核准日期：2022 年 02 月 11 日
修改日期：2022 年 03 月 29 日；2022 年 11 月 18 日；2023 年 07 月 13 日；2023 年 07 月 14 日；2024 年 03 月 14 日；2024 年 03 月 19 日；2024 年 08 月 21 日；2024 年 09 月 04 日；2024 年 12 月 18 日；2025 年 03 月 06 日；2025 年 03 月 31 日；2025 年 07 月 01 日；2025 年 09 月 02 日；2026 年 04 月 13 日；2026 年 06 月 04 日

奈玛特韦片/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：奈玛特韦片/利托那韦片组合包装

商品名称：瑞派乐®/PAXLOVID®

英文名称：Nirmatrelvir Tablets/Ritonavir Tablets（co-packaged）

汉语拼音：Naimatewei Pian/Lituonawei Pian Zuhebaozhuang

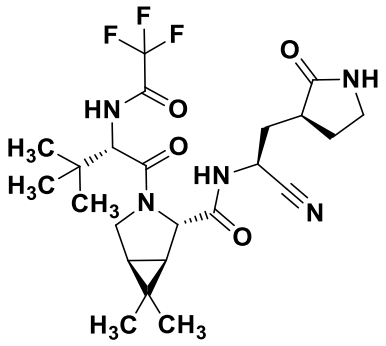
【成份】

本品为奈玛特韦片和利托那韦片组合包装。

奈玛特韦片主要成份为奈玛特韦。

化学名称：（1*R*，2*S*，5*S*）-*N*-（（1*S*）-1-氰基-2-（（3*S*）-2-氧代吡咯烷-3-基]乙基）-3-（（2*S*）-3，3-二甲基-2-（2，2，2-三氟乙酰胺基）丁酰基）-6，6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺

化学结构式：



分子式：C23H32F3N5O4

分子量：499.54

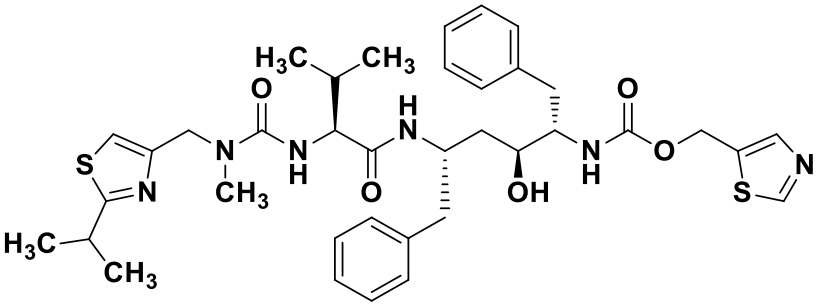
辅料：微晶纤维素，乳糖，交联羧甲纤维素钠，胶态二氧化硅，硬脂富马酸钠，粉色欧巴代（05B140011）

利托那韦片主要成份为利托那韦。

化学名称：噻唑-5-基甲基[（1*S*，2*R*，4*S*）-1-苄基-2-羟基-4-[[（2*S*）-3-甲基-2-[[甲

基[[2-（1-甲基乙基）噻唑-4-基]甲基]氨基甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-5-苯基戊基]氨基甲酸酯

化学结构式：



分子式：C37H48N6O5S2

分子量：720.95

辅料：共聚维酮，月桂山梨坦，无水磷酸氢钙，胶态二氧化硅，硬脂富马酸钠，白色欧巴代（20C58634）

【性状】

奈玛特韦片：粉色椭圆形薄膜衣片，一面凹刻 PFE 字样，另一面凹刻 3CL 字样，除去包衣后显白色或类白色

利托那韦片：白色或类白色薄膜衣片，一面凹刻 H 字样，另一面凹刻 R9 字样，除去包衣后显白色或类白色

【适应症】

用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒感染（COVID-19）患者。

如伴有以下至少一种疾病或条件，则认为具有进展为重症 COVID-19 的高风险因素：

高龄（如：≥60 岁）

肥胖或超重（如：体重指数[BMI]＞25 kg/m^2）

目前吸烟者

慢性肾脏疾病

糖尿病

免疫抑制性疾病或免疫抑制治疗

心血管疾病（包括先天性心脏病）或高血压

慢性肺病（如：慢性阻塞性肺病、哮喘[中度至重度]、间质性肺疾病、囊性纤维化和肺

动脉高压）

镰状细胞病

神经发育性疾病（例如：脑性麻痹、唐氏综合征）或导致医学复杂性的其他病症（如：遗传或代谢综合征和重度先天性异常）

活动性癌症

需要相关医疗性支持（与COVID-19无关）（如：气管切开术、胃造瘘术或正压通气等）

本品的批准使用不仅限于上述医学状况或因素，其他医学状况或因素（如：人种或种族）也可能使个体患者处于进展为重症 COVID-19 的高风险，应权衡个体患者的获益与风险。

【规格】

奈玛特韦片 150mg/利托那韦片 100mg

【用法用量】

口服。本品可与食物同服，也可不与食物同服（见【临床药理】）。片剂需整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。

本品为奈玛特韦片与利托那韦片的组合包装。奈玛特韦必须与利托那韦同服。如不与利托那韦同服，奈玛特韦的血浆药物浓度水平可能不足以达到所需的治疗效果。

剂量

推荐剂量为奈玛特韦 300 mg（150 mg×2 片）联用利托那韦 100 mg（100 mg×1 片），每 12 小时一次口服给药，连续服用 5 天。在 COVID-19 确诊以及出现症状后 5 天内尽快服用本品。如果患者在开始本品治疗后因重症或危重 COVID-19 需要住院，也建议完成 5 天的治疗。

如果患者漏服一剂本品但未超过通常服药时间的 8 小时，则应尽快补服并按照正常的给药方案继续用药。如果患者漏服且超过 8 小时，患者不应补服漏服的剂量，而应按照规定的时间服用下一剂量。请勿为弥补漏服的剂量而服用双倍剂量。

特殊人群

肾功能不全

轻度肾功能不全患者[估计肾小球滤过率(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，或重度肾功能不全患者[eGFR<30 mL/min，包括接受血液透析的终末期肾病（ESRD）患者]，应按表 1 所示降低剂量，避免用药过量。应在每天大约同一时间服药，持续 5 天。在重度肾功能不全患者接受血液透析的当天，应在血液透析后服药（见【临床药理】）。

表 1：肾功能不全患者的推荐剂量和给药方案

肾功能	**给药日**	**剂量和给药频率**
中度肾功能不全（eGFR ≥ 30 至 < 60 mL/min）	第 1-5 天	150 mg 奈玛特韦（1 片 150 mg 片剂）与 100 mg 利托那韦（1 片 100 mg 片剂），**每 12 小时一次**
重度肾功能不全（eGFR < 30 mL/min），包括需要血液透析的患者	第 1 天	300 mg 奈玛特韦（2 片 150 mg 片剂）与 100 mg 利托那韦（1 片 100 mg 片剂），**一次**
	第 2-5 天	150 mg 奈玛特韦（1 片 150 mg 片剂）与 100 mg 利托那韦（1 片 100 mg 片剂），**每日一次**

缩略词：eGFR = 估计肾小球滤过率。

重度肾功能损害患者的特别注意事项

医务工作者应特别注意重度肾功能损害患者的剂量说明，并提醒患者，提供的每日剂量包装所含的奈玛特韦片和利托那韦片比重度肾功能损害患者所需准确剂量更多。

因此，应提醒重度肾损害患者，第1天应服用2片奈玛特韦和1片利托那韦片，第2至5天应每日一次服用1片奈玛特韦和1片利托那韦片。

中度肾功能损害患者的特别注意事项

医务工作者应特别注意中度肾功能损害患者的剂量说明，并提醒患者，提供的每日剂量包装所含的奈玛特韦片和利托那韦片比中度肾功能损害患者所需准确剂量更多。

因此，应提醒中度肾损害患者，每12小时只应服用1片奈玛特韦和1片利托那韦片，持续5天。

肝功能不全

轻度（Child Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能不全患者无需调整剂量。重度（Child Pugh C 级）肝功能不全患者不应使用本品。

【不良反应】

在经实验室确诊新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染的非住院成人受试者中进行的 II/III 期、随机、双盲、安慰剂对照的 C4671005 研究（EPIC-HR 研究）中，共 2,224 例有高风险进展为重症的新型冠状病毒感染（COVID-19）成人受试者，接受了至少一剂本品（奈玛特韦/利托那韦 300 mg/100 mg，n=1,109）或安慰剂（n= 1,115）给药。

本品的安全性特征基于临床试验和自发报告中的不良反应。

表 2 按照系统器官分类和出现频率列出了这些不良反应。频率定义如下：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 到< 1/10）、偶见（≥1/1,000 到< 1/100）、罕见（≥1/10,000 到< 1/1,000）以及未知（无法从目前的数据中估计）。

表2： 本品的不良反应

系统器官分类	常见	偶见	罕见
免疫系统疾病		超敏反应	速发严重过敏反应
胃肠系统疾病	腹泻、呕吐、恶心	消化不良、胃食管反流病、腹痛	阿弗他溃疡、结肠炎、口干、稀便
全身性疾病及给药部位各种反应			胸部不适、难受
代谢及营养类疾病			食欲减退
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		肌痛	
各类神经系统疾病	味觉倒错	头晕	头痛、嗅觉异常
血管与淋巴管类疾病		高血压	
精神病类			焦虑
呼吸系统、胸及纵隔疾病			呼吸困难、呃逆、口咽疼痛
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹*	斑丘疹、皮肤脱皮、中毒性表皮坏死松解症、史蒂文斯-约翰逊综合征、瘙痒*
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	血促甲状腺激素（TSH）降低

* 这些不良反应也是超敏反应的表现。

特定不良反应描述

重度肾功能不全患者

基于开放性Ⅰ期研究的有限数据，本品在重度肾功能不全受试者（包括需要血液透析的受试者）中的安全性特征与临床试验中观察到的安全性特征一致。

【禁忌】

对本品中的活性成份或任何辅料过敏的患者禁用。

本品不得与高度依赖 CYP3A 进行清除且其血浆药物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，否则会显著降低奈玛特韦/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。

表 3：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		
α_1 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	对于有肝功能不全、肾功能不全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 微粒体甘油三酯转运蛋白(MTTP)抑制剂	洛伐他汀，辛伐他汀 Lomitapide	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。 Lomitapide 的血药浓度升高（参见**【药物相互作用】**）。
神经精神药	卡利拉嗪	由于合用时卡利拉嗪及其活性代谢物的血浆暴露量增加，禁止联合给药。
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】**）。
奈玛特韦/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】）。
抗癌药	恩扎卢胺	恩扎卢胺是一种强效 CYP3A4 诱导剂，可能导致本品暴露量降低、丧失潜在病毒学应答并可能产生耐药性。禁止恩扎卢胺与本品合用（参见**【药物相互作用】**）。
抗惊厥药	卡马西平，苯巴比妥，苯妥英	与单独给药相比，联合给药有降低奈玛特韦血药浓度的风险（参见【药物相互作用】）。
抗感染药	利福平	利福平是强 CYP3A4 诱导剂，这可能导致奈玛特韦/利托那韦的暴露减少和病毒学反应的潜在丧失。
囊性纤维化跨膜电导调节增效剂	鲁玛卡托/依伐卡托	由于可能导致病毒学应答消失，并可能导致耐药，禁止合用（参见**【药物相互作用】**）。

鉴于 CYP3A 诱导剂停用后的延迟效应，即使最近停用了列在上表中的药物，也不能立即开始本品治疗（见【药物相互作用】）。

考虑到近期停用 CYP3A 诱导剂会导致本品起效延迟以及需要在症状出现后 5 天内使用本品，应考虑采用多学科方法（例如，涉及医生和临床药理学专家）来确定开始使用本品的适当时间。

【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。

本品对其他药物的影响

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（见**【药物相互作用】**）。

本品与钙调磷酸酶抑制剂和 mTOR 抑制剂的合并用药

需要咨询多学科小组（例如，包括医生、免疫抑制治疗专家和/或临床药理学专家），通过密切和定期监测免疫抑制剂血液浓度并根据最新指南调整免疫抑制剂的剂量来处理合并用药的复杂性（参见**【药物相互作用】**）。

其他药物对本品的影响

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而导致严重、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。

禁止与奈玛特韦 /利托那韦联用的药品见表3（见**【禁忌】**），与本品可能有显著相互作用的其他药品见**【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。

超敏反应：

本品已有速发严重过敏反应、超敏反应和严重皮肤反应（包括中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯-约翰逊综合征）的报告（见**【不良反应】**）。如果出现有临床意义的超敏反应或速发严重过敏反应的体征和症状，应立即停用本品并开始适当的药物治疗和/或支持治疗。

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。

血压升高：

在本品治疗期间曾有高血压病例的报告，通常是非严重和短暂的。应特别注意老年患者，包括定期监测血压，因为他们发生高血压严重并发症的风险更高。

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，如果联用奈玛特韦和利托那韦，可能发生HIV-1对HIV蛋白酶抑制剂产生耐药性的风险。

辅料

乳糖

奈玛特韦片含乳糖。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。

钠

奈玛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

妊娠期间使用本品的数据有限，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 天应避免怀孕。

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

妊娠女性使用本品的数据有限。只有母亲的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时，才能在妊娠期间使用本品。

动物研究数据表明，奈玛特韦在兔中可见发育毒性（胎仔体重降低），但在大鼠中未见此类证据（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

奈玛特韦和利托那韦会分泌至乳汁中（见【临床药理】）。

尚无关于奈玛特韦和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可用数据。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48小时应停止哺乳。

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。

奈玛特韦和利托那韦，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】

本品在 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

参考成人用药。目前不建议对老年患者进行剂量调整。

在 EPIC-HR 研究中接受本品治疗的 1109 例患者中，140 例(12.62%)为 65 岁及以上。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

奈玛特韦和利托那韦均为 CYP3A 的底物。

本品与诱导 CYP3A 的药物合用可能会降低奈玛特韦和利托那韦的血浆浓度，进而降低本品的疗效。

本品与抑制 CYP3A4 的药物合用可能会升高奈玛特韦和利托那韦的血浆浓度。

与 CYP3A 诱导剂卡马西平合用

多次口服卡马西平片 100~300mg 与奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 联用后，与单独给药相比，联合给药的奈玛特韦的 AUC_{inf}、C_{max} 分别降低约 55%、43%。AUC_{inf}、C_{max} 校正几何均值比及 90% CI 分别为 44.50%（33.77%~58.65%）、56.82%（47.04%~68.62%）。

参数	奈玛特韦片/利托那韦片300/100mg（N=12）	卡马西平+奈玛特韦片/利托那韦片300/100mg（N=10）
AUC_{inf}（h·ng/mL）	23010（23%）	10280（58%）
AUC_{last}（h·ng/mL）	22450（23%）	10050（58%）
C_{max}（ng/mL）	2210（33%）	1300（43%）
$T_{1/2}$（h）	6.053±1.7939	3.845±0.99642
T_{max}（h）	3.00（1.02~6.00）	1.50（0.500~4.00）

表中数据为几何平均值（几何%CV），其中 T_{max} 为中位数（范围），$t_{1/2}$ 为算术平均值±SD。后面表格相同。

与 CYP3A 抑制剂伊曲康唑合用

多次口服伊曲康唑口服溶液 200mg 与奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 联用后，与单独给药相比，奈玛特韦的 AUC_{tau}、C_{max} 分别增加约 39%、19%。奈玛特韦的 AUC_{tau}、C_{max} 校正几何均值比及 90% CI 分别为 138.82%（129.25%~149.11%）、118.57%（112.50%~124.97%）。

参数	奈玛特韦混悬剂/利托那韦片300/100mg（N=11）	伊曲康唑+奈玛特韦混悬剂/利托那韦片300/100mg（N=11）
AUC_{last}（h·ng/mL）	41840（21%）	74430（21%）
AUC_{tau}（h·ng/mL）	33350（20%）	46290（18%）
C_{max}（ng/mL）	4678（17%）	5546（15%）
$T_{1/2}$（h）	8.255±1.9465	7.793±0.89019
T_{max}（h）	1.020（0.500~2.08）	1.700（0.500~4.00）

本品对其他药物的影响

CYP3A4 底物药物

奈玛特韦/利托那韦是 CYP3A 的强效抑制剂，可升高由 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度。因此，奈玛特韦/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】**）。仅当获益大于风险时，才应考虑与其他可能导致潜在显著相互作用的 CYP3A4 底物（见**【禁忌】**）合用。

在临床相关浓度下，奈玛特韦在体外对 CYP2B6、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 或 CYP1A2 无可逆性抑制作用。体外研究结果显示，奈玛特韦可能是 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 和 CYP2C9 的诱导剂，临床相关性未知。基于体外数据，奈玛特韦抑制 BCRP、MATE1、MATE2K、OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1 和 OCT2 的可能性较低。在临床相关浓度下，奈玛特韦可能抑制 MDR1 和 OATP1B1。

CYP2D6 底物药物

基于体外研究，利托那韦对几种细胞色素 P450（CYP）亚型具有高度亲和力，并可能抑制其氧化作用，顺序如下：CYP3A4>CYP2D6。本品与 CYP2D6 底物药物合用可能升高 CYP2D6 底物的浓度。

P-糖蛋白底物药物

本品对 P 糖蛋白（P-gp）也具有高度亲和力，对该转运蛋白具有抑制作用；因此在伴随治疗情况下应小心谨慎。应进行密切的药物安全性和疗效监测并可相应地减少剂量，或避免同时使用。

本品可能诱导 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的葡萄糖醛酸化和氧化作用，从而增加通过这些途径代谢的部分药品的生物转化，并可能导致此类药品的系统暴露量降低，从而降低或缩短其疗效。

使用本品进行的专门药物相互作用研究表明，药物相互作用主要归因于利托那韦。因此，与利托那韦有关的药物相互作用适用于本品。

与 CYP3A4 底物咪达唑仑合用

与咪达唑仑口服溶液 2mg 单剂量口服给药相比，咪达唑仑口服溶液与多剂量奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 联合给药后，咪达唑仑的 AUC_{inf}、C_{max} 的几何平均值分别增加约 14 倍和 4 倍。咪达唑仑的 AUC_{inf}、C_{max} 的校正几何均值比及 90% CI 分别为 1430.02%（1204.54%~1697.71%）、368.33%（318.91%~425.41%）。本品不得与 CYP3A4 底物咪达唑仑联用（见**【禁忌】**）。

参数	咪达唑仑口服溶液2mg（N=10）	咪达唑仑口服溶液2mg+奈玛特韦片/利托那韦片300/100mg（N=10）
AUC_{inf}（h·ng/mL）	26.13（45）	363.9（13）
AUC_{last}（h·ng/mL）	25.02（44）	353.8（13）
C_{max}（ng/mL）	9.812（38）	36.18（17）
$T_{1/2}$（h）	4.988±2.2058	10.47±2.9096
T_{max}（h）	1.00（0.50~1.10）	1.00（0.50~1.05）

与 P-gp 底物达比加群酯合用

与达比加群酯胶囊 75mg 单剂量口服给药相比，达比加群酯胶囊与多剂量奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 联合给药后，达比加群酯的 AUC_{inf}、C_{max} 的几何平均值分别增加约 1.9 倍和 2.3 倍。达比加群酯的 AUC_{inf}、C_{max} 的校正几何均值比及 90% CI 分别为 194.47%（155.29%~243.55%）、233.06%（172.14%~315.54%）。与本品合用预期会增加达比加群酯的血药浓度，从而增加出血风险。应减少达比加群酯的剂量或避免同时使用。

参数	达比加群酯胶囊75mg（N=21）	达比加群酯胶囊75mg+奈玛特韦片/利托那韦片300/100mg（N=22）
AUC_{inf}（h·ng/mL）	625.6（61）	1177（66）
AUC_{last}（h·ng/mL）	595.0（65）	1178（68）
C_{max}（ng/mL）	71.87（78）	154.1（72）
$T_{1/2}$（h）	11.48±3.8485	9.636±1.5692
T_{max}（h）	2.00（1.00~4.00）	2.00（2.00~4.00）

与 OATP1B1 底物瑞舒伐他汀合用

与瑞舒伐他汀单独给药相比，在瑞舒伐他汀与多剂量奈玛特韦/利托那韦联合给药后，瑞舒伐他汀 AUC_{inf} 及 C_{max} 校正几何均数的实验组/对照组比值分别为 131.18%和 212.44%。

影响利托那韦水平的药物

与含有圣约翰草（贯叶连翘）的中草药制剂合用会降低利托那韦血清水平。这是由于圣约翰草（贯叶连翘）能够诱导药物的代谢酶。因此不得将本品与含有圣约翰草（贯叶连翘）的中草药制剂合用。如果患者正在服用圣约翰草（贯叶连翘），应停止服用，如果可能，还应检查病毒水平。停止服用圣约翰（贯叶连翘）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（贯叶连翘）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。

***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、其它非抗反转录病毒药物的相互作用*:**

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，因为可能增加肾石症的风险。				
奈非那韦	1250 q12h	100 q12h	奈非那韦	↑20-39%	ND
	750，单剂量	500 q12h	奈非那韦	↑152%	ND
			利托那韦	↔	↔
	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	100 q12h	沙奎那韦[4]	↑15 倍	↑5 倍
	400 q12h	400 q12h	利托那韦	↔	↔
			沙奎那韦[4]	↑17 倍	ND
			利托那韦	↔	↔
	利托那韦通过抑制 CYP3A4 而增加沙奎地那韦的血清水平。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 小时内沙奎那韦的系统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。				
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。				
	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.基于与单独使用茚地那韦 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				

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，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降低。不必改变剂量。				
	ND：未确定 1. 基于平行组对照				

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
α_1-肾上腺素能受体拮抗剂				
阿呋唑嗪	与利托那韦合用可能增加阿呋唑嗪的血药浓度，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%
去甲基丁丙诺菲			↑33%	↑108%
葡糖苷酸代谢产物			↔	↔
	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效学改变。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（参见【**禁忌**】）。			
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				
雷诺嗪	由于利托那韦对 CYP3A 的抑制作用，预计雷诺嗪的浓度会升高。因此禁忌与雷诺嗪合用（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				

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
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。			
抗癌药和激酶抑制剂				
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 Abemaciclib 药品说明书。应监测与 Abemaciclib 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。			
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，如肝脏毒性、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			

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
	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本品。			
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	与利托那韦作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（参见**【禁忌】**）。			
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			

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
	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
	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。			
利福平	尽管利福平可能诱导利托那韦代谢，但有限的数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。			
伏立康唑	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。			
贝达喹啉	未与利托那韦单用进行相互作用研究。在一项单剂量贝达喹啉和多剂量洛匹那韦/利托那韦的相互作用研究中，贝达喹啉的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。因为具有贝达喹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喹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**】），并参考贝达喹啉的产品特性概要）。			

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
克拉霉素 14-羟克拉霉素代谢产物	500 q12h	200 q8h	↑77% ↓100%	↑31% ↓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，应该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。			
磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶[2]	800/160，单剂量	500 q12h	↓20%/↑20%	↔
	与利托那韦合用时不必调整磺胺甲基异噁唑/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				
氨氯地平，地尔硫卓，硝苯地平	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。			
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			

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
	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比利的浓度，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）。			

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
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血压患者时，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，地西泮，艾司唑仑，氟西泮，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检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%
去甲哌替啶代谢物			↑47%	↑87%
	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**】）。			
阿普唑仑	1，单剂量	200 q12h，2 日	↑2.5 倍	↔
		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，			

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
	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、注射用或鼻内给药制剂丙酸氟替卡松，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：磺胺甲基异噁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。

本品与合用的非抗反转录病毒药物的相互影响

抗惊厥药	
卡马西平， 苯巴比妥， 苯妥英	卡马西平，苯巴比妥，苯妥英是强效 CYP3A4 诱导剂，这可能导致奈玛特韦和利托那韦的暴露量降低，并可能导致病毒学反应的潜在丧失，故禁忌合用（参见【**禁忌**】）。
抗感染药	
利福平	利福平是强 CYP3A4 诱导剂，这可能导致奈玛特韦/利托那韦的暴露减少和病毒学反应的潜在丧失，故禁忌合用（参见【**禁忌**】）。
抗癌药	
恩扎卢胺	恩扎卢胺是一种强效 CYP3A4 诱导剂，可能导致本品暴露量降低、潜在病毒学应答丧失并可能产生耐药性。禁止恩扎卢胺与本品合用。
免疫抑制剂	
钙调磷酸酶抑制剂： 环孢素，他克莫司 mTOR 抑制剂： 依维莫司， 西罗莫司	利托那韦作为抗反转录病毒药物使用时会抑制 CYP3A4，从而预期会增加环孢素、依维莫司、西罗莫司和他克莫司的血药浓度。仅应考虑在密切和定期监测免疫抑制剂血液浓度的情况下合用这些药物，根据最新指南以降低免疫抑制剂的剂量，并避免免疫抑制剂过度暴露和随后的严重不良反应增加。重要的是，密切的定期监测不仅要在与本品合用期间而且还要在本品治疗后进行。如同药物相互作用管理的总体建议一样，管理合用这些药物时产生的相互作用很复杂，需要咨询多学科团队（参见【**注意事项**】）。
偏头痛药物	
Rimegepant	避免与本品联合用药。
心血管药物	
阿利吉仑	避免与本品联合用药。
西洛他唑	建议进行西洛他唑剂量调整。参见西洛他唑药品说明书了解更多信息。
氯吡格雷	与氯吡格雷联合给药可能导致氯吡格雷活性代谢物水平降低。避免与本品联合用药。
替格瑞洛	鉴于替格瑞洛暴露大幅增加及其因此导致的相关不良事件大幅增加的风险，除非可经多学科会诊获得安全指导，不应联合给药。
囊性纤维化跨膜电导调节增效剂	
Elexacaftor/Tezacaftor/依伐卡托，依伐卡托，Tezacaftor/依伐卡托	与本品联合给药时减少剂量。参见药品说明书了解更多信息。
鲁玛卡托/依伐卡托	由于可能导致病毒学应答消失，并可能导致耐药，禁止合用（参见【**禁忌**】）。
二肽基肽酶 4 (DPP4) 抑制剂	
沙格列汀	建议进行沙格列汀剂量调整。参见沙格列汀药品说明书了解更多信息。
Janus 激酶 (JAK) 抑制剂	
托法替布	建议进行托法替布剂量调整。参见托法替布药品说明书了解更多信息。
乌帕替尼	乌帕替尼与本品联合给药的剂量建议取决于乌帕替尼适应症。参见乌帕替尼药品说明书了解更多信息。
抗寄生虫药	
↓阿苯达唑	由于利托那韦的诱导作用，可能导致阿苯达唑及其活性代谢物的血浆浓度显著降低，存在阿苯达唑疗效降低的风险。建议在本品治疗期间及停药后，进行临床疗效监测，并酌情调整阿苯达唑的给药剂量。

【药物过量】

本品药物过量的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】

药代动力学

已在中国健康受试者中开展了奈玛特韦/利托那韦的药代动力学研究。

中国健康受试者空腹单次、多次口服奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 后，奈玛特韦 T_{max} 的中位值在第 1 天、第 10 天分别为 1.76h、2.00h，C_{max} 的几何均值在第 1 天、第 10 天分别为 3082ng/mL、4500ng/mL，AUC_{12}（第 1 天）、AUC_{tau}（第 10 天）几何均值分别为 19660ng•hr/mL、32010ng•hr/mL。多次给药后奈玛特韦的半衰期 $T_{1/2}$ 约为 6.8h。C_{max}、AUC_{tau} 的蓄积比分别为 1.461、1.627。（具体见“*种族*”）

利托那韦为 CYP3A4 抑制剂，与奈玛特韦联用后可增加奈玛特韦系统暴露量，且奈玛特韦的半衰期稍有延长。

境外研究数据显示，健康受试者单次空腹口服奈玛特韦混悬剂 250mg 后 AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max} 的几何均值分别为 3513ng•h/mL、3318ng•h/mL、883.1ng/mL，半衰期 $T_{1/2}$ 约为 5.6h；单次口服奈玛特韦混悬剂/利托那韦片 250mg/100mg 后奈玛特韦 AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max} 的几何均值分别为 28220ng•h/mL、27600ng•h/mL、2882ng/mL，半衰期 $T_{1/2}$ 约为 6.9h。

参数	**奈玛特韦混悬剂/RTV 片 250/100mg（N=4）**	**奈玛特韦混悬剂 250mg（N=4）**
AUC_{inf}（h·ng/mL）	28220（14%）	3513（38%）
AUC_{last}（h·ng/mL）	27600（13%）	3318（35%）
C_{max}（ng/mL）	2882（25%）	883.1（37%）
$T_{1/2}$（h）	6.935±1.0794	5.626±3.0407
T_{max}（h）	2.75（1.50~4.00）	1.00（0.500~4.00）

表中数据为几何平均值（几何%CV），其中 T_{max} 为中位数（范围），$t_{1/2}$ 为算术平均值±SD。后面表格相同。

健康受试者单次空腹口服奈玛特韦混悬剂/利托那韦片250mg/100mg~750mg/100mg，奈玛特韦暴露量增加比例小于剂量增加比例。多次口服奈玛特韦混悬剂/利托那韦片75mg/100mg~500mg/100mg后，奈玛特韦暴露量增加比例小于剂量增加比例，奈玛特韦在第2天达到稳态。第5天与第10天的暴露相当，蓄积约为第1天的2倍。

<u>吸收</u>

健康受试者单次空腹口服奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 后，血浆奈玛特韦 C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 的几何均值分别为 2210ng/mL、22450h·ng/mL、23010h·ng/mL，$T_{1/2}$ 为 6h，中位 T_{max} 为 3h。血浆利托那韦 C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 的几何均值分别为 359.3ng/mL、3414h·ng/mL、3599h·ng/mL，$T_{1/2}$ 为 6h，中位 T_{max} 为 4h。

参数	**奈玛特韦片/利托那韦片 300/100mg（N=12）**	
	奈玛特韦	**利托那韦**
AUC_{inf}（h·ng/mL）	23010（23%）	3599（47%）

AUC_{last}（h·ng/mL）	22450（23%）	3414（47%）
C_{max}（ng/mL）	2210（33%）	359.3（46%）
$T_{1/2}$（h）	6.053±1.7939	6.149 ± 2.2413
T_{max}（h）	3.00（1.02~6.00）	3.98（1.48~4.20）

食物对口服吸收的影响

与空腹相比，奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 与高脂餐同服后，AUC 升高约 20%，C_{max} 升高约 61%。

参数	**奈玛特韦片/利托那韦片 300/100mg（N=12）**	
	空腹	**餐后**
AUC_{inf}（h·ng/mL）	36810（36%）	44050（31%）
AUC_{last}（h·ng/mL）	35860（35%）	43360（31%）
C_{max}（ng/mL）	3696（44%）	5951（31%）
$T_{1/2}$（h）	8.673±3.3768	7.390±2.5843
T_{max}（h）	2.29（1.00~3.00）	2.50（1.50~4.00）

分布

健康受试者单次空腹口服奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 后，奈玛特韦和利托那韦的表观分布容积 V_Z/F 分别为 109.4L、234.0L。奈玛特韦和利托那韦的人血浆蛋白结合率分别约为 69%、98~99%。

代谢

体外研究表明，奈玛特韦是人 MDR1（P-gp）和 CYP3A 的底物，非 BCRP、MATE2K、OAT1、OAT3、OATP1B3 和 OCT2 的底物。奈玛特韦主要由 CYP3A4 代谢，能可逆性和时间依赖性地抑制 CYP3A4 和 MDR1。在临床相关浓度下，奈玛特韦对其它 CYP 酶无诱导作用，对 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 或 CYP1A2 无可逆性抑制作用。

人肝微粒体进行的体外研究表明，利托那韦主要是 CYP3A 的底物，同时也是 CYP2D6 的底物，CYP2D6 参与了异丙噻唑氧化代谢物（M-2）的形成。利托那韦对 CYP3A 具有抑制作用，对 CYP2D6 的抑制作用弱于 CYP3A。

利托那韦与奈玛特韦联用时，能够抑制奈玛特韦的代谢。奈玛特韦在血浆中主要以原型存在，排泄物（尿液和粪便）存在少量的水解代谢产物 M5（12.1%）和 M8（4.2%）。

消除

与利托那韦联用时，奈玛特韦主要以原型经肾脏排泄。健康受试者单次空腹口服奈玛特韦混悬剂/利托那韦片 300mg/100mg 后，尿液和粪便中的排泄量分别为剂量的 49.6%、35.3%。

使用 ^{14}C 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

年龄和性别

尚未考察年龄、体重、性别对奈玛特韦/利托那韦药代动力学的影响。

儿科人群

尚未在年龄＜18 岁的受试者中开展临床研究。

种族

单次空腹口服奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 后，中国健康受试者的奈玛特韦系统暴露高于非中国人群，AUC_{12} 升高约 14%，C_{max} 升高约 39%。多次空腹口服奈玛特韦片/利托那韦片 300mg/100mg 后，中国健康受试者的奈玛特韦稳态系统暴露低于非中国人群，AUC_{tau} 降低约 4%，C_{max} 降低约 4%。

参数	中国人群（N=14）	非中国人群（N=12/11）
单次给药		
体重（kg）	62.0（54.3~79.0）	78.1（60.6~99.9）
AUC_{12}（μg•hr/mL）	19.66（26）	17.26（26）
C_{max}（μg/mL）	3.082（29）	2.210（33）
T_{max}（h）	1.76（1.00~4.00）	3.00（1.02~6.00）
稳态		
体重（kg）	62.0（54.3~79.0）	80.2（60.7~101.0）
AUC_{tau}（μg•hr/mL）	32.01（21）	33.35（20）
C_{max}（μg/mL）	4.500（14）	4.678（17）
$T_{1/2}$（h）	6.842±1.2336	8.255±1.9465
T_{max}（h）	2.00（1.00~4.02）	1.02（0.500~2.08）
CL/F（L/hr）	9.379（21）	8.990（20）
Vz/F（L）	91.01（29）	104.70（33）

肾功能不全

奈玛特韦的暴露量随着肾功能不全严重程度的增加而增加。

单次空腹口服奈玛特韦片/利托那韦片 100mg/100mg 后，与肾功能正常受试者相比，轻度（eGFR ≥60 至＜90mL/min）、中度（eGFR ≥30 至＜60mL/min）、重度肾功能不全（eGFR＜30mL/min）受试者的 AUC_{inf} 增加约 24%、87%、204%，C_{max} 增加约 30%、38%、48%。

参数	肾功能正常（N=10）	轻度肾功能不全（N=8）	中度肾功能不全（N=8）	重度肾功能不全（N=8）
AUC_{inf}（h·ng/mL）	14460（20%）	17910（30%）	27110（27%）	44040（33%）
AUC_{last}（h·ng/mL）	14270（20%）	17770（30%）	26660（21%）	39420（28%）
C_{max}（ng/mL）	1600（31%）	2077（29%）	2210（17%）	2369（38%）
$T_{1/2}$（h）	7.725±1.8234	6.606±1.5344	9.948±3.4171	13.37±3.3225
T_{max}（h）	2.000（1.00~4.00）	2.000（1.00~3.00）	2.500（1.00~6.00）	3.000（1.00~6.05）

重度肾功能不全（包括需要血液透析的患者）

在需要血液透析（n＝12）或不需要血液透析（n＝2）的轻度至中度 COVID-19 和重度肾功能不全（eGFR < 30 mL/min）受试者中，第 1 天服用 300 mg/100 mg 奈玛特韦/利托那韦一次，随后第 2-5 天每日一次服用 150 mg/100 mg 奈玛特韦/利托那韦，共服药 5 次后，评价奈玛特韦的药代动力学。

在 4 小时血液透析期间，约 6.9%的奈玛特韦剂量经透析清除。血液透析清除率为 1.83 L/h。

基于群体药代动力学模型的模拟显示，重度肾功能不全受试者在第 1 天服用 300 mg/100 mg 奈玛特韦/利托那韦一次，随后在第 2-5 天每日一次服用 150 mg/100 mg 奈玛特韦/利托那韦，其达到的第 1 天和稳态暴露量（AUC_{0-24} 和 C_{max}）与肾功能正常的受试者每日两次服用 300 mg/100 mg 奈玛特韦/利托那韦，持续 5 天达到的暴露量相当。

肝功能不全

尚未在重度肝功能不全受试者中开展临床研究。

单次空腹口服奈玛特韦片/利托那韦片 100mg/100mg 后，与肝功能正常受试者相比，中度肝功能不全（Child-Pugh Class B）受试者的血浆奈玛特韦的暴露（AUC_{inf}、C_{max}）与健康受试者的暴露相当。

参数	**肝功能正常（N=8）**	**中度肝功能不全（N=8）**
AUC_{inf}（h·ng/mL）	15280（36%）	15070（43%）
C_{max}（ng/mL）	1890（20%）	1920（48%）
$T_{1/2}$（h）	7（29）	5.5（32）
T_{max}（h）	2（0.5~2）	1.5（1~2）

哺乳期女性

8 名健康哺乳期女性在进食高脂高热量餐条件下服用 3 剂奈玛特韦/利托那韦（300 mg/100 mg，每日两次）后，奈玛特韦和利托那韦均分泌至母乳中。奈玛特韦的 C_{max} 和 AUC 的估计乳汁/血浆比率分别为 0.27 和 0.26，利托那韦的 C_{max} 和 AUC 的估计乳汁/血浆比率分别为 0.06 和 0.07。

【临床试验】

本品在经实验室确诊感染 SARS-CoV-2 的非住院、有症状的成人受试者中开展了一项 II/III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究（EPIC-HR 研究）。该研究纳入受试者为年龄≥18 岁，且至少有以下一种进展为重症的高风险因素：糖尿病、超重（BMI>25 kg/m^2）、慢性肺病（包括哮喘）、慢性肾脏疾病、目前吸烟者、免疫抑制疾病或免疫抑制治疗、心血管疾病、高血压、镰状细胞病、神经发育性疾病、活动性癌症、需要相关医疗性支持、或 60 岁及以上（不考虑合并疾病）。COVID-19 症状发作≤5 天的受试者被纳入研究。研究排除了既往有 COVID-19 感染或 COVID-19 疫苗接种史的患者。

受试者随机（1:1）接受本品（奈玛特韦/利托那韦 300 mg/100 mg）或安慰剂口服给药，每 12 小时一次，持续 5 天。主要疗效指标是截至第 28 天内发生 COVID-19 相关住院或任何原因死亡的受试者比例。在改良意向性治疗（mITT）分析集[症状发作≤3 天内接受治疗且基线时未接受或预期不会接受 COVID-19 治疗性单克隆抗体（mAb）治疗的所有受试者]、mITT1 分析集（症状发作≤5 天内接受治疗且基线时未接受或预期不会接受 COVID-19 治疗性 mAb 治疗的所有受试者）和 mITT2 分析集（症状发作≤5 天内接受治疗的所有受试者）中对主要疗效指标进行了分析。

共有 2,113 例受试者被随机至本品或安慰剂。基线时，平均年龄为 45 岁，其中 12%的受试者为 65 岁及以上（3%为 75 岁及以上）；51%为男性；71%为白人，4%为黑人或非裔美国人，15%为亚裔；41%为西班牙裔或拉丁美洲裔；67%的受试者在症状出现≤3 天内开始研究治疗；80%的受试者体重指数[BMI]≥25 kg/m^2（36% BMI≥30 kg/m^2）；11%患有糖尿病；不到 1%的研究人群有免疫缺陷；49%的受试者在基线时血清检查显示阴性，49%血清检查显示阳性。平均（标准差）基线病毒载量为 4.71 $\log_{10}$ 拷贝/mL（2.89）；27%的受试者的基线病毒载量>10^7（拷贝/mL）；6.0%的受试者在随机化时已接受或预期会接受 COVID-19 治疗性 mAb 治疗，故被排除出 mITT 和 mITT1 分析集。两个治疗组中的主要 SARS-CoV-2 变异株为 Delta 株（99%），多数为亚型 21J。

本品组和安慰剂组之间的基线人口统计学和疾病特征分布均衡。

mITT1 分析人群的主要疗效指标结果见表 4。对于主要疗效指标，mITT1 分析人群中截至第 28 天 COVID-19 相关住院或任何原因死亡的发生率，试验组和安慰剂组分别为 0.9%（9/977）和 6.5%（64/989）。

表4： 症状发作后5天内接受给药且基线时未接受COVID-19单克隆抗体（mAb）治疗的非住院COVID-19成人患者中的疗效结果（mITT1分析集[b]）

	本品（N = 977）	**安慰剂（N = 989）**
截至第28天COVID-19相关住院或任何原因死亡		
n（%） 与安慰剂相比的差值（95% CI）	9（0.9%） -5.64（-7.31, -3.97）	64 (6.5%)
P值	< 0.0001	
截至第28天全因死亡，%	0	12 (1.2%)

缩略语：CI = 置信区间；COVID-19 =新型冠状病毒感染；mAb = 单克隆抗体；mITT1 = 改良的意向性治疗1（随机分配至研究治疗干预组、接受至少1次研究治疗干预、截至第28天有至少1次基线后访视、在基线时未接受且预期不会接受COVID-19治疗性mAb治疗，且接受治疗时COVID-19症状发作不超过5天的所有受试者）

b. 由于 GCP 质量问题，事后删除 133 名参与者的数据后，数据分析集已更新

在 mITT 和 mITT2 分析人群中观察到一致的结果。mITT 分析人群共纳入 1,318 例受试者。其中，本品组的事件发生率为 0.75%（5/671），安慰剂组为 6.80%（44/647）。

在 mITT1 分析人群中，对从症状发生至开始接受治疗的天数（≤3 天，>3 天）、基线疾病严重程度（轻度、中度）、年龄（<65 岁、≥65 岁）、性别（男性、女性）、人种（白人、亚洲人、黑人或非洲裔、其他）、身体指数（BMI<25 kg/m^2，BMI≥25 且<30 kg/m^2，BMI≥30 kg/m^2）、基线病毒载量（< 4 log10 拷贝/mL、≥ 4 log10 拷贝/mL；或< 7 log10 拷贝/mL、≥ 7 log10 拷贝/mL）、基线 SAR-CoV-2 血清学检测（阴性、阳性）、合并疾病数量（0-1、2-3、≥4）、基线合并疾病或状态[吸烟（是、否）、糖尿病（是、否）、免疫抑制性疾病或免疫抑制治疗（是、

否）、慢性肺病（是、否）、高血压（是、否）、心血管疾病（是、否）、慢性肾脏疾病（是、否）、装置依赖（是、否）、HIV 感染（是、否）、镰状细胞病（是、否）、神经发育性疾病（是、否）、癌症（是、否）]等进行了亚组分析，在 mITT2 分析人群中对已接受/预期会接受 COVID-19 mAb 治疗（是、否）进行了亚组分析。结果显示，除了事件数极少或因没有受试者发生事件而无法进行统计学检验的情况外，绝大多数亚组主要疗效的点估计值与总人群的主要疗效趋势相同。

在 mITT 分析人群中，在第 5 天时，本品治疗与安慰剂相比使鼻咽样本中病毒载量下降约 0.9 $\log_{10}$ 拷贝/mL。在 mITT1 和 mITT2 分析人群中观察到相似的结果。

在 mITT 分析人群中，截至第 28 天达到所有目标体征/症状持续缓解的时间，试验组和安慰剂组分别为 12 天和 15 天；截至第 28 天达到所有目标体征/症状持续消退的时间，试验组和安慰剂组分别为 16 天和 18 天。在 mITT1 和 mITT2 分析人群中观察到相似的结果。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

奈玛特韦是一种 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 可使其无法处理多蛋白前体，从而阻止病毒复制。

利托那韦抑制CYP3A介导的奈玛特韦代谢，从而升高奈玛特韦血药浓度。

抗病毒活性

体外抗病毒活性

奈玛特韦对 dNHBE 细胞（一种原代人肺泡上皮细胞系）的 SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 分离株）感染表现出抗病毒活性，药物暴露 3 天后，EC_{50} 和 EC_{90} 值分别为 62 nM 和 181 nM。

在 P-gp 抑制剂存在下，在 Vero E6-TMPRSS2 细胞中评估了奈玛特韦相对于 Omicron 亚分支 BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.7 (P252L+F294L)、BF.7 (T243I)、BQ.1.11、BQ.1、XBB.1.5、EG.5 和 JN.1 的抗病毒活性。奈玛特韦相对于 Omicron 亚分支的 EC_{50} 值范围：39-146 nM，相对于 USA-WA1/2020，EC_{50} 值倍数变化≤1.8。

此外，在 Vero E6 P-gp 基因敲除细胞中评估了奈玛特韦对 SARS-CoV-2 α，β，γ，δ，λ，Mu 和 Omicron BA.1 变异株感染的抗病毒活性。奈玛特韦的中位 EC_{50} 值为 25 nM（范围：16-141 nM）。β 是测试中最不敏感的变异株，相对于 USA-WA1/2020，EC_{50} 值倍数变化为 3.7。其他变异株的 EC_{50} 值倍数变化相对于 USA-WA1/2020≤1.1。

耐药性

细胞培养和生化试验中的抗病毒耐药性

已通过多种不同的方法确定了可能与奈玛特韦耐药性相关的 SARS-CoV-2 M^{pro} 残基，这些方法包括 SARS-CoV-2 耐药性选育、携带 M^{pro} 置换突变的重组 SARS-CoV-2 病毒的试验，以及采用发生氨基酸置换突变的重组 SARS-CoV-2 M^{pro} 进行的生化试验。表 5 列出了在细胞培养中经奈玛特韦选择的 SARS-CoV-2 M^{pro} 置换以及 M^{pro} 置换组合。所列的单个 M^{pro} 置换可能单独存在，也可能伴随其他 M^{pro} 置换。请注意，M^{pro} S301P 和 T304I 置换覆盖了 M^{pro} C 末

端 nsp5/nsp6 切割位点的 P6 和 P3 位。细胞培养中其他 M^{pro} 切割位点的置换与奈玛特韦耐药性的产生不相关。这些置换的临床意义尚不清楚。

表5： 细胞培养中经奈玛特韦选择的 SARS-CoV-2 M^{pro} 氨基酸置换（EC_{50}变化大于5倍）

S144A (2.2-5.3)、E166V (25-288)、P252L (5.9)、T304I (1.4-5.5)、T21I+S144A (9.4)、T21I+E166V (83)、T21I+A173V (3.1-8.9)、T21I+T304I (3.0-7.9)、L50F+E166V (34-175)、L50F+T304I (5.9)、F140L+A173V (10.1)、A173V+T304I (20.2)、T21+L50F+A193P+S301P (28.8)、T21I+S144A+T304I (27.8)、T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5)、T21I+A173V+T304I (15)、L50F+F140L+L167F+T304I (54.7)

与野生型 SARS-CoV-2 相比，大多数单独和某些双重 M^{pro} 氨基酸置换使 SARS-CoV-2 对奈玛特韦的敏感性下降，导致 EC_{50} 升高（变化小于 5 倍）。三重和某些双重 M^{pro} 氨基酸置换通常使 EC_{50} 升高至大于野生型的 5 倍。这些置换的临床意义有待进一步探索。

病毒载量反跳

在 EPIC-HR 研究的本品和安慰剂亚组中，不论受试者有何种 COVID-19 症状，在第 10 天和/或第 14 天均观察到治疗后鼻腔病毒 RNA 反跳。EPIC-HR 研究的本品组和安慰剂组均有受试者发生病毒反跳，但数据上本品组的发生率更高（6.3% vs 4.2%）。COVID-19 病毒反跳和症状复发未见进展为重症，包括住院、死亡或耐药性出现。

毒理研究

遗传毒性

奈玛特韦的 Ames 试验、人淋巴母细胞 TK6 细胞体外微核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为阴性。

生殖毒性

奈玛特韦

在一项大鼠生育力和早期胚胎发育研究中，雄性和雌性大鼠自交配前 14 天开始、整个交配期每天一次经口给予奈玛特韦，雄性大鼠持续给药 32 次，雌性大鼠持续给药至妊娠第 6 天。剂量高达 1000 mg/kg/天[系统暴露量（AUC_{24}）相当于奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量（300 mg/100 mg、每日两次）下的 4 倍]时，未见奈玛特韦对生育力、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：妊娠期第 6-17 天；兔：妊娠第 6-19 天）经口给予奈玛特韦，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，在最高至 1000 mg/kg/天剂量（AUC_{24} 相当于奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 8 倍）下未见对胚胎-胎仔发育的明显影响。兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，在未见明显母体毒性的 1000 mg/kg/天剂量（AUC_{24} 相当于奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 10 倍）下，可见胎仔体重的降低（降低 9%）。在最高达 1000 mg/kg/天的剂量下，未见其他明显发育毒性（畸形和胚胎-胎仔致死性）。在 300mg/kg 剂量（AUC_{24} 相当于奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 3 倍）下未见对兔胚胎-胎仔发育的影响。

在围产期毒性试验中，在 1000mg/kg / 天剂量(AUC_{24} 约为奈玛特韦 / 利托那韦人推荐治疗剂量下的 10 倍）下可见子代绝对体重较低（为对照组的 0.92 倍）的非不良影响。

利托那韦

利托那韦在奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 2 倍（雄性）和 4 倍（雌性）暴露量下对大鼠生育力无影响。

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。在系统暴露量（AUC）约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 4 倍时，在大鼠和兔中均未见利托那韦的致畸性证据。在大鼠出现母体毒性的剂量（AUC 约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 4 倍）下，可见早期重吸收、骨化延迟和发育异常的发生率增加，以及胎仔体重下降。在大鼠母体毒性剂量（AUC 约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下的 5 倍）下，也可见隐睾发生率略有增加。在兔母体毒性剂量（以体表面积计，约为奈玛特韦/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。

在一项围产期毒性试验中，大鼠于妊娠期第 6 天至出生后第 20 天给予利托那韦 15、35 和 60 mg/kg/天（以体表面积计，约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量的 3 倍），未见发育毒性。

<u>致癌性</u>

奈玛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。在雄性小鼠中，剂量为 50、100 和 200 mg/kg/天时，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，高剂量下雄性动物的暴露量（以 AUC 计）约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量人体暴露量的 2 倍。在以上试验剂量下，雌性动物中未见致癌性，高剂量下雌性动物的暴露量约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下人体暴露量的 4 倍。在以 7、15 和 30 mg/kg/天的剂量给药的大鼠中，未见致癌性，高剂量下的暴露量约为奈玛特韦/利托那韦人推荐治疗剂量下人体暴露量的 36%。

<u>其他毒性</u>

利托那韦

利托那韦重复给药毒性研究发现的主要靶器官为肝脏、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。然而，临床试验未见药品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。人体临床研究未见甲状腺功能检查结果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。此外，在临床试验中未见有临床意义的肾脏异常。

【贮藏】

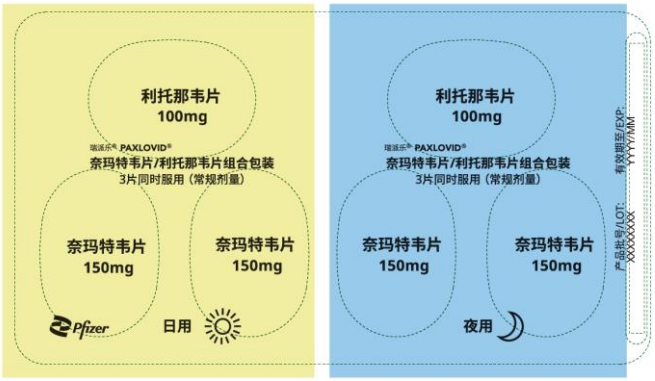
密封，不超过 25℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片及药用铝箔包装。

每板含奈玛特韦片（粉色）4 片和利托那韦片（白色）2 片。5 板/盒。

包装示意图



【有效期】

24 个月

【执行标准】

JX20240164

【批准文号】

国药准字 HJ20220006

【上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels, Belgium

【生产企业】

奈玛特韦片/利托那韦片组合包装

包装企业 1 名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

包装地址：Mooswaldallee 1, Freiburg Im Breisgau, D-79108, Germany

包装企业 2 名称：Pfizer Italia SRL

包装地址：Localita Marino Del Tronto, Ascoli Piceno, I-63100, Italy

组合包装中奈玛特韦片

生产企业 1 名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

生产地址：Mooswaldallee 1, Freiburg Im Breisgau, D-79108, Germany

生产企业 2 名称：Pfizer Italia SRL

生产地址：Localita Marino Del Tronto, Ascoli Piceno, I-63100, Italy

组合包装中利托那韦片

企业名称：Hetero Labs Limited

生产地址：Unit III, 22-110, Industrial Development Area, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana, In-500 055, India

【境内责任人】

名　　称：辉瑞投资有限公司

地　　址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

联系方式：400 910 0055