-22017917

企业名称: 海南先声药业有限公司

生产地址: 海南省海口市秀英区药谷三路 2 号

电话号码: 0898-66814532

传真号码: 0898-66814239