

Encorafenib	洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用可能导致血清浓度升高。	Encorafenib 与本品联合用药可能会增加 Encorafenib 的暴露量,从而可能增加毒性风险,包括严重不良反应的风险,如 QT 间期延长。应避免 Encorafenib 与本品联合应用。如受益大于风险且必须使用本品,则应仔细监测患者的安全情况。
伊布替尼	通过洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度可能会增加。	联合使用伊布替尼和本品可能使伊布替尼的暴露量增加,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	由于利托那韦抑制 CYP3A,其血清浓度可能会增加。	禁止 Neratinib 与本品合并给药,由于会发生导致肝损害性在内的潜在的严重和/或危及生命的反应的风险(参见【禁忌】)。
Venetoclax	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,Venetoclax 的血清浓度会增加。	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,Venetoclax 的血清浓度会增加,导致剂量起始和递增阶段期间出现肿瘤溶解综合征的风险增加(参见【禁忌】和参考 Venetoclax 说明书)。对于已经完成了剂量递增阶段且每日服用稳定剂量的 Venetoclax 的患者,当联合使用 CYP3A 强抑制剂时,Venetoclax 的剂量至少减少 75% (参考 Venetoclax 说明书的剂量说明)。密切监测患者与 Venetoclax 相关性的体征。
抗凝药		
华法林	华法林: 由于本品诱导 CYP2C9,其血药浓度可能受到影响。	建议对其国际标准化比值 (INR) 进行监测。
利伐沙班 (利托那韦 600 mg 每天两次)	利伐沙班: AUC: ↑ 155%,C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↓ 30% 有抑制作用。	合并给予利伐沙班和本品可能使利伐沙班的暴露量增加,从而增加出血的风险。接受本品伴随治疗的患者不推荐使用利伐沙班。
Vorapaxar	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 有抑制作用,血清浓度会增加。	不推荐本品与 Vorapaxar 联合用药 (参见【注意事项】及 Vorapaxar 药品说明书)。
抗酸药		
苯妥英	苯妥英: 由于本品诱导 CYP2C9 和 CYP2C19,其稳态血清浓度会出现轻度降低。 洛匹那韦: 由于苯妥英诱导 CYP3A,其血清浓度会降低。	本品与苯妥英联合用药时必须谨慎。联合用药时,应对苯妥英水平进行监测,与苯妥英联合用药时,本品剂量可能增加,尚未在临床实践中对剂量调整进行评估。与苯妥英合并使用时,本品不能每天给药一次。
卡马西平和苯巴比妥	卡马西平: 由于本品抑制 CYP3A,其血清浓度会增加。 卡马西平和苯巴比妥诱导 CYP3A,其血清浓度可能会降低。	本品与卡马西平或苯巴比妥联合用药时必须谨慎。联合用药时,应对卡马西平或苯巴比妥水平进行监测,与卡马西平或苯巴比妥联合用药时,本品剂量可能增加。尚未在临床实践中对剂量调整进行评估。与卡马西平或苯巴比妥合并使用时,本品不能每天给药一次。
拉莫三嗪和丙戊酸	拉莫三嗪: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 50% 由于拉莫三嗪的葡萄糖苷酸化作用 丙戊酸: ↓	当本品与丙戊酸伴随使用时,更密切监测丙戊酸下降效应。对于目前正接受拉莫三嗪维持剂量治疗同时开始或停止使用本品的患者:如果加用本品,可能需要增加拉莫三嗪的剂量,如果停用本品,则需要减少拉莫三嗪的剂量;因此,要监测拉莫三嗪的血药浓度,特别是在开始或停用本品期间或开始或停用本品后 2 周内,以便观察是否需要调整拉莫三嗪的剂量。对于目前正在服用本品并且开始使用拉莫三嗪的患者:无需对推荐的拉莫三嗪剂量进行递增调整。
抗抑郁药和抗焦虑药		
曲唑酮,单剂量(利托那韦,200mg BID)	曲唑酮: AUC: ↑ 2.4 倍 曲唑酮与利托那韦联合用药后出现恶心、头晕、低血压和晕厥等不良反应。	曲唑酮与本品联合用药时是否也会出现相似的曲唑酮浓度升高尚未知。这种联合用药方式应当慎用并且应当考虑减少曲唑酮的用药剂量。
抗真菌药		
酮康唑和伊曲康唑	酮康唑和伊曲康唑: 由于本品抑制 CYP3A,其血清浓度可能会增加。	不建议使用高剂量的酮康唑和伊曲康唑(<200 mg/天)。
伏立康唑	伏立康唑: 血清浓度可能降低。	伏立康唑和低剂量利托那韦(100 mg 每日两次)联合用药时,除非判定患者使用伏立康唑的利大于弊,否则应避免这种联合用药。
抗风湿药物		
秋水仙碱,单剂量(利托那韦200mg,每天两次)	秋水仙碱: AUC: ↑ 13 倍,C _{max} : ↑ 1.8 倍 由于利托那韦对 P-gp 和/或 CYP3A4 有抑制作用。	对于肾功能和/或肝功能损害患者禁止洛匹那韦/利托那韦与秋水仙碱合并给药,因为可能增加与秋水仙碱有关的严重的和/或危及生命的反应,如神经肌肉毒(包括横纹肌溶解症)。对于肾功能正常功能的患者,如服用洛匹那韦/利托那韦,建议降低秋水仙碱的剂量或中断秋水仙碱的治疗。参考秋水仙碱说明书。
抗组胺药		
阿司咪唑特非那定	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度会增加。	禁忌本品和阿司咪唑、特非那定联合使用,由于这些药物可能会增加严重心律失常的风险(参见【禁忌】)。
抗感染剂		
夫西地酸	夫西地酸: 由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 有抑制作用,因此血清浓度可能增加。	禁止伴随给予本品和夫西地酸来治疗皮肤反应,因为这可能增加与夫西地酸有关的不良事件的风险。特别是横纹肌溶解症。用于有关关节感染的治疗时,如果合并给药不可避免,强烈建议对肌肉不良事件进行密切临床监测。

抗疟疾药物		
贝达喏啶 (单次剂量) (洛匹那韦/利托那韦 400/100 mg 每日两次,多剂量)	贝达喏啶: AUC: ↑ 22%,C _{max} : ↔ 随着联合用药时间的推移,可能对贝达喏啶的血浆暴露量的影响将更为明显。可能是由于洛匹那韦/利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用。	因为具有贝达喏啶相关性不良事件的风险,故应避免合并用药。仅在获益大于风险时,可使用贝达喏啶与洛匹那韦/利托那韦的合并给药,建议进行频繁的心电图监测和转氨酶监测(参见【注意事项】),并参考贝达喏啶的说明书。
德拉马尼 100mg BID(洛匹那韦/利托那韦 400/100 mg BID)	德拉马尼: AUC: ↑ 22%, DM-6705 (德拉马尼活性代谢物): AUC: ↑ 30% 随着联合用药时间的推移,对 DM-6705 暴露的影响将更为明显。	由于存在与 DM-6705 相关的 QTc 间期延长的风险,如果联合用药是必要的,建议全程进行非常频繁的心电图监测(参见【注意事项】及德拉马尼药品说明书)。
利福布汀,150mgQD	利福布汀(母药和其活性代谢物 25-O-去乙酰毛茛苳药): AUC: ↑ 5.7 倍 C _{max} : ↑ 3.5 倍	与本品合用时,推荐的利福布汀剂量为 150 mg,每周三次间隔相同的次数给药(例如周一、周三、周五),必须加强利福布汀相关不良事件(包括中性粒细胞减少症和骨髓炎)的监测,因为合并用药可能增加利福布汀的暴露量。对 150 mg 每周三次给药不耐受的患者,可将剂量减少至 150 mg 每周两次给药(间隔相同的次数),要记住的是,150 mg 每周两次的给药方案可能不会达到利福布汀的最佳暴露水平,因此会增加利福布汀耐药风险并导致治疗失败。合用时无需对本品的剂量进行调整。
利福平	洛匹那韦: 由于利福平诱导 CYP3A,洛匹那韦浓度可能会大幅降低。	不推荐利福平与本品联合用药。利福平与本品联合用药后会显著降低洛匹那韦的血药浓度并显著影响洛匹那韦的治疗效果。将洛匹那韦/利托那韦的剂量调整至 400mg/400mg (如本品 400/100mg+利托那韦 300mg) 每日两次可以在一定程度上弥补 CYP3A4 诱导利福平所带来的效应。然而,这种剂量的调整可能导致 ALT/AST 升高并增加胃肠功能紊乱。因此除非确认必须使用,否则不建议二者联合用药。如果必须避免必须使用这种联合给药,则可将本品的剂量调整为 400mg/400mg 每日两次并对利福平的安全性和治疗浓度进行严密监测,应在开始使用利福平后再逐渐增加本品的用药剂量。
抗精神药物		
鲁拉西酮	由于洛匹那韦 / 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】)。
哌喹清	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,预期哌喹清的浓度将会增加。	禁忌本品和哌喹清联合使用,因为这种药物会增加严重的血液疾病或其它其它严重不良影响的风险(参见【禁忌】)。
噻硫平	因为洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 有抑制作用,噻硫平的血药浓度预计会升高。	本品不应该与噻硫平联合用药,因为可能会增加噻硫平相关的毒性。
茶二氢嘧啶		
呋达唑仑	口服呋达唑仑: AUC: ↑ 13 倍 口服呋达唑仑: AUC: ↑ 4 倍 由于本品抑制 CYP3A。	本品不应与口服呋达唑仑联合用药,而在与经外呋达唑仑联合用药时应谨慎。本品与经外呋达唑仑联合用药,则给药过程应在重症监护病房(ICU)或者类似条件下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。如果呋达唑仑的给药次数超过一次,应考虑对其治疗剂量进行调整。
β₂肾上腺素受体激动剂 (长效)		
沙美特罗	沙美特罗: 由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 有抑制作用,其血清浓度可能升高。	合并用药可能导致与沙美特罗有关的心血管事件的风险增加,包括 QT 间期延长、心悸和窦心动过缓,因此,不建议本品和沙美特罗合并给药。
抗通组抑制剂		
非洛地平、硝苯地平、尼卡地平	非洛地平、硝苯地平、尼卡地平: 由于本品抑制 CYP3A,其血清浓度可能会增加。	本品与这些药物联合应用时建议对疗效和不良反应进行临床监测。
皮质激素		
地塞米松	洛匹那韦: 由于地塞米松诱导 CYP3A,其血清浓度可能会降低。	本品与这些药物联合用药时建议对抗病毒作用进行临床监测。
吸入用、注射用或鼻腔内给药制剂氟替卡松丙酸酯,布地奈德,曲安奈德。	氟替卡松丙酸酯: 50μg,每日四次,鼻腔内给药: 血清浓度 ↑ 1.86% 皮质醇水平 ↓ 86%	当氟替卡松丙酸酯吸入给药时预期效果更加明显。在利托那韦与吸入性或液雾型氟替卡松丙酸酯联合用药时,患者会出现全身性皮质激素效应反应包括库欣综合征和肾上腺抑制;这在通过 P450 3A4 通路代谢的其它类固醇如布地奈德联合用药时也可能发生。因此,除非确定治疗带来的益处大于发生全身性皮质激素效应反应的风险,否则不建议本品与这类皮质激素联合用药。联合用药时应考虑减少皮质激素的剂量并对局部和全身反应进行密切监测,或者更换其它非 CYP3A4 底物的糖皮质激素(如倍氯米松)。此外,如果患者中融合皮质激素的使用,应逐步降低其用药剂量,该过程将会持续一段较长的时间。
勃起功能障碍, 磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂		
阿伐那非(利托那韦 600 mgBID)	由于本品抑制 CYP3A,使得阿伐那非 AUC: ↑ 13 倍	禁止合并使用本品和阿伐那非。
他达拉非	他达拉非: AUC: ↑ 2 倍 由于本品抑制 CYP3A。	用于勃起动脉高血压的治疗:禁止合并使用本品和西地那非。不建议本品和他达拉非合并给药。 用于勃起功能障碍的治疗:给正在接受本品治疗的患者开具西地那非那他达拉非处方时要格外谨慎,应加强对不良事件的监

			测,包括低血压、昏厥、视觉变化和勃起时间延长。当与本品合用时,西地那非的剂量在 48 小时内不得超过 25 mg,他达拉非的剂量在 72 小时内不得超过 10 mg。 与本品联合用药时,西地那非在 48 小时内服用剂量不得超过 25mg,他达拉非每 72 小时内服用剂量不得超过 10mg,西地那非用于治疗勃起动脉高压时禁止与本品合用。 伐地那非禁止与本品合用。
西地那非	西地那非: AUC: ↑ 11 倍 由于本品抑制 CYP3A。		
伐地那非	伐地那非: AUC: ↑ 49 倍 由于本品抑制 CYP3A。		
麦角生物碱			
二氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度会增加。	禁忌本品和麦角生物碱联合使用,因为会导致急性麦角毒性,包括血管痉挛和局部缺血(参见【禁忌】)。	
肾脏促动力药			
西沙比利	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 CYP3A 的抑制作用,血清浓度会增加。	禁忌本品和西沙比利联合使用,因为会增加严重心律失常的风险(参见【禁忌】)。	
HCV 直接抗病毒药物 (DAA)			
艾尔巴韦/格拉瑞韦 (50/200 mgQD)	艾尔巴韦: AUC: ↑ 2.71 倍 C _{max} : ↑ 1.87 倍,C _{min} : ↑ 3.58 倍 格拉瑞韦: AUC: ↑ 11.86 倍 C _{max} : ↑ 6.31 倍,C _{min} : ↑ 20.70 倍 (联合使用作用机制,包括对 CYP3A 的抑制作用) 洛匹那韦: ↔	禁忌本品和艾尔巴韦/格拉瑞韦联合使用。(参见【禁忌】)。	
格卡瑞韦/哌仑他韦	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 P-糖蛋白、BCRP 和 OATP1B 的抑制作用,血清浓度可能会增加。	由于与格卡瑞韦暴露量增加相关的 ALT 升高的风险增加,因此不建议格卡瑞韦/哌仑他韦与本品合并给药。	
奥比帕利(奥比帕韦/帕立瑞韦/利托那韦 400/100 mg BID)	奥比帕韦: ↔ 帕立瑞韦: AUC: ↑ 2.17 倍,C _{max} : ↑ 2.04 倍 C _{trough} : ↑ 2.36 倍 (对 CYP3A/转运载体的抑制作用) 达索韦韦: ↔ 洛匹那韦: ↔	禁止联合使用。 洛匹那韦/利托那韦 800/200 mg 一天一次或 400/100 mg 一天两次与奥比帕利(奥比帕韦/帕立瑞韦/利托那韦)联合或不联合达索韦韦时,观察到对于 DAAs 与洛匹那韦的影响相似(参见【禁忌】)。	
奥比帕利(奥比帕韦/帕立瑞韦/利托那韦) 25(150/100 mgQD)	奥比帕韦: ↔ 帕立瑞韦: AUC: ↑ 6.10 倍 C _{max} : ↑ 4.76 倍 C _{trough} : ↑ 12.33 倍 (对 CYP3A/转运载体的抑制作用) 洛匹那韦: ↔	禁止联合使用。 洛匹那韦/利托那韦 800/200 mg 一天一次或 400/100 mg 一天两次与奥比帕利(奥比帕韦/帕立瑞韦/利托那韦)联合或不联合达索韦韦时,观察到对于 DAAs 与洛匹那韦的影响相似(参见【禁忌】)。	
索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦	由于洛匹那韦 / 利托那韦对 P-糖蛋白、BCRP 和 OATP1B 的抑制作用,索磷布韦、维帕他韦、伏西瑞韦的血清浓度可能会增加。但是,仅有伏西瑞韦暴露量的增加才认为具有临床相关性。	不建议本品与索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦合并给药。	
HCV 蛋白酶抑制剂			
西美瑞韦 200mg,每天一次(利托那韦 100mg BID)	西美瑞韦: AUC: ↑ 7.2 倍,C _{max} : ↑ 4.7 倍 C _{min} : ↑ 14.4 倍	不建议本品与西美瑞韦合并给药。	
羧药			
圣约翰草(贯叶连翘提取物)	洛匹那韦: 由于含圣约翰草的草药制剂诱导 CYP3A,其血清浓度可能会降低。	含有圣约翰草的草药制剂不得与洛匹那韦和利托那韦合用。如果一名患者已经服用圣约翰草,应停止圣约翰草的使用,如果可能,应对病毒载量水平进行检测。在停用圣约翰草后,洛匹那韦和利托那韦的血药浓度可能会增加。可能需要对本品的剂量进行调整,诱导作用可以持续到圣约翰草停用后至少 2 周。因此停用圣约翰草 2 周后可以安全地服用本品。	
免疫抑制剂			
环孢素、西罗莫司(雷帕霉素)和克莫司	环孢素、西罗莫司(雷帕霉素)和克莫司: 由于本品抑制 CYP3A,其血清浓度可能会增加。	建议更加经常地监测这些药物的治疗浓度,直至其达到稳定的血清浓度。	
降脂药			
洛伐他汀和辛伐他汀	洛伐他汀,辛伐他汀: 由于本品抑制 CYP3A,其血清浓度可能增加。	由于 HMG-CoA 还原酶抑制剂血清浓度增加可能诱发肌病,包括横纹肌溶解症,因此禁止这些药物与本品合用。	
血脂调节剂			
Lomitapide	CYP3A4 抑制剂使 Lomitapide 的暴露量增加,强效抑制剂使暴露量增加约 27 倍。由于本品抑制 CYP3A, Lomitapide 的血药浓度预计会增加。	禁止本品与 Lomitapide 合并给药(见 Lomitapide 的药品说明书)。	
阿托伐他汀	阿托伐他汀: AUC: ↑ 5.9 倍,C _{max} : ↑ 4.7 倍 由于本品抑制 CYP3A。	不推荐阿托伐他汀与本品联合应用。若必须使用阿托伐他汀,应在安全监测的同时使用最低剂量的阿托伐他汀。	
瑞舒伐他汀, 20mg QD	瑞舒伐他汀: AUC: ↑ 2 倍,C _{max} : ↑ 5 倍 瑞舒伐他汀很少通过 CYP3A 代谢,其血清浓度会增加,相应作用机制可能是抑制了转运蛋白。	瑞舒伐他汀与本品合用时应谨慎,并考虑降低剂量。	

氟伐他汀或普伐他汀	氟伐他汀,普伐他汀: 预期无代谢相互作用。 普伐他汀不通过 CYP450 代谢。 氟伐他汀部分通过 CYP2C9 代谢。	若需要使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂,推荐使用氟伐他汀或普伐他汀。
消炎药		
丁丙诺啡,16 mg QD	丁丙诺啡: ↔	不需要进行剂量调整。
美沙酮	美沙酮: ↓	建议监测美沙酮的血药浓度。
口服避孕药		
乙炔雌二醇	乙炔雌二醇: ↓	如果需要本品与含有乙炔雌二醇的避孕药(无论何剂型,如口服剂型或贴片)联合用药,必须加用其它避孕方法。
戒断药		
安非他酮	安非他酮和其活性代谢物,经基安非他酮: AUC 和 C _{max} ↓ ~50% 该效应可能与安非他酮代谢物的诱导有关。	若本品与安非他酮的合用无法避免,应对安非他酮的疗效进行密切的临床监测。尽管诱导使有效浓度降低,也不应超过安非他酮的推荐剂量。
甲状腺激素替代疗法		
左旋甲状腺素	据上市后数据表明,含有利托那韦的产品和左旋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),至少在开始和/或结束洛匹那韦/利托那韦使用后的第一个月。
血管扩张药:		
波生坦	洛匹那韦-利托那韦: 由于波生坦对 CYP3A4 的诱导作用,洛匹那韦/利托那韦的血浆浓度可能会下降。 波生坦: AUC: ↑ 5 倍,C _{max} : ↑ 6 倍 起始,波生坦的 AUC 和 C _{max} ↓ ~50% 该效应可能与安非他酮代谢物的诱导有关。	给予本品和波生坦时要谨慎。当本品与波生坦合并用药时,要监测 HIV 治疗的有效性,并且密切观察患者出现的发生毒性,尤其是在合并用药第一周内。
利奥西呱	由于本品对 CYP3A 和 P-gp 有抑制作用,其血清浓度可能增加。	不建议利奥西呱与本品联合用药(参见【注意事项】及利奥西呱的药品说明书)。
其它药物		
根据已知的代谢特性,本品与氨基甲酸、甲氧吡啶、新诺明、阿奇霉素或氟喹酮等药物之间不会有明显的临床相互作用。		

【药物已知】

迄今为止,患者使用本品急性过量的事件极少见。
在实验犬中观察到不良临床症状包括流涎、呕吐和腹泻/大便异常。在小鼠、大鼠或实验犬中观察到的毒性反应包括活动减少、共济失调、消瘦、脱水 and 震颤。
本品过量没有特效解毒剂。本品过量的处理应采取包括监测生命体征和观察患者临床症状在内的一般支持性治疗措施,如有指征,可通过呕吐或洗胃清除未吸收的药物活性成份。还可使用活性炭辅助清除未吸收的药物。因为本品的蛋白结合率很高,透析可能无助于大量清除药物。

【药理学】

作用机制

本品为洛匹那韦与利托那韦组成的复方制剂。洛匹那韦是一种 HIV 蛋白酶抑制剂,可以阻断 Gag-Pol 聚合蛋白的分裂,导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒;利托那韦是一种针对 HIV-1 和 HIV-2 天冬氨酸蛋白酶活性位点的抑制剂,通过抑制 HIV 蛋白酶使该酶无法处理 Gag-Pol 多聚蛋白的前体,导致生成非成熟形态的 HIV 颗粒,从而无法启动新的感染周期。利托那韦可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢,从而产生更高的洛匹那韦浓度。

在急性感染性感染的淋巴母细胞系和外周血淋巴细胞中检测了洛匹那韦对实验室 HIV 株和临床 HIV 分离病毒株的抗病毒活性。在不加入血清的情况下,洛匹那韦对五种不同 HIV-1 亚型 B 的实验感染病毒株的 50%平均 IC₅₀ 为 19 nM。在不加和加 50% 人血清时,洛匹那韦对 MT4 细胞中 HIV-1_{nc} 的平均 IC₅₀ 分别为 17nM 和 102nM。在不加入血清时,洛匹那韦对多种 HIV-1 临床分离株的平均 IC₅₀ 为 6.5nM。

体外耐药性筛选

已在体外筛选出了对洛匹那韦敏感性下降的 HIV-1 分离株。在体外,单独使用洛匹那韦以及使用本品达到特定的血清浓度时,可以观察到 HIV-1 的体外替代。对传代过程中选择出的病毒株进行基因型和表型分析,结果显示:在利托那韦存在时,达到这些浓度比值的情况下不会影响到洛匹那韦耐药性。总体而言,洛匹那韦和其他蛋白酶抑制剂的表型交叉耐药性的体外特征提示,洛匹那韦敏感性的降低与利托那韦和哌地那韦的敏感性降低密切相关,而与安伐那韦、沙奎那韦和奈非那韦的敏感性降低无密切关联。

遗传毒性
洛匹那韦和利托那韦 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞瘤、人淋巴细胞染色体畸变试验及小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性
洛匹那韦和利托那韦以 2:1 比例联合给药时,10/5、30/15 或 100/50mg/kg/日的剂量下均未见到雄性和雌性大鼠生育力的影响。根据 AUC 测定值,100/50 mg/kg/日剂量下雄性和雌性大鼠洛匹那韦和利托那韦暴露量分别为人在推荐治疗剂量(400/100 mg,每日 2 次)下暴露量的 0.7 倍和 1.8 倍。

妊娠大鼠或家兔给予洛匹那韦/利托那韦,未见与给药相关的胎仔畸形。在母体中毒剂量(100/50mg/kg/日)下,大鼠中可见胚胎和胎仔发育毒性(早期吸收、胎仔运动能力下降、胎仔体重下降、骨骼变异发生率增高和骨骼化延迟)。

家兔在母体中毒剂量(80/40 mg/kg/日)下未见胚胎和胎仔发育毒性。根据 AUC 测定值,家兔在 80/40 mg/kg/日剂量下的洛匹那韦和利托那韦暴露量约等于人类在推荐治疗剂量(400/100 mg,每日 2 次)下暴露量的 0.6 倍和 1.0 倍。

在一项大鼠围产期毒性试验中,洛匹那韦/利托那韦在 40/20mg/kg/日及更大剂量下具有发育毒性(分娩过程中及产后 21 天内新生仔存活率降低)。

小鼠和大鼠连续 104 周经口给予洛匹那韦/利托那韦,结果显示,当给药剂量近似于推荐剂量(400/100mg,每日 2 次)下暴露量(基于 AUC_{0-24h}测量)的 1.6-2.2 倍(小鼠)、0.5 倍(大鼠)时,雄性和雌性小鼠以及雌性大鼠良性肝细胞腺瘤发生率以及肝细胞腺瘤和癌联合发生率上升。

利托那韦的致瘤作用已经在小鼠和大鼠中进行了研究。在雄性小鼠中,腺瘤发生率、腺瘤和肝癌联合的发生率呈现

剂量依赖性的增高。基于 AUC 测量结果,试验中雄性小鼠在高剂量下的暴露量近似于人类在推荐治疗剂量(本品 400/100mg,每日 2 次)下暴露量的 4 倍。在此剂量下,在雌性小鼠中未见肿瘤发生率升高。雌性小鼠在高给药剂量的暴露量相当于人类暴露量的 9 倍。大鼠中未见肿瘤发生率升高,大鼠在高剂量下的暴露量近似于人类在推荐剂量(400/100mg,每日 2 次)下暴露量的 0.7 倍。根据动物试验获得的暴露量数据,所观察到效应的意义尚不清楚。

【药代动力学】

人们已对洛匹那韦与利托那韦合并给药时在健康成年志愿者和 HIV 感染患者的药代动力学特性进行了研究;这两组人群中均没有明显差异。洛匹那韦和利托那韦基本上全部由肝经 CYP3A4 代谢。利托那韦和洛匹那韦的代谢,从而提高洛匹那韦的血浆浓度。在药代试验中,HIV 感染患者服用本品 400/100 mg 每日两次后,洛匹那韦的平均稳态血清浓度约比健康志愿者的血清高 15-20 倍。利托那韦血浆浓度比利托那韦按 600mg 每日两次给药所得浓度的 7% 还低。洛匹那韦的体外抗病毒 EC₅₀ 约比利托那韦低 10 倍。因此,本品的抗病毒活性是由洛匹那韦产生的。

吸收:
多次给予本品(400/100mg 每日两次,无饮食限制,持续用药 2 周),约在用药 4 小时后洛匹那韦血清浓度达峰,其峰浓度(C_{max})为 12.3 ± 5.4 μg/mL。清晨给药前的平均稳态谷浓度为 8.1 ± 5.7 μg/mL。超过 12 小时给药间隔的洛匹那韦 AUC 为 113.2 ± 60.5 μg·h/mL。洛匹那韦/利托那韦在人体的绝对生物利用度尚未确定。

食物对口服吸收的影响:与禁食状态相比,单剂量的本品 400/100mg 与食物同服(高脂肪饮食, 872 千卡, 56% 热量来自脂肪),其 AUC_{0-8h} 和 C_{max} 的改变没有显著性临床意义。因此,本品可以与食物同服或不与食物同服。与本品胶囊相比,在与食物同服的条件下,本品的药代动力学变异较少。

分布:
稳态时,洛匹那韦约有 98-99% 与血浆蛋白结合。洛匹那韦与 α-1 酸性糖蛋白(AAG)和白蛋白均可结合;但它与 AAG 的亲合力更高。在稳态下,本品 400/100 mg 每日两次给药后,洛匹那韦的蛋白结合在观察到的浓度范围内保持恒定,健康志愿者和 HIV 阳性患者之间情况相似。

代谢:
用人肝微粒体进行的体外实验表明,洛匹那韦主要经氧化代谢。洛匹那韦被肝细胞色素 P450 系统广泛代谢,且几乎专门由 CYP3A 异构体代谢。利托那韦是一个强效的 CYP3A 抑制剂,可抑制洛匹那韦的代谢,因此能够提高洛匹那韦的血浆浓度。一项人体“C-洛匹那韦”研究表明,单次给予本品 400/100mg 后,血浆放射活性的 89% 来自母体化合物,在人体中至少已鉴别出 13 个洛匹那韦的氧化代谢物。-4-氧和 4-氧代谢物异构体是具有抗病毒活性的主要代谢产物,但其中血浆放射活性的存在时间很短,仅仅 1 分钟。实验表明利托那韦能够诱导代谢酶,从而诱导其自身的代谢,也可能诱导洛匹那韦的代谢。在多次给药过程中,洛匹那韦在给药前的浓度随时间下降,约在 10 天后 2 周后达到稳定。

清除:
单剂量给予 ¹⁴C-洛匹那韦和利托那韦 400/100mg 后,在尿和粪便中检测到的 ¹⁴C-洛匹那韦分别占给药剂量的 10.4 ± 2.3% 和 82.6 ± 2.5%。从尿和粪便中检测到的原形洛匹那韦分别占剂量的 0.2% 和 19.8%。多次给药后,以原形从尿中排出的洛匹那韦不到给药剂量的 3%。超过 12 小时给药间隔的洛匹那韦半衰期(从波峰到波谷)平均为 5-6 小时,洛匹那韦的表现清除率为 6-7 L/h。
每日一次用药:

本品每日一次用药方法的药代动力学研究已在未接受过抗反转录病毒药物治疗的患者中进行。每名患者服用本品 800/200mg 同时服用他达拉非 200mg 和替诺福韦 DF 300mg 每日一次。多次给予本品(800/200mg 每日一次,无饮食限制,持续用药 2 周),约在给药 6 小时后洛匹那韦血清浓度达峰,其峰浓度(C_{max})为 14.8 ± 3.5 μg/mL。清晨给药前平均稳态谷浓度为 5.5 ± 5.4 μg/mL。超过 24 小时给药间隔的洛匹那韦 AUC 为 206.5 ± 89.7 μg·h/mL,与每日两次用药方法相比,每日一次的用药方法会使 C_{max}/C_{trough} 值下降约 50%。

特殊人群

儿童:

2 岁以下儿童的药代动力学数据有限。53 名年龄在 6 个月至 12 岁的儿童患者参加了洛匹那韦/利托那韦口服液 300/75 mg/m² 每日两次和 230/57.5 mg/m² 每日两次的药代动力学研究。在给予本品 230/57.5 mg/m² 每日两次(不给奈韦拉平)(n=12)或 300/75 mg/m² 每日两次(给奈韦拉平)(n=12)后,洛匹那韦的平均稳态 AUC_{0-8h} 和 C_{max} 分别为 12.6 ± 3.1 μg·h/mL 和 8.2 ± 3.6 μg/mL,3.4 ± 2.1 μg/mL 和 8.8 ± 3.6 μg/mL,10.0 ± 3.6 μg/mL,3.6 ± 5.5 μg/mL,230/57.5 mg/m² 每日两次(不给奈韦拉平)方案和 300/75 mg/m² 每日两次(给奈韦拉平)方案得到的洛匹那韦血浆浓度与在接受 400/100 mg 每日两次方案(不给奈韦拉平)的成年患者得到的血浆浓度相近。基于当前有限数据,不应在儿童患者中采用每日一次的用药方法。

妊娠和哺乳期:

尚未在老年患者中对本品的药代动力学进行研究。成年患者未见与年龄或性别相关的药代动力学差异。药代动力学的种族差异尚未确定。

孕妇及哺乳期妇女:

在一项开放的药代动力学研究中,12 例小于 20 孕周接受抗病毒治疗的 HIV 感染孕妇服用洛匹那韦/利托那韦 400mg/100mg(200/50mg 2 次) BID 至 30 孕周。30 孕周时,剂量增加至 500/125mg(200/50mg 2 次+100/25mg 1 次) BID 直到产后两周。分别在孕中期(20-24 孕周)、孕晚期增加剂量(30 孕周)、孕晚期增加剂量后(32 孕周)和产后 8 周监测 12 小时洛匹那韦血清浓度。结果显示,剂量的增加并没有导致洛匹那韦血清浓度升高。

在另一项开放的药代动力学研究中,做为联合抗病毒治疗的一部分,19 例 HIV 感染的孕妇从怀孕前服用洛匹那韦/利托那韦 400/100mg BID,采集起始剂量、孕中期、孕晚期、分娩和产后 4-6 周(产后接受治疗的妇女)超过 12 小时的血药浓度,分析血浆中洛匹那韦总体/游离浓度。

HIV-1 感染的孕妇接受洛匹那韦/利托那韦 BID 治疗后的药代动力学数据见下表。

表 4 HIV 感染孕妇洛匹那韦稳态药代动力学参数平均值(%CV)		孕中期	孕
-----------------------------------	--	-----	---