

浙江省医院药事管理质控中心文件

浙药质控〔2023〕12号

浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议

（第三期，2023年6月9日）

为进一步规范新冠抗病毒药物的合理应用，保障患者用药安全，提升药物治疗水平，浙江省医院药事管理质控中心组织药学专家、临床专家进行论证，以临床问题为出发点，基于目前循证医学证据及临床实践，结合相关治疗药物的药学特性，在前两期的基础上形成并发布《浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议》（第三期），主要关注国内新上市的口服抗新冠病毒药物（先诺特韦片/利托那韦片组合包装、氢溴酸氩瑞米德韦片、来瑞特韦片）的临床应用问题。

考虑到新发临床问题的出现、临床证据更新以及国内药物的

可及性等，本建议将定期动态更新。

附件：1. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第三期）



浙江省医院药事管理质控中心

2023年6月9日

附件 1

浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议 (第三期)

一、先诺特韦片/利托那韦片组合包装的临床问题及药学建议

临床问题 1：已在用心血管疾病治疗药物的患者，能否同时服用先诺特韦片/利托那韦片？

推荐意见：

联用药品	相互作用	推荐意见
抗心律失常药物		
胺碘酮 决奈达隆	禁止联用	因胺碘酮和决奈达隆均具有较长半衰期，即使停用也无法避免药物相互作用，建议选用其他的新冠治疗药物。
普罗帕酮 奎尼丁	禁止联用	启用先诺特韦/利托那韦前停用；若无法停用，建议选用其他新冠治疗药物。
索他洛尔	安全使用	可联合使用。
调脂药物		
辛伐他汀 洛伐他汀	禁止联用	启用先诺特韦/利托那韦前停用，可改用普伐他汀或氟伐他汀。
阿托伐他汀 瑞舒伐他汀	谨慎联用	联用时他汀应采用最低给药剂量，或治疗期间暂停。
氟伐他汀 普伐他汀 非诺贝特	安全使用	可联合使用。
钙通道阻滞剂（CCB）		
氨氯地平 硝苯地平 非洛地平 拉西地平 尼卡地平 地尔硫卓	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，及时调整剂量，必要时停药。

维拉帕米		
血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）及血管紧张素 II 受体阻断药（ARB）		
缬沙坦 氯沙坦 厄贝沙坦	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，及时调整剂量，必要时停药。
坎地沙坦 奥美沙坦 替米沙坦 血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）	安全使用	可联合使用。
利尿剂		
呋达帕胺 托拉塞米	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，必要时停药。
氢氯噻嗪 呋塞米 螺内酯	安全使用	可联合使用。
β 受体阻滞剂		
美托洛尔 比索洛尔 卡维地洛 阿替洛尔	安全使用	可联合使用。

推荐依据:

利托那韦对几种细胞色素 P450 亚型具有高度亲和力，可抑制 CYP3A4 和 CYP2D6，诱导 CYP2C9；同时对 P-糖蛋白也具有一定的抑制作用。当先诺特韦/利托那韦与通过这些途径代谢的药物联用时，会影响其疗效或增加不良反应的发生风险。

抗心律失常药物中的胺碘酮、决奈达隆和奎尼丁均由 CYP3A4 代谢，普罗帕酮被 CYP2D6 代谢。利托那韦与这些药物联用时可增加药物的血药浓度，增加心律失常的风险，甚至危及生命，因此临床上禁止联用。亲脂类他汀（辛伐他汀、洛伐他汀、

阿托伐他汀) 以及大部分 CCB 类降压药物主要经由 CYP3A4 代谢, 与先诺特韦/利托那韦片联用可能会导致药物的血药浓度升高, 增加不良反应的风险。部分 ARB 类药物(厄贝沙坦、氯沙坦) 和托拉塞米主要由 CYP2C9 代谢, 联用时会产生一定的相互作用, 需加强监测。

临床问题 2: 已使用抗凝/抗血小板药物的患者, 联用先诺特韦片/利托那韦片是否需要调整用药?

推荐意见:

(1) 抗凝药物使用推荐意见

联用药品	能否联用	推荐意见
利伐沙班	禁止联用	换用其他抗病毒药物
华法林	谨慎联用	密切监测 INR, 根据 INR 值调整剂量
阿哌沙班	谨慎联用	调整剂量使用, 对于使用标准剂量 5 mg bid 的房颤治疗, 剂量降至 2.5 mg bid, 而使用低剂量阿哌沙班 2.5 mg bid 时, 应根据具体情况继续使用低剂量
艾多沙班	谨慎联用	调整剂量使用, 对于使用标准剂量 60mg qd 的房颤治疗, 剂量降至 30mg qd, 而使用低剂量艾多沙班 30mg qd 治疗时, 应根据具体情况继续使用低剂量
达比加群酯	谨慎联用	调整剂量使用, 对于使用标准剂量 150mg bid 的房颤治疗, 肾功能正常的患者应将达比加群酯降至 110 mg bid, 中度肾功能损害的患者应降至 75 mg bid, 严重肾功能损害者禁用; 使用低剂量 110 mg bid 治疗房颤时, 应根据具体情况继续使用低剂量
普通肝素	安全联用	可联合使用
低分子肝素	安全联用	可联合使用

推荐依据:

尚未对抗凝药物与先诺特韦/利托那韦联合给药进行研究, 利伐沙班在肝脏中部分代谢(通过 CYP3A4、CYP2J2), 在尿液中

部分原型消除（通过 P-gp 和 BCRP），与利托那韦合用使利伐沙班 AUC 和 C_{max} 分别增加 153%和 53%。因此，应避免同时给予利伐沙班与先诺特韦/利托那韦。阿哌沙班是 CYP3A4 和 P-gp 的底物，艾多沙班与达比加群酯是 P-gp 底物，联合给药导致出血的风险增加。华法林是由不同细胞色素代谢的对映体的混合物，其中 R-华法林主要通过 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢，而 S-华法林(更有效)由 CYP2C9 代谢。利托那韦短期抑制 CYP3A4，更可能导致国际标准化比值（INR）降低，因此需要频繁监测 INR。相比之下，普通肝素和低分子肝素不被 CYP450 酶代谢，可与先诺特韦/利托那韦共同给药。

（2）抗血小板药物使用推荐意见

联用药品	能否联用	推荐意见
替格瑞洛	禁止联用	换用其他抗血小板药物，若患者血栓风险高，则换用其他抗病毒药物
氯吡格雷	谨慎联用	血栓形成高危患者避免联合使用氯吡格雷，可换用其他抗病毒药物；短时间内继续使用氯吡格雷导致其抗血小板作用下降对于临床情况是可接受时，则可维持氯吡格雷治疗
西洛他唑	谨慎联用	减量至 50 mg bid 使用
阿司匹林	安全联用	可联合使用
双嘧达莫	安全联用	可联合使用

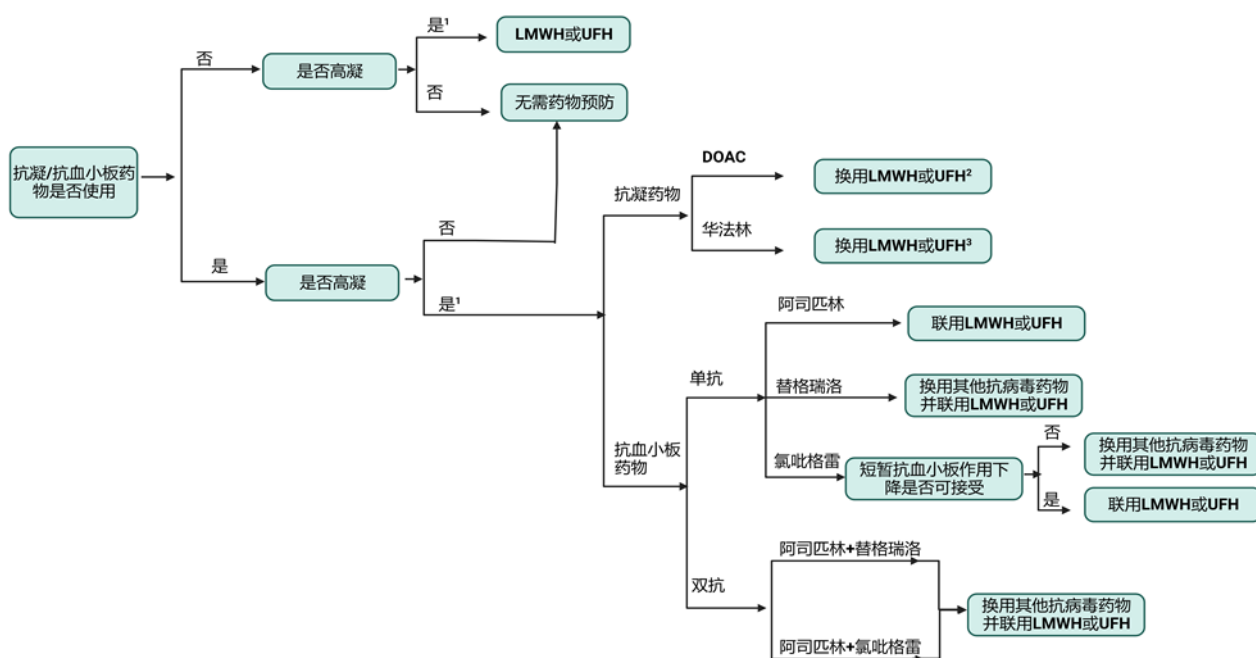
推荐依据:

尚未对抗血小板药物与先诺特韦/利托那韦联合给药进行研究，替格瑞洛是直接 P2Y₁₂ 受体抑制剂，与 CYP3A4 强抑制剂（如尼马瑞韦/利托那韦）合用，导致替格瑞洛暴露量大幅增加，导致患者出血风险增加，应避免联用；氯吡格雷是一种前体药物，在体内需通过 CYP3A4、2B6、2C19 和 1A2 转化为其活性代谢产物发

挥抗血小板作用，利托那韦为 CYP3A4 强抑制剂，利托那韦降低氯吡格雷活性代谢物的产生，氯吡格雷 AUC 减少 51%，血小板抑制减少 20%。西洛他唑被 CYP3A4 和 CYP2C19 广泛代谢，并在较小程度上被 CYP1A2 代谢，利托那韦增加西洛他唑的药理活性，西洛他唑说明书中建议接受强效 CYP3A4 抑制剂的患者可剂量减少至 50 mg bid 使用。

临床问题 3：COVID-19 可引起高凝状态，在使用先诺特韦片/利托那韦片时如何联用抗凝/抗血小板药物？

推荐意见：



注：¹需要评估患者是否为出血低风险且无抗凝禁忌，特别是三联抗凝抗血小板药物联用时，权衡利弊后使用；²从DOAC转为LMWH或UFH治疗时，应在预定给予下一剂DOAC时使用LMWH或UFH；³对于使用华法林患者可采用小剂量维生素K使得INR<2后启用LMWH或UFH；LMWH，低分子肝素；UFH，普通肝素；DOAC，直接口服抗凝药

推荐依据：

COVID-19 可引起高凝状态，住院患者（通常是静脉，但也可

能是动脉)血栓栓塞的风险增加。因此,对于住院患者,除非存在禁忌,应接受血栓预防,而在使用抗凝药物时,需要评估患者是否为出血低风险且无抗凝禁忌,权衡利弊后使用,由于肝素类药物与先诺特韦/利托那韦不存在潜在相互作用,抗凝药优选低分子肝素或普通肝素(HIT病史等除外);若患者除COVID-19住院外还有抗凝的其他基础适应证(如房颤),抗凝药物需更换为肝素类药物,以便在需要时更快地调整治疗;若还有抗血小板治疗的患者,先诺特韦/利托那韦与替格瑞洛禁止联用,并可能会降低氯吡格雷活性代谢产物浓度,两者需谨慎联用,对于单抗血小板药物治疗的,需评估两者联用期间氯吡格雷疗效短暂丧失是否可接受,对于双抗血小板治疗,由于血栓风险高,需换用其他抗病毒药物并联用肝素类药物,在三联抗凝抗血小板时更需要加强对出血风险的监测。

临床问题 4: 正在使用常用免疫抑制剂的患者如何应用先诺特韦片/利托那韦片?

推荐意见:

对于正在服用免疫抑制剂的新冠感染患者,需要使用先诺特韦/利托那韦时,需调整与利托那韦有明显相互作用的免疫抑制剂的剂量,主要包括他克莫司、环孢素、西罗莫司;而麦考酚类药物不需要进行剂量调整(详见用药建议)。先诺特韦/利托那韦疗程结束后,建议在2周内对这类免疫抑制剂进行严密血浓度监测,

并用于指导剂量调整。具体用药建议如下：

联用药品	能否联用	推荐意见
他克莫司	禁止联用	建议在最后一次他克莫司给药后 12 小时（他克莫司速释）或 24 小时（他克莫司缓释）开始使用先诺特韦/利托那韦，使用 5 天。 建议在第 6 天或第 7 天测定他克莫司浓度，此后每 2-4 天再进行血药浓度测定。如果浓度超过治疗浓度，应继续停用他克莫司。如果浓度在治疗浓度范围内，他克莫司可以在基线剂量的 25-50%重新开始。如果浓度低于治疗目标浓度，应在基线剂量的 25-75%时重新启用他克莫司。
西罗莫司	禁止联用	先诺特韦/利托那韦使用前 12 小时停西罗莫司，使用先诺特韦/利托那韦整个期间停用西罗莫司。 可在第 7 天重新启用，重新启用时以原剂量的 20%开始，每日剂量增加 20%。
环孢素	谨慎联用	建议在使用先诺特韦/利托那韦的整个过程中，环孢素剂量减少至原剂量的 20%同时改每日 1 次服用； 从第 6 天开始逐步重新启用环孢素。
麦考酚类药物	安全联用	因先诺特韦/利托那韦与麦酚钠相互作用较小，从相互作用角度无需调整剂量。但可根据新冠感染严重程度情况考虑减量或停用麦考酚类药物。

推荐依据：

利托那韦是 CYP3A 强效抑制剂，可升高经 CYP3A 代谢的免疫治疗药物的血浆浓度，如环孢素、他克莫司、西罗莫司。一项对健康志愿者的研究表明，在利托那韦（100 mg 每日一次）的稳定浓度下，环孢素 24 小时（C₂₄）和 AUC_{0-inf} 分别比不联用时高出 15.8 倍和 5.8 倍；环孢素的半衰期从 7h 延长到 25h。利托那韦对他克莫司药代动力学的影响更为剧烈，他克莫司 C₂₄ 和 AUC_{0-inf} 分别增加了 17 倍和 57 倍。他克莫司的半衰期从 32h 延长至 232h。利托那韦联合西罗莫司治疗 HIV 患者的研究推荐西罗莫司的剂量减少至 1/10 至 1/20。而且，环孢素、他克莫司、西罗

莫司为窄治疗窗药物，与利托那韦的这种相互作用可以引起这些免疫抑制剂明显的药物不良反应。而麦考酚类药物不经过 CYP3A 代谢，因此与利托那韦没有明显相互作用。

临床问题 5：已在用抗肿瘤治疗药物的患者，能否同时服用先诺特韦片/利托那韦片？

推荐意见：

(1) 延迟抗肿瘤治疗的时间取决于新冠感染的严重程度、肿瘤的类型和状态、延迟治疗导致癌症复发和进展的风险、合并症、治疗类型和强度以及治疗方案的不良影响。

新冠严重程度	新冠进展的风险	抗肿瘤治疗方案	抗肿瘤治疗推迟时间
重型/危重型	/	所有治疗	无论接受何种抗肿瘤治疗，暂停治疗至少 20 天，直到症状好转，且在不使用退烧药情况下退烧至少 24h;
轻型、中型或无症状感染者	长期粒缺; T 细胞缺乏症; 血液系统恶性肿瘤; 肿瘤累及肺部; 其他高危因素;	化疗	暂停治疗至少 14 天，直到症状好转，且在不使用退烧药情况下退烧至少 24h; 如果患者持续无症状，暂停治疗至阳性后 10 天
		造血干细胞移植或 CAR-T 治疗前	暂停治疗至少 14 天，直到症状好转，且在不使用退烧药情况下退烧至少 24h; 如果患者持续无症状，暂停治疗至阳性后 14 天
		靶向治疗; 长效生物治疗; 免疫检查点抑制剂; 放射治疗; 免疫治疗; 激素治疗	暂停治疗至少 10 天，直到症状好转，且在不使用退烧药情况下退烧至少 24h; 如果患者持续无症状，暂停治疗至阳性后 10 天

	无高危因素	靶向治疗;长效生物治疗;免疫检查点抑制剂;放射治疗;免疫治疗;激素治疗	暂停治疗至少 10 天,直到症状好转,且在不使用退烧药情况下退烧至少 24h; 如果患者持续无症状,暂停治疗至阳性后 10 天
--	-------	-------------------------------------	--

针对上述暂停抗肿瘤治疗的情况,至少暂停 10 天,而先诺特韦/利托那韦疗程为 5 天。后续重新开始抗肿瘤治疗可基本不考虑先诺特韦/利托那韦的影响,但仍需加强监测。

(2) 如果癌症无法控制而迫切需要抗肿瘤治疗的,则可由肿瘤学家自行判断,使用先诺特韦/利托那韦进行治疗。此种情况下,需考虑先诺特韦/利托那韦与抗肿瘤药物之间的相互作用,详见下表。

联用药品	能否联用	推荐意见
阿法替尼	谨慎联用	1.在阿法替尼使用 6 小时后服用先诺特韦/利托那韦;2.同时使用阿法替尼和先诺特韦/利托那韦的患者,如果不能耐受,可考虑将阿法替尼每日剂量减少 10 mg。在先诺特韦/利托那韦停用后,根据患者的耐受情况,考虑恢复先前的阿法替尼剂量。
阿来替尼	安全联用	可以联用
阿替利珠单抗	安全联用	可以联用
阿比特龙	安全联用	可以联用
阿帕他胺	禁止联用	可能会导致先诺特韦的浓度大幅度降低,因此考虑换用其他抗新冠病毒药物,如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等
阿贝西利	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物,如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等等; 2. 如果需要联合用药,考虑将阿贝西利剂量减至 50 mg,每天一次,并密切监测毒性; 3. 在急性感染的情况下,可暂停使用阿贝西利,在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后,可考虑重新启用阿贝西利。
阿那曲唑	谨慎联用	虽然可能增加阿那曲唑的浓度,但临床意义尚不清楚,联用时可能需要监测阿那曲唑的毒性。
阿昔替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物,如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等; 2.如果联合用药不可避免,建议将阿昔替尼的剂量减少 50%。在先诺特韦/利托那韦停用 3 天

		后恢复阿昔替尼之前的剂量；3. 可考虑暂停阿昔替尼，在先诺特韦/利托那韦停用3天后可重新恢复阿昔替尼。
艾伏尼布	禁止联用	两药联用可能导致先诺特韦/利托那韦浓度大幅下降，从而可能会显著降低先诺特韦/利托那韦的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等。
奥拉帕利	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将奥拉帕尼片的剂量减少至100 mg，每天两次，并密切监测毒性。注：以前耐受全剂量奥拉帕尼的患者可考虑减少奥拉帕尼剂量，但先前因毒性减少奥拉帕利剂量的患者不建议与先诺特韦/利托那韦合用；3. 考虑暂停奥拉帕利，并在先诺特韦/利托那韦停用3天后重新启动奥拉帕利。
奥希替尼	安全联用	可以联用
泊马度胺	安全联用	可以联用
比卡鲁胺	安全联用	可以联用
布加替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，则考虑将布加替尼的剂量减少50%，并监测毒性。在先诺特韦/利托那韦停用3天后恢复之前的剂量；3. 暂停布加替尼，在先诺特韦/利托那韦停用3天后重新启动布加替尼。
长春碱、长春新碱	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，需密切监测血液学和神经毒性。可以考虑根据经验减少剂量，特别是在以前经历过毒性或具有高毒性风险的患者中；3. 急性感染时，可考虑暂停长春碱类，在先诺特韦/利托那韦停用3天后重新启动长春碱类。
达雷妥尤单抗	安全联用	可以联用
达沙替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，可考虑将达沙替尼剂量降至40mg（每日服用140 mg达沙替尼的患者）和20mg（每日服用100或70 mg达沙替尼的患者），并密切监测毒性；3. 慢性CML患者，可考虑停用达沙替尼，在先诺特韦/利托那韦停用3天后重新启动达沙替尼。
达可替尼	安全联用	可以联用
达拉非尼	禁止联用	可能降低先诺特韦/利托那韦的浓度，进而可能显著降低先诺特韦/利托那韦的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等
达罗他胺	谨慎联用	鉴于达罗他胺耐受性相对较好，不建议调整剂量。
度伐利尤单抗	安全联用	可以联用

厄洛替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，则继续使用全剂量厄洛替尼，同时监测皮疹和腹泻。如果出现上述症状，厄洛替尼剂量以 50 mg 递减，或重新评估是否需要短暂的暂停；考虑暂停厄洛替尼，并在厄洛替尼最后一剂 24 小时后开始先诺特韦/利托那韦治疗，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动厄洛替尼。
恩曲替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将恩曲替尼剂量减至每天 100 mg，并监测毒性。先诺特韦/利托那韦停用 3 天后恢复先前的剂量；3. 考虑停用恩曲替尼，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动恩曲替尼。
恩扎卢胺	禁止联用	两药联用可能导致先诺特韦/利托那韦的浓度大幅降低，从而显著降低先诺特韦/利托那韦的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等
恩美曲妥珠单抗	谨慎联用	考虑延迟恩美曲妥珠单抗治疗，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后启动恩美曲妥珠单抗。
氟尿嘧啶(5-FU)	安全联用	可以联用
氟维司群	安全联用	可以联用
氟他胺	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果联合用药不可避免，则监测氟他胺的毒性和疗效；考虑暂停氟他胺，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动氟他胺。
吉非替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果同时使用，监测吉非替尼相关的毒性，或在必要时考虑减少剂量；3. 考虑暂停吉非替尼，在吉非替尼最后一剂 24 小时后开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动吉非替尼。
吉瑞替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果同时使用，监测吉瑞替尼相关的毒性，或在必要时考虑减少剂量或中断吉瑞替尼；3. 考虑暂停吉非替尼，在吉非替尼最后一剂 24 小时后开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动吉非替尼。
卡培他滨	安全联用	可以联用
卡赞替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将卡赞替尼的每日剂量减少 20mg，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 暂停卡赞替尼，在先诺特韦/利托

		那韦停用 3 天后重新启动卡赞替尼。
克唑替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，则考虑将克唑替尼的剂量至少减少 50%，并监测毒性。在先诺特韦/利托那韦 停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 暂停克唑替尼，在最后一剂克唑替尼 24 小时后，开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动克唑替尼
来那度胺	安全联用	可以联用
利妥昔单抗	安全联用	可以联用
拉帕替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合使用，考虑将拉帕替尼剂量从每天 1250 mg 降至 500 mg，并监测毒性。在拉帕替尼剂量向上调整之前，建议进行 7 天的洗脱期。
来曲唑	谨慎联用	如果联合使用，则监测来曲唑相关的毒性，必要时中断来曲唑的治疗或考虑减少剂量。
仑伐替尼	安全联用	可以联用
洛莫司汀	谨慎联用	联合用药应谨慎进行，并密切监测洛莫司汀的毒性。
洛拉替尼	禁止联用	两药联用可能降低先诺特韦的浓度，从而显著降低先诺特韦/利托那韦的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦等
芦可替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如需联用，建议将芦可替尼剂量减少一半，每天服用两次，并密切监测血象。
尼洛替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将尼洛替尼剂量降至每天 400 mg，并密切监测毒性；3. 在慢性 CML 患者中，可考虑暂停尼洛替尼，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动尼洛替尼。
帕妥珠单抗	安全联用	可以联用
帕博利珠单抗	安全联用	可以联用
哌柏西利	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，可考虑将哌柏西利剂量减少 40%（即，对于每日服用 125 mg，每日一次的患者剂量调整为每日服用 75 mg），并密切监测毒性。如果需要每天一次剂量低于 75 mg，则停止治疗；3. 可考虑停用哌柏西利，在哌柏西利最后一剂 24 小时后开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动哌柏西利。
培唑帕尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将帕唑

		帕尼的剂量减至 400 mg，每天一次，并密切监测毒性。如有必要，进一步减少剂量。注意，先前耐受全剂量培唑帕尼的患者可考虑减少培唑帕尼的剂量，然而，先前因毒性而减少剂量的患者可考虑每天 200-400 mg；3. 可考虑暂停培唑帕尼，在培唑帕尼最后一剂 24 小时后开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动培唑帕尼。
培美曲塞	安全联用	可以联用
硼替佐米	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，则密切监测硼替佐米的毒性；3. 可考虑暂停硼替佐米，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后考虑重新启动硼替佐米。
巯嘌呤	安全联用	可以联用
羟基脲	安全联用	可以联用
曲妥珠单抗	安全联用	可以联用
曲美替尼	安全联用	可以联用
瑞戈非尼	禁止联用	考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等
塞瑞替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将塞瑞替尼剂量减少 33%，并监测毒性；3. 考虑暂停塞瑞替尼，在最后一剂塞瑞替尼后 24 小时开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用后 3 天重新启动塞瑞替尼。
塞利尼索	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，密切监测塞利尼索毒性；3. 可考虑暂停塞瑞替尼，在最后一剂塞利尼索后 24 小时开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用后 3 天重新启动塞利尼索。
舒尼替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2. 如果需要联合用药，需对不良反应进行监测，胃肠道间质瘤（GIST）和转移性肾细胞癌（MRCC）的舒尼替尼剂量可降至每日 37.5 mg，胰腺神经内分泌肿瘤（pNET）的剂量可降至每天 25 mg；3. 可考虑暂停舒尼替尼，在最后一剂舒尼替尼后 24 小时开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用后 3 天重新启动舒尼替尼。
索拉非尼	禁止联用	考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等
他莫昔芬	谨慎联用	虽然可能降低他莫昔芬的疗效，但不具有临床意义，可以联用

托瑞米芬	禁止联用	考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等
维奈克拉	谨慎联用	1.考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2.对于已完成爬坡阶段且每日服用稳定剂量的维奈克拉的患者，也可考虑将维奈克拉剂量减少至少 75%
维布妥昔单抗	谨慎联用	两药联用可能增加 MMAE（抗体偶联的细胞毒药物）的浓度，从而导致中性粒细胞减少症的发生率增加，因此，考虑推迟维布妥昔单抗治疗，直到先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动
维莫非尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2.如果需要联合用药，监测维莫非尼相关毒性，必要时中断治疗或考虑减少剂量；3. 可考虑暂停维莫非尼，在最后一剂维莫非尼后 24 小时开始先诺特韦/利托那韦，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动维莫非尼。
伊布替尼	谨慎联用	1.考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2.如必须联合使用先诺特韦/利托那韦，则将伊布替尼剂量降至 140mg，并密切监测毒性，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 如果疾病允许，考虑暂停伊布替尼，在伊布替尼最后一剂 12 小时后开始先诺特韦/利托那韦治疗，并在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动伊布替尼。
伊马替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2.伊马替尼可在监测不良反应（液体滞留、恶心和中性粒细胞增多症）情况下联合用药。
依托泊苷	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2.如果需要联合用药，则密切监测依托泊苷的毒性，并考虑减少剂量。在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 考虑停用依托泊苷，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动依托泊苷。
依西美坦	安全联用	可以联用
泽布替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦、来瑞特韦等；2.如果需要联合用药，考虑将泽布替尼的剂量减少至 80 mg，每天一次，并监测毒性。如果泽布替尼出现 3 级毒性，则应中断泽布替尼治疗。在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后考虑恢复之前的剂量；3. 可考虑停用泽布替尼，在先诺特韦/利托那韦停用 3 天后重新启动泽布替尼。

推荐依据:

肿瘤患者感染新冠的严重程度与死亡率较高，美国权威机构国家综合癌症网络（NCCN）2022 年发布了癌症相关感染指南（version 3.2022），在此版本中更新了感染新冠的肿瘤患者的管理。

临床问题 6: 先诺特韦片/利托那韦片和抗真菌药物合用存在药物相互作用吗? 应该如何联用?

推荐意见:

联用药物	能否联用	推荐意见
伏立康唑	禁止联用/有条件谨慎联用	说明书提示禁止联用; 经权衡利弊, 如病情需要必须使用, 应在监测伏立康唑血药浓度情况下谨慎联用。
酮康唑	谨慎联用	合用酮康唑 AUC 上升 3.4 倍, 联用时应考虑降低酮康唑的剂量。
泊沙康唑	谨慎联用	潜在升高先诺特韦/利托那韦的暴露量, 谨慎联用, 监测不良反应。
艾沙康唑	谨慎联用	两者联用, 艾沙康唑暴露增加, 利托那韦暴露可能降低, 谨慎联用, 并监测艾沙康唑的不良反应。
伊曲康唑	谨慎联用	两者联用可能会升高彼此的药物浓度, 谨慎联用, 当联合时建议密切监测疗效和不良反应
两性霉素 B	安全联用	预期无明显相互作用, 可以联用
氟康唑	安全联用	预期无明显相互作用, 可以联用
米卡芬净	安全联用	预期无明显相互作用, 可以联用
卡泊芬净	安全联用	预期无明显相互作用, 可以联用
氟胞嘧啶	安全联用	预期无明显相互作用, 可以联用

推荐依据:

先诺特韦/利托那韦与三唑类抗真菌药物合用, 可能存在复杂的药物相互作用。其中, 三唑类抗真菌药物多数通过细胞色素 P450 同工酶代谢, 并抑制细胞色素 P450 同工酶的活性, 包括

CYP2C19, CYP2C9 和 CYP3A4 等, 这些同工酶的抑制剂或诱导剂可能分别增高和降低三唑类抗真菌药物的血药浓度, 而三唑类抗真菌药物本身也会增高通过 CYP450 同工酶代谢的药物浓度。伏立康唑与利托那韦的相互作用较为复杂, 与药物剂量、合用时间及药物代谢酶基因多态性相关。目前的研究提示, 伏立康唑 (200mg, 每天两次) 与 200mg 日剂量的利托那韦合用 10 天后, AUC 下降了 39%, C_{max} 下降了 24%。但在 CYP2C19 中间代谢型和缺乏患者中, 伏立康唑的谷浓度反而升高。另一方面, 与伏立康唑合用时, 利托那韦 (200mg 日剂量) 的暴露量下降 (AUC 下降 14%, C_{max} 下降 24%)。说明书禁止两药联用, 确需使用的, 则应经权衡利弊, 在监测伏立康唑血药浓度情况下谨慎联用。利托那韦可使酮康唑 AUC 上升 3.4 倍, C_{max} 增加 55%; 与伊曲康唑合用时, 可能会增加两药的浓度。泊沙康唑与利托那韦合用尚无数据, 因其为 CYP3A4 的强抑制剂, 可能会增加先诺特韦/利托那韦的体内暴露量。艾沙康唑与洛匹那韦/利托那韦合用时, 利托那韦体内暴露降低, 艾沙康唑 AUC 升高 96%, C_{max} 增加 74%。考虑到这些潜在的相互作用, 建议酮康唑、泊沙康唑、艾沙康唑、伊曲康唑与先诺特韦/利托那韦谨慎联用。氟康唑与利托那韦合用时, 利托那韦体内暴露水平会轻微上升, 不需要调整剂量。两性霉素 B、卡泊芬净、米卡芬净、氟胞嘧啶与利托那韦合用缺乏数据, 但从这些药物的代谢机制推断, 预期无明显相互作用。

临床问题 7：先诺特韦片/利托那韦片主要不良反应有哪些？

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/I 期临床研究（SIM0417-301 研究）中，截至第二次期中分析（70%数据），共 908 例受试者接受了至少一剂本品（先诺特韦/利托那韦 0.750g/0.1g，n=457）或安慰剂（n=451）给药。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（见下表）：

系统器官分类	常见	偶见
各类检查	中性粒细胞技术降低	血肌酸磷酸激酶升高、血小板计数降低
代谢及营养类疾病	血脂异常*	高尿酸血症
胃肠系统疾病	腹泻、恶心	呕吐、腹胀
皮肤及皮下组织疾病	瘙痒	皮疹
心脏气管疾病	窦性心动过缓	

*血脂异常：包括研究中报告为高甘油三酯血症（2.8%）、血甘油三酯升高（2.2%）、血脂异常（0.7%）和高脂血症（0.2%）的不良反应。

临床问题 8：先诺特韦片/利托那韦片在肝、肾功能不全的患者中是否需要剂量调整？

推荐意见：

先诺特韦主要通过肾脏清除，利托那韦主要经肝胆系统清除。因缺乏临床研究数据，目前先诺特韦/利托那韦在肝、肾功能不全患者中的使用剂量尚未发布，确需使用时，可考虑参照奈玛特韦/利托那韦的相关使用剂量，参考意见如下。

先诺特韦/利托那韦在肾功能不全患者中的使用剂量参考：

eGFR (ml/min)	剂量
≥ 60	先诺特韦 750mg (2片) + 利托那韦 100mg (1片), q12h
60-30	先诺特韦 375mg (1片) + 利托那韦 100mg (1片), q12h
≤ 30	不建议使用

先诺特韦/利托那韦在肝功能不全患者中的使用剂量参考：

肝损程度	剂量
轻度 (Child Pugh A 级)	先诺特韦 750mg (2片) + 利托那韦 100mg (1片), q12h
中度 (Child Pugh B 级)	先诺特韦 750mg (2片) + 利托那韦 100mg (1片), q12h
重度 (Child Pugh C 级)	不建议使用

临床问题 9：未成年患者是否可以使用先诺特韦片/利托那韦片？

推荐意见：

因缺乏临床研究数据，不建议使用。

推荐依据：

尚未在 18 岁以下患者中开展临床研究，目前先诺特韦/利托那韦在未成年患者使用的安全性和有效性均不明确。

临床问题 10：先诺特韦片/利托那韦片在妊娠期及哺乳期患者是否可以使用？

推荐意见:

妊娠期间禁止使用本品。本品治疗期间以及本品治疗结束后7天内应停止哺乳。

推荐依据:

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。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。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。目前尚无哺乳期使用本品的数据。无法排除对新生儿/婴儿的风险。

临床问题 11：先诺特韦片/利托那韦片能否管饲给药？应如何操作？

推荐意见:

对于确需经管饲给药使用先诺特韦片/利托那韦片的患者，建议将利托那韦和先诺特韦直接压碎并与水（约20~50ml）混合，通过饲管给药；给药后用适量水冲洗管路。混悬液建议临用前配置。建议与肠内营养液或食物分开管饲，建议间隔时间2h以上。

推荐依据:

基于先诺特韦辅料成分，推测碾碎后并不影响先诺特韦制

剂，但由于尚缺乏混悬液药动学数据，一般不建议管饲给药。与空腹服药相比，食物影响先诺特韦/利托那韦 AUC 与 Cmax，先诺特韦/利托那韦应空腹口服，故建议与营养液或食物分开管饲。

参考文献：

1. 先诺特韦片 利托那韦片组合包装说明书（国家药品监督管理局， 2023-01-28 核准）
2. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular Drug Interactions With Niraparitinab/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Nov15; 80(20):1912-1924.
3. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: Nested case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110:1526.
4. W. Mueck, D. Kubitzka, M. Becka. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 76 (3) (2013): 455-466
5. G. Egan, C.A. Hughes, M.L. Ackman. Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications. *Ann Pharmacother*, 48 (6) (2014): 734-740.
6. L.S. Kaminsky, Z.Y. Zhang. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*, 73 (1) (1997): 67-74
7. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议（试行）
8. 新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范

9. Cuker A, Tseng EK, Schünemann HJ, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv* 2022; 6: 4975.
10. N. Marsousi, Y. Daali, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 57 (10) (2018): 1347–1354
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 3. 2022.
12. Bakouny Z, Labaki C, Grover P, Awosika J, et al. Interplay of Immunosuppression and Immunotherapy Among Patients With Cancer and COVID-19. *JAMA Oncol*. 2022 Nov 3:e225357.
13. Khoury E, Nevitt S, Madsen WR, et al. Differences in Outcomes and Factors Associated With Mortality Among Patients With SARS-CoV-2 Infection and Cancer Compared With Those Without Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2; 5(5):e2210880.
14. Lemaitre F, Budde K, Van Gelder T, et al. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. *Ther Drug Monit*. 2022 Aug 9.
15. Badri, P., et al., Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant*, 2015. 15(5): p. 1313–22

16. Krown, S.E., et al., Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012. 59(5): p. 447-4
17. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-what-prescribers-and-pharmacists-need-to-know-3-0/>
18. Considerations for the use of nirmatrelvir/ritonavir (brand name Paxlovid) to treat COVID-19 - Canada.ca
19. Liverpool COVID-19 Interactions ([covid19-druginteractions.org](https://www.covid19-druginteractions.org/)) <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
20. Wang P, Xing H, Zhang X, Yang J. Complexity Interactions between Nirmatrelvir/Ritonavir and Voriconazole in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2023 Mar 21:ciad159.
21. Liu P, Foster G, Gandelman K, LaBadie RR, Allison MJ, Gutierrez MJ, Sharma A. Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3617-26.

二、氢溴酸氘瑞米德韦片临床问题及药学建议

临床问题 1：氢溴酸氘瑞米德韦片的药物相互作用有哪些需要关注？

推荐意见：

建议临床使用氢溴酸氘瑞米德韦应谨慎合并使用 P-gp 诱导剂（如利福平、卡马西平等）或抑制剂（如维拉帕米、环孢素、胺碘酮等）。与 BCRP 抑制剂（如伊马替尼、奥美拉唑、泮托拉唑、利托那韦等）联用时，可能增加氢溴酸氘瑞米德韦的暴露量，需加强不良反应监测。

推荐依据：

本品目前尚未开展药物相互作用的临床研究。说明书提示体外研究表明，氢溴酸氘瑞米德韦的主要代谢产物 116-N1 对 P-gp、BCRP、OAT3 和 OCT2 无抑制作用，抑制 MATE1、MATE2-K、OAT1、OATP1B1 和 OATP1B3 的可能性较低。116-N1 不是转运体 OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 和 MATE2-K 的底物，是 P-gp 的底物。因此推测与 P-gp 诱导剂（如利福平、卡马西平等）或抑制剂（如维拉帕米、环孢素、胺碘酮等）应谨慎联用，加强监测。与 BCRP 抑制剂（如伊马替尼、奥美拉唑、泮托拉唑、利托那韦等）联用时，可能增加氢溴酸氘瑞米德韦的暴露量，需加强不良反应监测。人肝微粒体进行的体外研究表明，116-N1 对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5 基本无抑制作用，人原代肝细胞进行的体外研究表明，116-N1 对

CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 无诱导作用。体外研究结果表明，本品与经 CYP450 酶代谢的药物发生相互作用的可能性较低。

临床问题 2：氢溴酸氘瑞米德韦片在肝、肾功能不全的患者中是否需要剂量调整？

推荐意见：

(1) 氢溴酸氘瑞米德韦片在肝功能不全的患者中无需调整剂量，但需加强肝功能监测。

(2) 氢溴酸氘瑞米德韦片在肾功能不全的患者中需调整剂量，但尚无剂量调整依据。

推荐依据：

氢溴酸氘瑞米德韦片口服后主要是通过水解几乎完全转化为 116-N1 和少量其他代谢产物。目前尚未在肝功能不全患者中开展临床研究。0-4 天粪便中 116-N1 的累积排泄率为 5.20%。因此推测肝功能不全患者受到影响较小，无需调整剂量，但鉴于本品常见的不良反应包括肝功能异常，因此用药期间需监测肝功能水平。氢溴酸氘瑞米德韦主要以代谢产物 116-N1 的形式经肾脏排泄。0-72h 尿液中 116-N1 累积排泄率为 53.6%，推测肾功能受损会导致代谢产物 116-N1 的蓄积，可能需要减少剂量，但由于目前尚未在肾功能不全患者中开展临床研究，因此缺乏剂量调整依据。

临床问题 3：氢溴酸氩瑞米德韦片的不良反应主要有哪些？

推荐意见：

氢溴酸氩瑞米德韦片常见的不良反应包括肝功能异常（如肝酶升高、胆红素升高等）、高脂血症、高尿酸血症和血压升高，发生率>1%。偶见肾功能检查异常（如血肌酐升高、血尿素升高等）和尿路感染，发生率>0.5%。无严重或导致死亡的不良反应。

推荐依据：

在一项轻中度新冠病毒感染受试者中评价氢溴酸氩瑞米德韦片有效性和安全性的多中心、双盲、随机、安慰剂对照、III期临床试验中，发生率>1%的不良反应包括肝功能异常（7.4%）、高脂血症（3.3%）、高尿酸血症（1.9%）和血压升高（1.3%）。无严重或导致死亡的不良反应，与安慰剂组相当。在另一项轻中度新冠病毒感染受试者中比较氢溴酸氩瑞米德韦片与奈玛特韦片/利托那韦片有效性和安全性的多中心、单盲、随机、随机对照、III期临床试验中，提示需要关注血脂异常不良反应。

临床问题 4：氢溴酸氩瑞米德韦片在未成年人患者中是否可以使用？

推荐意见：

不推荐用于未成年人。

推荐依据：

氢溴酸氩瑞米德韦片尚未在<18岁的受试者中开展临床研

究，暂无临床数据。

临床问题 5：氢溴酸氘瑞米德韦片在妊娠期及哺乳期患者是否可以使用？

推荐意见：

禁用于妊娠期妇女；备孕女性在氢溴酸氘瑞米德韦片治疗期间和治疗结束后 7 天内应采取有效的避孕措施；哺乳期患者在治疗期间和治疗结束后 7 天内应避免母乳喂养。

推荐依据：

非临床研究显示，大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，器官发生期（妊娠第 6-15 天）每天 1 次经口给予氢溴酸氘瑞米德韦，未见不良反应剂量（NOAEL）为 100 mg/kg/天， ≥ 200 mg/kg/天（以暴露量计，相当于临床推荐剂量下稳态暴露量的 6 倍）剂量下，可见骨骼变异的胎仔/窝发生率增加，在出现母体毒性的高剂量 500 mg/kg/天（以暴露量计，相当于临床推荐剂量下稳态暴露量的 11.3 倍）下，还可见胎仔体重和顶臀长轻微降低。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，器官发生期（妊娠第 6-18 天）每天 1 次经口给予氢溴酸氘瑞米德韦，NOAEL 为 50 mg/kg/天（以暴露量计，相当于临床推荐剂量下稳态暴露量的 1.5 倍），该剂量下部分动物出现母体毒性， ≥ 150 mg/kg/天（以暴露量计，相当于临床推荐剂量下稳态暴露量的 5.6 倍）下，可见母体毒性、活胎数（率）减少、着床后丢失率增加，未见致畸性。

在大鼠围产期发育毒性试验中，胎仔和仔鼠血浆中均检测到氢溴酸氩瑞米德韦代谢产物 116-N1 的暴露，提示其可透过胎盘和经乳汁分泌。

临床问题 6：氢溴酸氩瑞米德韦片能否鼻饲给药？如何操作？

推荐意见：

氢溴酸氩瑞米德韦片在患者无法吞服的情况下，可以碾碎进行鼻饲给药。鼻饲给药操作步骤：

（1）将氢溴酸氩瑞米德韦片碾碎，分散于适量温开水中，将其搅拌混合直至成混悬液。

（2）用注射器抽吸全部混合物。

（3）用 20-50 mL 灭菌水冲洗鼻饲管，上下摇动注射器使混悬液分散均匀后通过鼻饲管给药，用 20-50mL 灭菌水冲洗鼻饲管两次即可。

推荐依据：

基于其辅料成分，从药剂学角度来看，氢溴酸氩瑞米德韦片属于普通包衣片，可以直接碾碎。

参考文献：

1. 氢溴酸氩瑞米德韦片药品说明书
2. Zhou A, Wang Z, Diao X, et al. Characterization of in-vivo human metabolites of the oral nucleoside anti-COVID-19 drug VV116 using UHPLC-Orbitrap-MS. J Pharm Biomed Anal. 2023 May

10; 228: 115340.

3. Qian HJ, Wang Y, Zhang MQ, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of VV116, an oral nucleoside analog against SARS-CoV-2, in Chinese healthy subjects. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Dec; 43(12): 3130–3138.

4. Cao Z, Gao W, Bao H, et al. VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. *N Engl J Med.* 2023 Feb 2; 388(5): 406–417.

三、来瑞特韦片临床问题及药学建议

临床问题 1：来瑞特韦片的药物相互作用有哪些需要关注？

推荐意见：

建议临床使用来瑞特韦应避免合并使用 CYP3A 酶强抑制剂（如利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑、伏立康唑等）和 CYP3A 强诱导剂（如利福平、卡马西平、苯妥英钠等）。临床使用来瑞特韦应谨慎合并使用 P-gp 抑制剂（如维拉帕米、环孢素、胺碘酮等）和 P-gp 诱导剂（如贯叶连翘）。

推荐依据：

来瑞特韦是 CYP3A 的底物，CYP3A 是来瑞特韦的主要代谢酶。临床已开展来瑞特韦与 CYP3A 酶强抑制剂利托那韦合用的药物相互作用研究，尚未评价该药和其他药品的药物相互作用研究。在 I 期临床研究中，来瑞特韦 200 mg 与利托那韦联合用药，来瑞特韦的 C_{max} 和 AUC 分别较单独给药时增加了 171%和 348.03%，利托那韦使来瑞特韦的暴露量显著增加。因此，我们建议临床使用来瑞特韦应避免合并使用 CYP3A 酶强抑制剂，如利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑、伏立康唑等。理论上，合并使用诱导 CYP3A 的药品可能降低来瑞特韦的血浆浓度，从而降低来瑞特韦的疗效。因此，我们建议临床使用来瑞特韦应避免合并使用 CYP3A 强诱导剂，如利福平、卡马西平、苯妥英钠等。

来瑞特韦是 P-gp 的底物。理论上，P-gp 抑制剂或诱导剂可能会影响来瑞特韦的体内过程。因此，临床使用来瑞特韦应谨慎

合并使用 P-gp 抑制剂（如维拉帕米、环孢素、胺碘酮等）和 P-gp 诱导剂（如贯叶连翘）。

来瑞特韦是 CYP2C19 的弱抑制剂，CYP3A 的时间依赖性抑制剂，对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2D6 无抑制作用。来瑞特韦可能是 CYP3A4 的诱导剂，临床暴露量下对 CYP1A2 无诱导作用，对 CYP2B6 的诱导作用可能性较低。基于体外数据，在临床相关浓度下，来瑞特韦抑制 P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2 和 MATE2-K 转运体的可能性较低，对 MATE1、OATP1B3 转运体有弱抑制作用。

临床问题 2：来瑞特韦片在肝肾功能不全患者中是否需要剂量调整？

推荐意见：

（1）建议肾功能不全患者无需调整剂量。

（2）建议肝功能不全患者在使用期间无需调整剂量，但需要密切监测肝功能。

推荐依据：

（1）瑞特韦片相关物质的累计排泄率为 64.0%，其中尿液和粪便排泄率分别为 3.16% 和 60.8%，原型药物的平均累计排泄率尿液仅为 2.66%，粪便为 37.0%，药物主要以原型药物形式经粪便排泄。因此，肾功能不全患者在使用来瑞特韦片时较为安全，暂不需要调整剂量。

(2) 一项在轻中度新型冠状病毒感染 (COVID-19) 的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究 (RAY1216-22-02) 显示来瑞特韦和安慰剂组发生的肝功能异常 11 例 (1.6%) 和 8 例 (1.2%), 为两项或以上肝功能检查异常 (大部分为 ALT 和 AST 升高), 且严重程度大部分为 1 级, 建议感染期间按照临床需要进行肝功能检查。

临床问题 3: 来瑞特韦片在未成年人患者中是否可以使用?

推荐意见:

不建议在未成年人患者中使用来瑞特韦。

推荐依据:

目前尚无未成年人患者使用来瑞特韦的相关临床研究。来瑞特韦 III 期临床研究纳入的人群年龄范围为 18-75 岁, 未纳入 18 岁以下人群。

临床问题 4: 来瑞特韦片能否鼻饲给药? 如何操作? 来瑞特韦服用方法 (食物对药物的影响)?

推荐意见:

(1) 必要时可以压碎服用。来瑞特韦在患者无法吞服的情况下, 可以碾碎进行鼻饲给药。

鼻饲给药操作步骤:

1) 将来瑞特韦碾碎, 分散于适量温开水中, 将其搅拌混合直至成混悬液。

2) 用注射器抽吸全部混合物，用 20-50 mL 温开水冲洗鼻饲管，上下摇动注射器使混悬液分散均匀后通过鼻饲管给药，冲洗鼻饲管两次即可。

(2) 用法建议：每次 0.4g (2 片)，每日 3 次，连续服用 5 天。建议随餐服用。

推荐依据：

(1) 从药剂学角度来看，来瑞特韦属于普通包衣片，可以直接碾碎。

(2) 根据来瑞特韦的说明书，与空腹给药相比，受试者在进食高脂餐后口服来瑞特韦片 800 mg，C_{max} 和 AUC_{0-∞} 分别增加 83% 和 55%，T_{max} 平均延迟 1.5 h。进食高脂餐可延缓来瑞特韦的吸收，增加其吸收程度。

临床问题 5：来瑞特韦片在妊娠期及哺乳期患者是否可以使用？

推荐意见：

(1) 不建议妊娠患者使用来瑞特韦。

(2) 不建议哺乳期患者使用来瑞特韦，建议服药期间及治疗结束后 7 天暂停哺乳。

推荐依据：

(1) 尚无在妊娠个体中使用本品以评价重大出生缺陷、流产或不良的母体或胎儿结局风险的人体数据。在大鼠生殖毒性研究中，未见对胚胎-胎仔发育毒性和胎仔致畸毒性。可透过胎盘屏

障进入胎仔。

(2) 目前尚无哺乳期使用本品的数据。尚不清楚来瑞特韦或来瑞特韦的任何代谢物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。无法排除对新生儿/婴儿的风险。

临床问题 6：使用来瑞特韦片常见的不良反应是什么？

推荐意见：

来瑞特韦最常见不良反应为高甘油三酯血症，属于十分常见，发生率 10%-100%；常见不良反应为高脂血症、高尿酸血症、高胆固醇血症、中性粒细胞计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高、肝功能异常，发生率 1%-10%。

推荐依据：

来瑞特韦安全性数据主要来源于一项在轻中度新型冠状病毒感染 (COVID-19) 患者的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究 (RAY1216-22-02)。来瑞特韦 (400mg tid, 5D) 组发生频率最高的不良反应有：高甘油三酯血症 (12.4%)、高脂血症 (7.1%)、高尿酸血症 (2.8%)。其他不良反应还有高胆固醇血症 (1.0%)、中性粒细胞计数降低 (1.5%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (1.6%)、肝功能异常 (1.6%)。

参考文献：

1. 来瑞特韦片（乐睿灵）药品说明书（国家药品监督管理局，2023 年 3 月 21 日核准）

抄送：浙江省卫生健康委员会医政医管与药物政策处，浙江省医疗服务管理评价中心，浙江省医疗质量控制与评价办公室

浙江省医院药事管理质控中心

2023 年 6 月 9 日印发
