

諾億亞膜衣錠 100 毫克

Norvir Film-Coated Tablets 100 mg 衛署藥輸字第 025473 號

本藥須由醫師處方使用

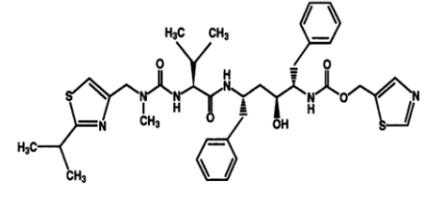
Norvir 與鎮靜安眠劑、抗心律不整藥物或參角衍生物併用時，可能發生潛在嚴重或威脅生命的不良事件，由於 Norvir 可能影響一些藥物的肝臟代謝(見禁忌症，警語及注意事項)。

簡介

NORVIR (ritonavir) 是 HIV 蛋白酶抑制劑，具有對抗人類免疫不全病毒 (HIV) 的活性。

Ritonavir 為白色至淡褐色的粉末，有金屬苦味，易溶於甲醇及乙醇，可溶於異丙醇，且幾乎不溶於水。

Ritonavir 的化學結構為 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]。其分子式為 C₃₇H₄₈N₆O₅S₂，且其分子量為 720.95。Ritonavir 的化學構造式如下。



Norvir (ritonavir) 膜衣錠供口服投與使用，含 100 毫克之主成分 ritonavir 以及下列非活性成分：copovidone、anhydrous dibasic calcium phosphate、sorbitan monolaurate/sorbitan laurate、colloidal silicon dioxide 和 sodium stearyl fumarate。以下為膜衣成分：hypromellose，二氧化鈦 E171、polyethylene glycol 400、hydroxypropyl cellulose、滑石、polyethylene glycol 3350、colloidal silicon dioxide 和 polysorbate 80。

適應症

可和其他抗反轉錄病毒藥物合用以治療人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 的感染。

劑量與用法

Norvir (ritonavir)錠劑是經由口服投與，且建議與食物併服。

Ritonavir 做為藥理加強 (Pharmacokinetic enhancer)

一般給藥劑量指導原則：如果要併服較低劑量的ritonavir，處方者應參考蛋白酶抑制劑的完整處方資訊及臨床試驗資訊。

下列的蛋白酶抑制劑已被核准與 ritonavir 併用做為藥理加強，及其建議劑量：

Atazanavir 300 mg 每天一次併用 ritonavir 100 mg 每天一次。

Lopinavir 合併 ritonavir 劑型(lopinavir/ritonavir 400 mg/100mg 或 800 mg/200 mg)。

Saquinavir 1000 mg 每天兩次併用 ritonavir 100 mg 每天兩次。

Tipranavir 500 mg 每天兩次併用 ritonavir 200 mg 每天兩次。

Darunavir 600 mg 每天兩次併用 ritonavir 100 mg 每天兩次，使用於已有抗反轉錄病毒藥物治療經驗的病人。

Ritonavir 做為抗反轉錄病毒藥物

成人

Norvir (ritonavir) 錠劑的建議劑量為口服一天兩次600毫克 (6顆錠劑)，且應與食物並服。

Norvir (ritonavir) 錠劑應整顆吞服，不可咀嚼、折斷或壓碎。

有計劃的逐步調整劑量有助於在維持適當之 ritonavir 血中濃度的同時，減少與治療相關之不良反應的發生率。在開始以 Norvir (ritonavir) 治療的時候，其劑量應不低於一天兩次 300 毫克治療三天，並於十四天內以一天兩次 100 毫克的增量將劑量逐漸增加至最高一天兩次 600 毫克。病人應意識到較常被觀察到之不良反應，如輕至中度胃腸障礙和感覺異常，可因持續治療而減輕。病人不應持續使用一天兩次 300 毫克超過三天。

併用兩種蛋白酶抑制劑之治療

合併治療之臨床經驗有限，包括治療劑量之 Norvir (ritonavir) 與其他蛋白酶抑制劑。Ritonavir 廣泛抑制大部分蛋白酶抑制劑的代謝。因此，考慮含 ritonavir 之合併療法時，應考慮併用藥物之藥動學交互作用與安全性數據。這類藥物有廣泛的交互抗藥性。應考慮併用兩種最不會產生重疊抗藥性之蛋白酶抑制劑。Norvir (ritonavir) 在這方面治療的使用應以這些因素為準則。

Norvir (ritonavir) 與 saquinavir 併服，過去的經驗是 Norvir (ritonavir)

可以 300 mg 一天兩次的初始劑量開始小心的調整劑量。

Norvir (ritonavir)與 indinavir 併服，過去的經驗是 Norvir (ritonavir)可以 200mg 一天兩次的初始劑量，在兩個星期內以增加 100 mg 一天兩次的方式謹慎調整增加至 400 mg 一天兩次。

小兒病患

Norvir (ritonavir) 應與其它抗反轉錄病毒劑併用。1 個月大以上小兒的 Ritonavir 建議劑量為口服一天兩次 350 到 400 mg/m² (體表面積)，且不應超過一天兩次 600 毫克。Ritonavir 應以 250 mg/m² 的劑量開始治療，並間隔 2 至 3 天增加一天兩次 50 mg/m² 的劑量。若病患因發生不良反應而無法耐受一天兩次 400 mg/m²，則應使用最高能耐劑量維持治療並併用其它抗反轉錄病毒劑，但應考慮其他治療。儘可能使用有刻度的給藥針筒來給藥。

體表面積* (m ²)	一天兩次劑量 250 mg/m ²	一天兩次劑量 300 mg/m ²	一天兩次劑量 350 mg/m ²	一天兩次劑量 400 mg/m ²
0.25	0.8 毫升 (62.5 毫克)	0.9 毫升 (75 毫克)	1.1 毫升 (87.5 毫克)	1.25 毫升 (100 毫克，一顆錠劑)
0.50	1.6 毫升 (125 毫克)	1.9 毫升 (150 毫克)	2.2 毫升 (175 毫克)	2.5 毫升 (200 毫克，兩顆錠劑)

1.00	3.1 毫升 (250 毫克)	3.75 毫升 (300 毫克)	4.4 毫升 (350 毫克)	5 毫升 (400 毫克，四顆錠劑)
1.25	3.9 毫升 (312.5 毫克)	4.7 毫升 (375 毫克)	5.5 毫升 (437.5 毫克)	6.25 毫升 (500 毫克，五顆錠劑)
1.50	4.7 毫升 (375 毫克)	5.6 毫升 (450 毫克)	6.6 毫升 (525 毫克)	7.5 毫升 (600 毫克，六顆錠劑)

* 體表面積可以下列方式計算：BSA (m²)=SQRT [身高 (公分) x 體重 (公斤)]/3600 或 [身高 (公分) x 體重 (公斤) /3600]^{1/2}。

給嬰兒病患服用的所有藥品中若含有乙醇和 propylene glycol，包括 ritonavir 內服液劑，應考慮其總量，以避免這些賦形劑的毒性 (詳見警語及注意事項)。

患者可在服藥前 1 小時內，將 Ritonavir 內服液劑與巧克力牛奶、安素 (Ensure) 或 Advera 混合，以改善味道。

Norvir (ritonavir) 內服液劑的給藥量杯應於使用後立即以熱水及洗碗精清潔。使用後立即清洗，可清除藥品殘留。給藥量杯務必在使用前弄乾。

禁忌症

Norvir (ritonavir) 禁用於已知對 ritonavir 或其任何成分過敏的患者。

當ritonavir與其他蛋白酶抑制劑併服時，應參考該蛋白酶抑制劑的完整處方資訊 (包括”禁忌”資訊)。

體外與體內試驗顯示 ritonavir 是許多調節生物轉化作用之 CYP3A-與 CYP2D6-的強效抑制劑。Ritonavir 預期會使經由細胞色素 P450 代謝的藥物的血漿濃度大幅升高，引起臨床顯著不良作用的風險增加。**禁止與 Norvir 併用之藥物詳列於表一：**

藥品分類	該類藥物中，禁止與 Norvir (ritonavir) 併用的藥物	臨床註解
抗生素	Fusidic acid	可能會增加 fusidic acid 相關的不良反應，如肝炎或骨髓抑制
Alpha 1-腎上腺受器拮抗劑	alfuzosin HCl	可能導致低血壓
抗心律不整	amiodarone、bepidil, flecainide、propafenone、quinidine、encainide	可能導致心臟心律不整
抗黴菌藥物	voriconazole	顯著降低 voriconazole 的血漿濃度，因而可能導致喪失抗黴菌反應
抗組織胺藥物	astemizole、terfenadine	增加 astemizole、terfenadine 的血漿濃度，因此會增加這類藥物產生嚴重心律不整的風險
抗精神病藥物	blonanserin	可能會導致神經病學或其他與 blonanserin 相關毒性的頻率或強度增加的可能
Ergot (參角) 衍生物	dihydroergotamine、ergonovine、ergotamine、methylergonovin	在上市後的報告中，ritonavir 與 ergonovine、ergotamine、dihydroergotamine 或 methylergonovine 併用曾發生有血管痙攣及組織缺血徵兆的急性參角中毒現象。
促進腸胃蠕動藥物	cisapride	可能導致心臟心律不整
生藥製劑	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i> 金絲桃)	合併使用可能導致 ritonavir 的濃度降低及喪失其對病毒的反應，且可能對 ritonavir 或這一類的蛋白酶抑制劑產生抗藥性。
HMG-CoA 還原酶抑制劑	lovastatin、simvastatin	可能導致肌肉病變，包括橫紋肌溶解症
長效 β 腎上腺受器促進劑	salmeterol	可能造成與 salmeterol 相關的心血管不良反應風險的增加。
抗精神分裂病藥物	pimozide	可能導致心臟心律不整
PDE5 抑制劑	sildenafil*(Revatio®)，僅指於當使用在治療肺動脈高血壓 (PAH)	可能造成與 sildenafil 相關的不良反應增加，包括低血壓和暈厥。
鎮靜/安眠藥	midazolam、triazolam	Ritonavir 與這些高度代謝的鎮靜劑及安眠藥併用也可能會延長或增加鎮靜的作用或呼吸抑制作用。
*請見警語及注意事項和藥品交互作用之併用	sildenafil 治療勃起功能障礙	

警告及注意事項

當ritonavir與其他蛋白酶抑制劑併服時，應參考該蛋白酶抑制劑的完整處方資訊 (包括”警告及注意事項”資訊)。

過敏反應

曾有發生蕁麻疹、輕度皮膚發疹、支氣管痙攣及血管水腫等過敏反應的報告。也曾有發生全身過敏性反應 (anaphylaxis) 及 Stevens-Johnson 症候群的病例報告，但極為罕見。

肝臟反應

Ritonavir 主要由肝臟代謝及排除。因此，對中度至嚴重肝功能受損的患者投與本藥時應多加小心 (見臨床藥理學：肝功能受損)。單獨使用 ritonavir 或併用其它抗反轉錄病毒藥物的患者，曾經發生肝臟轉胺酶升高超過正常值上限的五倍、臨床上的肝炎以及黃疸等現象 (見表五)。潛在性 B 型肝炎或 C 型肝炎的患者，其發生轉胺酶升高的危險性可能會上升。因此對原先即患有肝病、肝臟酵素異常、或肝炎的患者，投與 ritonavir 時應多加小心。

曾有上市後的報告指出可能會導致肝功能不良，其中並包括一些死亡病例。這些現象通常發生於併用多種藥物及/或患有嚴重 AIDS 的患者。其確切的因果關係尚未確立。

胰臟炎

在以 ritonavir 治療的病患曾觀察到胰臟炎，包括那些產生高三酸甘油酯血症者。曾觀察到有一些致死案例。末期 HIV 疾病的患者可能會增加三酸甘油酯上升和胰臟炎的危險。

如有臨床症狀 (噁心、嘔吐、腹痛) 或不正常實驗室數據 (如血清中脂解酶或澱粉酶濃度上升) 應考慮是否為發生胰臟炎。應評估病患出現的這些症狀或症候，且若診斷為胰臟炎應停用 ritonavir。

糖尿病/高血糖

在上市後的監視期間，接受蛋白酶抑制劑治療的 HIV 感染患者，曾有發生新發病之糖尿病、原有之糖尿病惡化、以及血糖過高症的報告。有些病患必須開始使用或調整胰島素或降血糖劑的劑量來治療這些現象。在某些病例中，曾發生糖尿病酮酸中毒。在停用蛋白酶抑制劑後，某些病例的血糖過高仍持續未改善。由於這些病例是在臨床治療的過程中被主動報告的，因此並無法預估其發生率，此外，蛋白酶抑制劑療法與這些事件的因果關係也尚未確立。應考量監測血液中葡萄糖數值。

對早產兒的毒性

Ritonavir 內服液劑使用在早產兒族群的安全性與有效性劑量尚未確立。Ritonavir 內服液劑含賦形劑乙醇 (43.2% v/v) 及 propylene glycol (26.57% w/v)。因為可能造成毒性，ritonavir 內服液劑不應於早產兒出生後立即使用。當併用 propylene glycol 時，乙醇會競爭性的抑制 propylene glycol 的代謝，如此會導致 propylene glycol 濃度升高。由於 propylene glycol 代謝能力降低，因而導致累積與潛在的不良事件，可能會增加早產兒與 propylene glycol 相關的不良事件的風險。給小兒病患服用的所有藥品中若含有乙醇和 propylene glycol，包括 ritonavir 內服液劑，應考慮其總量，以避免這些賦形劑的毒性 (詳見用法用量-小兒病患)。

藥物交互作用

抗精神病藥物

當 ritonavir 與 quetiapine 併用時應特別小心。由於 ritonavir 會抑制 CYP3A，預期 quetiapine 的濃度會增加，進而可能導致 quetiapine 相關毒性。(見藥品交互作用)

皮質類固醇

不建議合併使用 ritonavir 及 fluticasone 或其他經由 CYP3A4 代謝之糖皮質類固醇，除非治療的潛在利益高於全身性皮質類固醇作用，可能有庫辛氏徵候群及腎上腺皮質抑制 (Adrenal Suppression) 的風險。

合併使用 ritonavir 以及 fluticasone propionate 會明顯提高 fluticasone propionate 的血漿濃度並降低血清 cortisol 濃度。有報導指出當 ritonavir 與以吸入或鼻內投與之 fluticasone propionate 或 budesonide 併用時，會引發全身性皮質類固醇作用，包括庫辛氏徵候群 (Cushing's syndrome) 以及腎上腺抑制。(詳見藥物交互作用)

勃起功能障礙用藥 (PDE5 抑制劑)

Ritonavir 並不建議與 avanafil 併用。當處方 sildenafil、tadalafil 或 vardenafil 治療勃起功能障礙於接受 ritonavir 治療之病患時應特別注意。同時投與 ritonavir 與這些藥物時，預期這些藥物的濃度會有相當的增加，且可能造成相關的不良反應增加，如低血壓和勃起延長。在肺動脈高血壓 (PAH) 的病人，禁止合併使用 ritonavir 和 sildenafil (詳見禁忌及藥物交互作用)。

生藥製劑

以 ritonavir 治療之病患不應併服含 St. John's Wort (Hypericum perforatum 金絲桃) 的產品，因為合併使用可能預期會降低 ritonavir 的血漿濃度。此現象可能會使治療效果喪失及產生抗藥性 (詳見禁忌及藥物交互作用說明)。

HMG-CoA 還原酶抑制劑

HMG-CoA 還原酶抑制劑，simvastatin 與 lovastatin，其代謝對 CYP3A 有高依賴性，因此，禁止同時使用 ritonavir 與 simvastatin 或 lovastatin，因為會有肌肉病變，包括橫紋肌溶解的危險 (見禁忌)。當 ritonavir 要併用 atorvastatin (被 CYP3A 代謝的程度較小) 時，應考慮降低劑量及小心運用。有報導指出，併用 ritonavir 與 rosuvastatin 時，因 rosuvastatin 並非依賴 CYP3A 排除，rosuvastatin 暴露量因此增加。若要併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑，建議可使用 pravastatin 或 fluvastatin (請見表三)。

Alpha-1腎上腺接受器拮抗藥物

根據 ketoconazole (另一種強力的 CYP3A4 抑制劑) 與 alfuzosin 的藥物交互作用研究結果，可合理預期當併用 ritonavir (每天兩次每次 600 毫克) 應會顯著增加 alfuzosin 的暴露量。因此，alfuzosin 不應與 ritonavir 併用。

抗分枝桿菌藥物

Saquinavir/ritonavir 不應與 rifampin 併服，因為若此三種藥物併服有嚴重肝毒性的危險 (表現出肝臟轉胺酶增加)。

Bedaquiline 合併使用強力的 CYP3A4 抑制劑會增加 bedaquiline 全身性的曝露量，並可能會同時增加 bedaquiline 相關的副作用風險 (詳見藥物交互作用)。Bedaquiline 合併使用 ritonavir 必須非常小心，僅有在臨床效益大於風險時才建議併用。

Delamanid 合併使用強力 CYP3A(ritonavir)抑制劑會些微增加 delamanid 代謝物(DM-6705)的曝露量，而此代謝物和 QTc 延長有關。因此，如果 delamanid 和 ritonavir 的合併使用被認為是必要的，建議整個 delamanid 的治療過程進行頻繁的 ECG 偵測。(詳見藥物交互作用)。

蛋白酶抑制劑

Tipranavir 併用 200 mg ritonavir 已有臨床報告指出與肝炎及肝衰竭

有關，其中包括一些死亡案例。合併有慢性 B 型肝炎或 C 型肝炎感染的患者需格外謹慎，因為這些病患產生肝毒性的風險較高。

抗藥性/交叉抗藥性

尚未完全瞭解蛋白酶抑制劑間是否可能對 HIV 出現交叉抗藥性。因此，並不確知以 ritonavir 治療對後續使用之蛋白酶抑制劑的作用會產生何種影響（見臨床藥理學）。

實驗室檢驗

Ritonavir 曾伴隨發生三酸甘油酯、膽固醇、SGOT、SGPT、GGT、CPK、及尿酸方面的改變。在開始以 ritonavir 治療之前，以及開始治療後每隔一段時間，或於治療期間發生任何臨床表徵或症狀時，均應進行適當的實驗室檢驗。

血友病

以蛋白酶抑制劑治療的 A 型及 B 型血友病患者，曾有發生出血現象增加的報告，包括自發性的皮膚血腫及關節血腫現象。部份患者有額外給予第 VIII 因子。有一半以上的報告病例仍繼續使用或恢復使用蛋白酶抑制劑治療。雖然其作用機轉尚未確立，其因果關係已被推定。

PR 間隔延長

Ritonavir 已顯示會造成一些病人中等程度無症狀的 PR 間隔延長。曾有接受 ritonavir 治療之患有結構性心臟疾病及原有傳導系統異常的病人或接受使用已知會延長 PR 間隔之藥品（如 verapamil 或 atazanavir）的病人，發生第二級或第三級房室傳導阻斷的罕見報告。因此 ritonavir 應小心使用在這類病人（請見臨床藥理學）。

脂質疾病

單獨使用 ritonavir 治療或併用 saquinavir 會導致總三酸甘油酯與總膽固醇相當的增加。在使用 ritonavir 治療前及治療中每隔一段時間應進行三酸甘油酯與膽固醇的測量。脂質疾病應以臨床上適合的方式處理，並考慮 ritonavir 與 HMG CoA reductase 抑制劑之間潛在的交互作用。

Immune Reconstitution Syndrome (免疫重組症候群)

曾有受 HIV 感染之病患併用抗反轉錄病毒藥物治療，包括 Norvir，產生免疫重組症候群的報告。在併用抗反轉錄病毒藥物治療期間的初期，由於免疫系統啟動，部分病患可能會對無症狀或殘存的伺機感染產生發炎反應（如禽結核分枝桿菌感染、巨細胞病毒、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎，或肺結核），而需要進一步的評估及治療。

自體免疫性疾病（例如 Grave's disease、多發性肌炎及 Guillain-Barré syndrome）亦曾被報告過在免疫重組時發生，然而，發生的時間具有較大的變化，並且可在起始治療數月後發生。

藥物交互作用

當 ritonavir 與其他蛋白酶抑制劑併服時，應參考該蛋白酶抑制劑的完整處方資訊（包括“藥物交互作用”資訊）。

對 Ritonavir 的影響

會增加 CYP3A 之活性的藥物（如 phenobarbital、carbamazepine、dexamethasone、phenytoin、rifampin 及 rifabutin）預期會提高 ritonavir 的清除率，因而造成 ritonavir 的血漿濃度下降。

吸食煙草會使 ritonavir 的 AUC 降低 18%。

對併用藥物的影響

Ritonavir 對數種細胞色素 P450 (CYP) 的異構物具有高度的親和力，其強弱順序如下：CYP3A4 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP2C19 > CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1。有證據顯示 ritonavir 可能會誘導尿苷酸轉化酶、CYP1A2、CYP2C9 及 CYP2C19 酵素；因此，在併用 ritonavir 期間，如果其他藥物的血漿濃度降低且療效喪失，便可能表示必須改變這些藥物的劑量。除了“禁忌”部分所列之藥品以外，對於一些若與 ritonavir 併服可能產生交互作用之常備處方之藥品；依其被預期產生之交互作用大致分類於表三。當 ritonavir 與主要由 CYP3A 所代謝的藥物併服時，可能導致這些藥物的血漿濃度升高，如此可能會增加或延長這些藥物的療效與不良反應。當 ritonavir 與這些藥物併服時，建議應小心監測治療及不良反應。對廣泛經由 CYP3A 代謝的那些藥物可能需降低劑量。當 ritonavir 與 disopyramide、mexiletine、nefazodone 或 fluoxetine 併用，曾報導有心臟及神經學不良反應發生。藥物交互作用的可能性不能被排除。

Alprazolam：同時投與 alprazolam 與 ritonavir，會導致 alprazolam 之平均 C_{max} 值 (16%) 有統計意義的降低，但平均 AUC 值 (12%) 值無統計意義的降低。同樣地，由鎮靜作用曲線觀察到有統計意義的作用，但對鎮靜作用的程度則無。輕微的精神運動性的受損會因學習作用而被混淆。當考慮到 alprazolam 的藥理作用時，這些藥動學與藥效學的結果是不一致的。這些結果不被認為具臨床意義。

Amprenavir：文獻上報導顯示，當併服 ritonavir 時，HIV 蛋白酶抑制劑，amprenavir，的濃度會增加。

抗癌藥物 (dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine)：當與 ritonavir 併用時，血漿濃度可能會升高，因而可能導致不良反應事件增加。

Bedaquiline：在健康受試者藥物交互作用的研究中，單次投與 400 mg 的 bedaquiline 和一天投與兩次的 lopinavir/ritonavir 400/100 mg 共服用 24 天，bedaquiline 的全身性曝露量(AUC)增加 22%。Bedaquiline 合併使用 ritonavir 必須非常小心，僅有在臨床效益大於風險時才建議併用。（請詳見警告及注意事項:藥物交互作用）

Bosentan：當 bosentan 與 ritonavir 併服時，可能會增加 bosentan 的最高穩定狀態濃度 (C_{max}) 和濃度下曲線面積 (AUC)。請參閱 bosentan 仿單上處方資訊。

Bupropion：Bupropion 主要經由 CYP2B6 代謝。同時投與 bupropion 及重複劑量的 ritonavir，預期會減少 bupropion 濃度。

Buspirone：Buspirone 主要經由 CYP3A4 代謝。同時投與 buspirone 及會強效抑制 CYP3A4 的藥物如 ritonavir，預期 buspirone 的濃度會相當的增加。當併服 ritonavir 時，建議要降低劑量或小心地使用低劑量的 buspirone。

Clarithromycin：一藥動學研究顯示，同時投與 ritonavir 200 mg 每 8 小時一次與 clarithromycin 500 mg 每 12 小時一次，結果會明顯的抑制 clarithromycin 的代謝。當與 ritonavir 併用時，clarithromycin

的 C_{max} 會增加 31%，C_{min} 會增加 182%，AUC 增加 77%。已知主要為完全抑制 14-[R]-hydroxy-clarithromycin 的形成。因為 clarithromycin 的治療範圍 (therapeutic window) 很廣，對腎功能正常的患者，應不須降低劑量。然而，對腎功能缺損的病患，應考慮下列的劑量調整方式：對 CLCR 為 30 至 60 mL/min 的病患，clarithromycin 的劑量應減低 50%。對 CLCR < 30 mL/min 的病患，clarithromycin 的劑量應減低 75%。當 clarithromycin 的劑量大於 1 g/天時，應不可併用 ritonavir。

Colchicine：當與 ritonavir 併用時，預期 colchicine 的濃度會增加。

Delamanid：沒有只涉及到 Ritonavir 的藥物交互作用研究。在健康受試者的藥物交互作用研究中，以 delamanid 100 mg 一天兩次以及 lopinavir/ritonavir 400/100mg 一天兩次併服共 14 天，delamanid 及 delamanid 的代謝物 DM-6705 的曝露量都有輕微的升高。由於會有和 DM-6705 有關的 QTc 延長的風險，如果 delamanid 和 ritonavir 的合併使用被認為是必要時，建議整個 delamanid 的治療過程進行頻繁的 ECG 偵測。（請詳見警告及注意事項:藥物交互作用）

Delavirdine：Delavirdine 是 CYP3A 為媒介之代謝抑制劑。在一已發表的研究中，同時投與臨床治療劑量 delavirdine 400 mg 每天 3 次與 ritonavir 600 mg 每天 2 次 (12 位 HIV 感染之受試者)，被報導在穩定狀態時 ritonavir 之 C_{max} 與 AUC 約增加 50%，C_{min} 增加 75%。基於與歷史數據的比較，delavirdine 的藥動學不受 ritonavir 的影響。當併服 delavirdine 時，應考慮降低 ritonavir 的劑量。

Desipramine：一藥動學研究顯示，同時投與 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次與單劑量 desipramine 100 mg，會使 desipramine 的 AUC 平均升高 145%。對併用這兩種藥物的患者應考慮降低 desipramine 的劑量。

Didanosine：一藥動學研究顯示，同時投與 ritonavir 600 mg 每 12 小時一次與 didanosine (ddl) 200 mg 每 12 小時一次，結果 didanosine 穩定狀態的 C_{max} 與 AUC 分別會降低 16% 與 13%。相反地，對 ritonavir 的藥動學幾無影響。對正在服用 ritonavir 的病患，應不須調整 didanosine 的投與劑量；不過，這兩種藥物的投藥時間應間隔 2.5 小時，以避免其配方的不相容性。

Digoxin：一篇文獻報導指出併用 ritonavir (每 12 小時投與 300 毫克) 以及 digoxin，會顯著增加 digoxin 濃度。若同時併用 ritonavir 及 digoxin 時應特別注意，並適當地監控血清 digoxin 濃度。

Disulfiram/Metronidazole：Ritonavir 溶液劑和軟膠囊劑配方中含有酒精（分別為 43% 和 12%），因此，ritonavir 應避免與 disulfiram 或其它會產生類 disulfiram 反應的藥物（如 metronidazole）併用。

Efavirenz：健康自願受試者同時接受 ritonavir 500 mg 每天兩次與 efavirenz 600 mg 每天一次，結果 efavirenz 穩定狀態之 AUC 增加 21%。觀察到 ritonavir 之 AUC 也相對的增加 17%。

Fentanyl：Ritonavir 會抑制 CYP3A4 且預期會造成 fentanyl 的血漿濃度增加。當 fentanyl 與 ritonavir 併用時，建議小心監測療效及不良反應（包括呼吸抑制）。

Fluticasone propionate：不建議同時併服 ritonavir 以及 fluticasone propionate 或其他經由 CYP3A4 代謝之糖皮質類固醇，除非治療的潛在利益高於全身性皮質類固醇作用，可能有庫辛氏徵候群及腎上腺皮質抑制的風險。應考慮使用 fluticasone propionate 或 budesonide 的替代藥物，特別是長期使用的病患（詳見警告及注意事項）。

Fusidic Acid：併用蛋白酶抑制劑，包括 ritonavir 與 fusidic acid，預期會使血漿之 fusidic acid 及蛋白酶抑制劑的濃度增加（見“禁忌”說明）。

Hypericum perforatum (St. John's Wort)：使用 ritonavir 的病患不應併用含 St. John's Wort (Hypericum perforatum) 的產品，因為預期會降低 ritonavir 的血漿濃度。此作用可能是因為對 CYP3A4 之誘發而可能且造成治療效果喪失及產生抗藥性（詳見禁忌和警告及注意事項）。

Indinavir：Ritonavir 會抑制 indinavir 由 CYP3A 調節的代謝。在健康受試者，同時投與 ritonavir 200 mg 至 400 mg 每天 2 次與 indinavir 單一劑量 400 mg 至 600 mg 與單獨投與 indinavir 400 mg 至 600 mg 比較，結果 indinavir 的 AUC 增加 185% 至 475%、C_{max} 增加 21% 至 110%，而 C_{min} 增加 11 至 33 倍。同時投與 ritonavir 400 mg 與 indinavir 400 mg 每天 2 次與食物併服，與 indinavir 800 mg 每天 3 次空腹投與比較，結果 indinavir 的 AUC 相似、C_{min} 增加 4 倍及 C_{max} 降低 50% 至 60%。同時投與 ritonavir 與 indinavir，將會使 indinavir 的血漿濃度增加。病患在這方面併用的安全性與有效性數據有限。當同時投與 ritonavir 而 indinavir 的劑量等於或大於 800 mg 每天 2 次時可能會增加腎結石的危險性。足夠的水份和對病人的監測是必須的。

Ketoconazole：同時投與 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次與 ketoconazole 200 mg 每天一次，結果 ketoconazole 的平均 AUC₂₄ 與 C_{max} 分別增加 244% 與 55%。Ketoconazole 的平均半衰期自 2.7 小時增為 13.2 小時。Ritonavir 的平均 AUC₂₄ 與 C_{max} 分別增加 18% 與 10%。無須調整 ritonavir 的劑量，然而，若 ketoconazole 的劑量為 200mg/天或更高時，併用 ritonavir 應小心，且可能要考慮降低 ketoconazole 的劑量。

Maraviroc：同時投與 maraviroc 及 ritonavir 將會增加 maraviroc 的血漿濃度。當併用 ritonavir 時，應降低 maraviroc 的劑量。進一步詳細資料，請參閱 maraviroc 完整產品資訊。

Methadone：當併用 ritonavir 與 methadone，預期會降低 methadone 的濃度。應考慮增加 methadone 的劑量。

Nelfinavir：Ritonavir 與 nelfinavir 的交互作用可能包括對細胞色素 P450 的抑制與誘導。同時投與 ritonavir 400 mg 每天二次，M8 (nelfinavir 的主要活性代謝物) 的濃度明顯的增加，且 nelfinavir 的濃度也些微的增加。在一 10 位病患的研究，同時投與 nelfinavir 750 mg 與 ritonavir 400 mg 每天二次，結果與單獨以 nelfinavir 750 mg 每天三次治療的歷史數據比較，nelfinavir 的 AUC (160%)、C_{max} (121%)、C_{trough} (123%) 有輕微的增加。M8 的 AUC 增加 347%。

口服避孕藥或避孕貼片：一個藥動學研究顯示，在 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次與一個固定組成之口服避孕藥合併投與期間，ethinyl estradiol 平均的 C_{max} 與平均 AUC 分別會降低 32% 與 40%；因此，若口服避孕藥或避孕貼片含 ethinyl estradiol 應考慮增加劑

量或改變避孕的方式。

Quetiapine：由於 ritonavir 會抑制 CYP3A，預期 quetiapine 的濃度會增加。請參閱 quetiapine 產品仿單的相關處方資訊。（見警告及注意事項）

Raltegravir：在一藥動學試驗中，使用 ritonavir 100 mg 每天二次及 raltegravir 400 mg 單一劑量，顯示 raltegravir 的 C_{12h}、AUC_{0-∞} 與 C_{max} 分別有些微減少 1%、16% 與 24%。

Rifabutin：一藥動學研究顯示，同時投與 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次與 rifabutin，結果 rifabutin 和其活性代謝物 25-O-deacetyl rifabutin 的 AUC 分別約增加 4 倍和 35 倍。此交互作用在臨床試驗中已被確認為有意義的。

建議降低 rifabutin 的平常使用劑量 (300 mg/天) 至少 3/4 (如：150 mg 每隔一天或每週三次)。可能需要進一步降低劑量。

Rivaroxaban：合併使用 ritonavir 及 rivaroxaban，顯示增加 rivaroxaban 的曝露量，可能會造成出血增加的風險。不建議併用 ritonavir 與 rivaroxaban。

Saquinavir：一藥動學研究顯示，ritonavir 會廣泛地抑制 saquinavir 的代謝，因而使 saquinavir 的血漿濃度大幅升高。受 HIV 感染的患者在併用 saquinavir 硬膠囊 (400 mg 或 600 mg 每天二次) 與 ritonavir (400 mg 或 600 mg 每天二次) 約 4 週之後，saquinavir 的 AUC 值比接受 saquinavir 600mg 每天三次治療而未使用 ritonavir 之患者的 AUC 記錄值要高至少 17 倍。當使用合併療法達 24 週時，若 ritonavir 或 saquinavir 的劑量超過 400 mg 每天二次的話，會導致副作用的發生率升高。使用 Invirase® (saquinavir mesylate 硬膠囊) (400 mg 每天二次) 及 ritonavir (400 mg 每天二次) 所達到的血漿含藥量，與使用 Fortovase™ (saquinavir 軟膠囊) (400 mg 每天二次) 及 ritonavir (400 mg 每天二次) 所達到者相當。

Saquinavir 及 ritonavir 應不可與 rifampicin 一起併服，若這三種藥物併服，會導致嚴重肝毒性發生的危險（表現出 transaminases 增加）。

Simeprevir：一個藥物動力學研究指出 simeprevir 200 毫克每天一次與 ritonavir 100 毫克每天二次併用會導致 simeprevir 濃度增加。不建議併用 ritonavir 和 simeprevir。

勃起功能障礙用藥 (PDE5 抑制劑)

Avanafil：一個藥物動力學研究指出 avanafil 50 毫克與 ritonavir 每 12 小時 600 毫克併用導致 avanafil 的 AUC_{inf} 及 C_{max} 約增加 13 及 2.4 倍。Ritonavir 與 avanafil 併用並不被建議（見“警告及注意事項：藥物交互作用”說明）。

Sildenafil：小心使用 sildenafil 治療勃起功能障礙，劑量降低至每 48 小時 25 毫克，且加強監測不良反應。當併用 ritonavir 時，預期 sildenafil 的濃度會增加很多 (AUC 增加 11 倍) 且與 sildenafil 有關的不良反應可能會增加，包括低血壓、暈厥、視力改變和勃起延長。

在肺動脈高壓 (PAH) 的病人，禁止合併使用 ritonavir 和 sildenafil (見禁忌和警告及注意事項)。

Tadalafil：使用 tadalafil 治療勃起功能障礙應小心，並降低劑量至每 72 小時投與不超過 10 毫克的 tadalafil，並提高對於相關不良反應的監控（見“警告及注意事項：藥物交互作用”說明）。

Vardenafil：使用 vardenafil 應小心，並降低劑量至每 72 小時投與不超過 2.5 毫克的 vardenafil，並提高對於相關不良反應的監控（見“警告及注意事項：藥物交互作用”說明）。

Sulfamethoxazole/Trimethoprim：一藥動學研究顯示，同時投與 sulfamethoxazole/ trimethoprim 與 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次時，sulfamethoxazole AUC 會降低 20% 而 trimethoprim AUC 會增加 20%。故當與 ritonavir 併用時，無須調整 sulfamethoxazole/trimethoprim 劑量。

Theophylline：一藥動學研究顯示，當併用 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次時，theophylline 的平均 AUC 會降低 43%。因此可能必須提高 theophylline 的劑量。

Trazodone：合併使用 ritonavir 與 trazodone 可能會增加 trazodone 的濃度。曾觀察到有噁心、頭昏、低血壓及昏厥等不良反應。若 trazodone 與 CYP3A4 抑制劑，如 ritonavir，合併使用時應特別小心，且應考慮使用較低劑量的 trazodone。

Voriconazole：一項研究顯示，每 12 小時投與 400 毫克 ritonavir 合併使用 voriconazole，會使 voriconazole 穩定狀態 AUC 平均下降 82%。因此禁止併用這些藥物（詳見“禁忌症”）。

Warfarin：在一藥動學研究中，多劑量投與 ritonavir (400 mg 每天二次)，對於 warfarin 鏡相體之單一劑量藥動學有不同的影響。Ritonavir 並未對 S 型 warfarin 之 AUC 有統計意義的影響。當與 ritonavir 併用時，較不強效的 R 型 warfarin AUC 平均降低 33%。當與 ritonavir 併用時，很難靠這些藥動學結果來預期 ritonavir 對 warfarin 的抗凝血作用。顯示，當併服 ritonavir 與 warfarin 時，初期應頻繁監測 INR。

Zidovudine：一藥動學研究顯示，同時投與 ritonavir 300 mg/每 6 小時一次及 zidovudine (AZT) 200 mg/每 8 小時一次，結果 zidovudine 的 C_{max} 和 AUC 分別降低 27% 和 25%。相反地，對 ritonavir 的藥動學僅有少許的影響。當與 ritonavir 合併治療時無須調整 AZT 的劑量。

表二

Ritonavir 與其它藥物併用時對其 AUC 與 C _{max} 的影響					
對 Ritonavir 的影響					
藥物	Ritonavir 的劑量	n	AUC % (95%CI)	C _{max} % (95% CI)	
Clarithromycin 500 mg q.12h. 4 days	200 mg q.8h. 4 days	22	↑ 12% (2,23%)	↑15% (2, 28%)	
Didanosine 200 mg q.12h. 4 days	600 mg q.12h. 4 days	12	↔	↔	
Fluconazole 400 mg day 1,200mg daily 4 days	200 mg q.6h. 4 days	8	↑ 12% (5,20%)	↑15% (7, 22%)	

Fluoxetine 30 mg q.12h. 8 days	600 mg dose	single	16 ↑	19% (7,34%)	↔
Rifampin 600 mg or 300 mg daily 10 days	500 mg 20 days	q.12h.	7, 9*	↓ 35% (7,55%)	↓ 25% (-5, 46%)
Zidovudine 200 mg q.8h. 4 days	300 mg q.6h. 4 days		10 ↔		↔

↑ 表示升高
↓ 表示降低
↔ 表示沒有改變
* 平行組設計；分別表示接受合併藥物治療與接受對照藥物治療的受試者。

表三
對與 Ritonavir 併用之藥物所預測之作用。
(禁忌藥物列在第一欄)

藥物類別 依理論推測之交互作用來分類的代表藥物					
藥物	禁忌藥物	強↑AUC ²	中度↑AUC ²	中度↑或↓AUC ²	未知可能↓AUC ²
止痛劑， 麻醉止痛劑	Alfentanil Fentanyl	Hydrocodone Oxycodone Propoxyphene Tramadol	Levamisole (LAAM)	Codeine Hydromorphone Meperidine ^{e*} Methadone ^{e*} Morphine	
止痛劑， 非類固醇止痛劑		Diclofenac Flurbiprofen Ibuprofen Indomethacin Peroxycam	Nabumetone Sulindac	Ketoprofen Ketorolac Naproxen	
抗心律不整劑	Amiodarone Encainide Flecainide Propafenone Quinidine	Lidocaine Disopyramide Mexiletine	Tocainide ¹¹		
抗氣喘劑				Theophylline [*]	
巨環類抗生素	Erythromycin	Clarithromycin [*]			
固醇類抗生藥	Fusidic Acid				
抗癲癇劑	Carbamazepine	Clonazepam Ethosuximide	Phenobarbital	Divalproex Lamotrigine Phenytoin	
抗憂鬱劑， 三環抗抑鬱劑		Amitriptyline Clomipramine Desipramine [*] Imipramine Maprotiline Nortriptyline Trimipramine	Doxepin ¹¹		
抗憂鬱劑，SSRI 及非三環抗抑鬱劑	Nefazodone Sertraline	Fluoxetine Paroxetine Trazodone ^{e*} Venlafaxine	Fluoxetine Bupropion		
止瀉劑				Diphenoxylate Loperamide	
止吐劑， Prokinetics	Cisapride Ondansetron	Dronabinol Ondansetron	Prochlorperazine ¹¹ Promethazine ¹¹	Metoclopramide	
抗黴菌劑	Voriconazole Itraconazole Ketoconazole [*] Miconazole				
抗痛風劑	Colchicine				
抗組織胺劑	Astemizole Loratadine Terfenadine				
抗高血壓劑	Alfuzosin Bosentan	Losartan	Doxazosin ¹¹ Prazosin ¹ Terazosin ¹¹		
抗分枝桿菌劑	Rifabutin [*]		Ethionamide		
抗寄生蟲劑	Quinine	Proguanil	Albendazole Chloroquine	Atovaquone	

藥物類別 依理論推測之交互作用來分類的代表藥物					
藥物	禁忌藥物	強↑AUC ²	中度↑AUC ²	中度↑或↓AUC ²	未知可能↓AUC ²
抗精神病藥物	Blonanserin				Metronidazole Primaquine Pyrimethamine Trimetrexate
抗潰瘍劑				Lansoprazole Omeprazole	
β-阻斷劑		Metoprolol Propranolol Penbutolol Pindolol Timolol	Betaxolol ¹		
β2 促進劑 (長效)	Salmeterol				
鈣離子阻斷劑	Bepidilol Amlodipine Diltiazem Felodipine Isradipine Nicardipine Nifedipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine Verapamil				
癌症化療劑	Tamoxifen Dasatinib Nilotinib	Etoposide Paclitaxel Vinblastine ³ Vincristine ^{e3}	Cyclophosphamide Ifosfamide ³	Daunorubicin ¹¹ Doxorubicin ¹¹	
參角生物鹼及其衍生物	Dihydroergotamine Ergonovine ¹¹ Ergotamine Methylergonovine ¹¹	Bromocriptine		Methysergide ¹¹	
血管溶解劑				Pentoxifylline	
生藥製劑	St. John's Wort				
抗 HIV 病毒劑	Atazanavir Darunavir (fos)amprenavir Indinavir [*] Saquinavir [*] Tipranavir	Maraviroc		Nevirapine ¹¹	
降血糖劑				Glimepiride Glipizide Glyburide Tolbutamide	
降血脂劑	Lovastatin Atorvastatin Rosuvastatin Gemfibrozil Clofibrate				
免疫抑制劑	Cyclosporine Everolimus ¹¹ Tacrolimus Sirolimus (rapamycin)				
抗精神病劑	Pimozide	Chlorpromazine Haloperidol Perphenazine Risperidone Thioridazine		Clozapine	
PDE5 抑制劑	Sildenafil, 使用在治療肺動脈起功能障礙 (PAH) Tadalafil Vardenafil	Avanafil			
鎮靜劑/安眠藥	Midazolam Triazolam	Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem		Lorazepam Oxazepam Propofol Temazepam	
類固醇	Dexamethasone Fluticasone [*]	Prednisone		Ethinyl Estradiol [*]	
興奮劑		Dexfenfluramine		Methylphenidate	

藥物類別 依理論推測之交互作用來分類的代表藥物					
藥物	禁忌藥物	強↑AUC ²	中度↑AUC ²	中度↑或↓AUC ²	未知可能↓AUC ²
					Methamphetamine

1 強=>3X；中度=1.5-3X。
2 AUC=血漿濃度-時間曲線下的面積，是一種度量體內藥含量的方法。
3 Cyclophosphamide 及 ifosfamide 的 AUC 會升高兩者均由 CYP 所活化，同時其活性代謝物的 AUC 可能會降低，且其療效也可能因而降低。
11 當與 ritonavir 併用時，其濃度極可能會升高。
* 曾進行過臨床藥物交互作用研究。

懷孕及哺乳期間
懷孕、生殖力及生育力

Ritonavir 口服劑量對公大鼠達 125 mg/kg/day (平均血漿曝藥量為 61 mcg · hr/mL)，對生殖力無影響、母大鼠達 75 mg/kg/day (91 mcg · hr/mL)，對生殖力無影響。由於更高的劑量會產生肝毒性，因此並不適用。
在大鼠或兔子未觀察到有與 ritonavir 治療相關的畸形發生。在大鼠所觀察到之生長毒性 (早期流產、胎兒體重減輕和成骨延遲及生長差異) 發生在母體的毒性劑量 75 mg/kg/day (平均血漿曝藥量為 45 mcg · hr/mL)。當給與大鼠 35 mg/kg/day (34 mcg · hr/mL)，隱形畸形的發生率有略為升高的現象。兔子發育中的毒性 (流產、子代體形減小和胎兒體重減輕) 發生在母體的毒性劑量 110 mg/kg/day。由於動物生殖研究並不一定能用以預測人類的反應，因此，只有在潛在的好處明確的超過潛在的風險時才可於懷孕期間使用本藥。
在孕婦方面，目前尚無適當且控制良好的研究。在 2012 年 4 月，抗反轉錄病毒藥物登記計畫 (Antiretroviral Pregnancy Registry; APR) 收到 3860 位暴露在含有 ritonavir 的治療之預期報告 (1567 位暴露於妊娠第一期，2293 位曝藥於妊娠第二及第三期)。在 1567 位暴露於妊娠第一期的新生兒中，35 位發生出生缺陷 (2.2%)，在暴露於妊娠第二及第三期的新生兒中，59 位發生出生缺陷 (2.6%)。在所參考的美國孕婦人口中，出生缺陷的背景值是 2.7%。在 APR 中並沒有觀察到 ritonavir 與整體的出生缺陷有關。

授乳母親
尚不確知本藥是否會分泌至人類的乳汁中。由於許多藥物都會分泌至人類的乳汁，且因為 ritonavir 對嬰兒的發育影響未知，因此，對授乳婦女只有在潛在的好處明確的超過潛在的風險時才可投與 ritonavir。有些公衛專家建議受 HIV 感染的婦女不要喂哺母乳，以避免在產後將 HIV 傳染給可能未受感染的幼兒。

不良反應
當 ritonavir 與其他蛋白酶抑制劑併服時，應參考該蛋白酶抑制劑的完整處方資訊 (包括“不良反應”資訊)。

成人
單獨使用 ritonavir 或與其他抗反轉錄病毒藥物併用時，最常被報告之藥物不良反應，多為胃腸道 (包括噁心、腹瀉、嘔吐、腹痛 (上腹部及下腹部)、神經性障礙 (包括感覺異常及口腔感覺異常)，及疲倦/虛弱無力。

表四
在合併的 phase II/IV 研究中 (N=1,755)，接受 NORVIR 治療的成人病患，出現治療後 (與實驗藥物可能或極為相關) 發生率 ≥1% 之不良反應

不良反應	病患人數	%
眼睛異常		
視力模糊	113	6.4
消化道異常		
腹痛 (上腹部及下腹部)	464	26.4
腹瀉 (包括嚴重且發生電解質不平衡的狀況)	1192	67.9
消化不良	201	11.5
胃腸脹氣	142	8.1
胃腸道出血	41	2.3
胃食道逆流疾病 (GERD)	19	1.1
噁心	1007	57.4
嘔吐*	559	31.9
一般異常和投與部位狀況		
疲勞，包括無力	811	46.2
肝膽異常		
血膽紅素上升 (包括黃疸)	25	1.4
肝炎 (包括 AST, ALT, GGT 上升)	153	8.7
免疫系統異常		
過敏，包括蕁麻疹及臉部水腫	114	8.2
代謝及營養異常		
水腫及周邊水腫	110	6.3
痛風	24	1.4
高膽固醇血症	52	3.0
高三酸甘油酯血症	158	9.0
骨骼肌和結締組織異常		
關節痛及背痛	326	18.6
肌肉病變/肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高	66	3.8
肌肉痛	156	8.9
神經系統異常		
暈眩	274	15.6
味覺障礙	285	16.2
感覺異常 (包括口腔感覺異常)	889	50.7
周邊神經病變	178	10.1
暈厥	58	3.3
精神疾病		
紊亂	52	3.0
注意力不集中	44	2.5
腎臟及泌尿異常		

排尿增加	74	4.2
呼吸、胸廓及胸縱膈異常		
咳嗽	380	21.7
口咽疼痛	279	15.9
皮膚及皮下組織異常		
瘙癢	67	3.8
搔癢	214	12.2
皮疹 (包括紅斑與斑丘疹)	475	27.1
血管異常		
熱潮紅, 感覺熱	232	13.2
高血壓	58	3.3
低血壓, 包括姿勢性低血壓	30	1.7
周邊寒冷	21	1.2

在所有的 phase II/III 研究中, 接受 ritonavir 治療之成人病患所出現之發生率低於 2% 且被認為至少可能與治療相關或關係不明以及嚴重度至少為中度的不良反應, 依身體系統列述於下。

血液及淋巴系統異常: 貧血、瘀血、白血球減少症、淋巴腺病、淋巴細胞增多症、及血小板減少症。

免疫系統異常: 過敏反應。

內分泌系統: 糖尿病。

代謝及營養異常: 維他命缺乏症、惡質病、脫水、水腫、糖尿、痛風、高膽固醇血症、未稍水腫及身體脂肪重新分佈/累積 (請見“警告”及“注意事項”說明)。

精神異常: 激動、意識混淆、抑鬱、情緒不穩定、異常欣快、幻覺、性慾減低、神經質、人格異常及思考不正常。

神經系統異常: 夢境異常、健忘症、失語症、運動失調、痙攣、癲癇大發作、肌肉協調功能喪失、神經痛、神經病變、麻痺、嗅覺倒錯、周邊神經病變、周邊感覺神經病變、喪失味覺、顫抖及視野缺損。

眼睛異常: 不正常視力、弱視/視力模糊、眼瞼炎、複視、眼痛、虹膜炎、畏光及葡萄膜炎。

耳朵和內耳異常: 耳痛、聽力障礙、耳垢增加、耳鳴及暈眩。

心臟疾病: 心悸及暈厥。

血管異常: 出血、低血壓、偏頭痛、末梢周邊血管疾病、姿勢性低血壓及心跳過速。

呼吸、胸廓及胸縱膈異常: 氣喘、呼吸困難、流鼻血、打嗝、換氣不足供氧過低、間質性肺炎、肺臟疾病及鼻炎。

胃腸異常: 腹部膨大、糞便異常, 出血性腹瀉、唇炎、結腸炎、便秘、吞嚥困難、食道炎、胃炎、胃腸炎、胃腸道疾病、胃腸道出血、齒齦炎、迴腸炎、口腔念珠菌感染、胰臟炎、牙周膿瘡、直腸疾病、裡急後重 (tenesmus) 及口渴。

肝膽異常: 膽管炎、肝炎、肝腫大及肝臟損害。

皮膚及其皮下組織異常: 瘙癢、接觸性皮炎、乾性皮膚、濕疹、臉部水腫、毛囊炎、接觸傳染性軟疣、光敏感反應、牛皮癬、皮脂漏、風蕁麻疹及大小水皰疹。

骨骼肌和結締組織異常: 關節痛、關節退化症、背痛、臉部疼痛、關節疾病、肌肉痙攣、肌肉無力、肌炎、頸部疼痛、頸部僵硬及抽筋。

腎臟和尿液異常: 排尿困難、血尿、腎結石、腎衰竭、腎臟部位疼痛、夜尿、多尿、腎盂腎炎、尿道炎、頻尿及尿滯留。

再生系統和胸部異常: 陽萎、陰莖疾病。

一般異常和投與部位狀況: 步態不正常、胸痛、發冷、感冒症候群、倦怠及胸骨下胸痛。

臨床檢查: 不正常眼動圖、不正常視網膜電圖及荷爾蒙含量改變。

受傷、中毒和手術併發症: 意外的受傷及體溫過低。

小兒病患

治療出現的不良事件

Ritonavir 已被研究在 265 位 1 個月大至 21 歲的小兒病患。小兒臨床試驗的不良事件與成人病患相似。

在 ritonavir 臨床試驗收案的小兒病患中, 觀察到大於等於 2% 的病患嘔吐、腹瀉和皮膚出疹/過敏等中度到嚴重的藥物相關臨床不良反應。

檢驗值異常

下列為接受 ritonavir 單獨投與或與反轉錄酶抑制劑合併投與治療的小兒病患, 發生率大於等於 3% 之第三至第四級檢驗值異常情形: 嗜中性白血球減少症 (9%)、高澱粉酶血清症 (7%)、血小板減少症 (5%)、貧血症 (4%) 及 AST 升高 (3%)。

上市後使用經驗

神經系統異常: 上市後曾有癲癇發作的報告。其因果關係尚未確立。

代謝及營養異常: 曾報導有脫水, 通常與腸胃道症狀有關且有時會造成低血壓、暈厥或腎臟功能不全。已知無脫水時, 暈厥、直立性低血壓、及腎臟功能不全也曾被報導。

心臟異常: 曾報導有心肌梗塞。

生殖系統和乳房異常: 曾有月經過多現象之報告。

皮膚及皮下組織異常: 毒性表皮溶解症 (TEN)。

實驗室數據

表五			
在第 II/III 階段合併試驗中, 成人病患超過臨床化學及血液學檢驗標準限值			
變數	範圍	受試者數目	%
化學檢驗			
葡萄糖	(高) > 250 mg/dL	6	1
葡萄糖	(低) < 40 mg/dL	1	<1
BUN	(高) > 120 mg/dL	0	0
肌酸酐	(高) > 3.6 mg/dL	1	<1
尿酸	(高) > 12 mg/dL	20	2
鈉	(高) > 157 mEq/L	2	<1
鈉	(低) < 123 mEq/L	2	<1
鉀	(高) > 6 mEq/L	5	<1
鉀	(低) < 3 mEq/L	15	2

氯	(高) > 122 mEq/L	4	<1
氯	(低) < 84 mEq/L	1	<1
總鈣	(高) > 12.6 mEq/L	1	<1
總鈣	(低) < 6.9 mEq/L	8	1
無機磷	(高) > 7.0 mEq/L	1	<1
無機磷	(低) < 1.4 mEq/L	0	0
鎂	(高) > 2.9 mEq/L	10	1
鎂	(低) < 1.0 mEq/L	5	<1
白蛋白	(高) > 6.7 g/dL	0	0
白蛋白	(低) < 2 g/dL	2	<1
總膽紅素	(高) > 3.6 mg/dL	11	1
鹼性磷酸酶	(高) > 550 IU/L	10	1
SGOT(AST)	(高) > 180 IU/L	37	4
SGPT(ALT)	(高) > 215 IU/L	53	6
LDH	(高) > 1170 IU/L	5	<1
GGT	(高) > 300 IU/L	102	12
膽固醇	(高) > 5 x ULN ¹	0	0
三酸甘油酯	(高) > 1500 mg/dL	69	7
澱粉酶	(高) > 2 x ULN ¹	20	2
CPK	(高) > 1000 IU/L	71	8
血液學檢驗			
血紅素	(高) > 21 g/dL	0	0
血紅素	(低) < 8.0 g/dL	23	3
血容比	(低) < 30%	77	8
紅血球數	(低) < 3.0 x 10 ¹² /L	89	9.5
白血球數	(高) > 25 x 10 ⁹ /L	8	1
白血球數	(低) < 2.5 x 10 ⁹ /L	146	16
血小板數	(低) < 20 x 10 ⁹ /L	4	<1
嗜中性白血球數	(高) > 20 x 10 ⁹ /L	9	1
嗜中性白血球數	(低) ≤ 0.5 x 10 ⁹ /L	25	3
嗜伊紅血球數	(高) > 1.0 x 10 ⁹ /L	15	2
凝血酶原時間	(高) > 1.5 x ULN ¹	6	1
活化的部分凝血激素時間 (APTT)	(高) > 2.3 x ULN ¹	3	<1

¹ ULN=正常值的上限

過量

人類急性過量使用 ritonavir 的經驗極為有限。在臨床試驗中曾有一位病患使用 1500 mg/day 之劑量的 ritonavir 達兩天, 該病患報告有皮膚感覺異常的現象, 但在劑量減低之後即恢復。上市後曾有一個因 ritonavir 過量而發生腎衰竭併有嗜伊紅血球增多的病例報告。當以口服投與 ritonavir 時, 有較低之急性毒性。小鼠與大鼠的致死劑量或 LD₅₀ 皆大於 2500 mg/kg。對小鼠無影響之劑量為 200 mg/kg, 大鼠為 250 mg/kg。在毒性試驗觀察到試驗動物的臨床症狀請參閱“臨床前安全性資料”說明。

過量之處理

Ritonavir 過量時並無任何特定的解毒劑。Ritonavir 過量的治療方式為一般性的支持療法, 包括監視病患的生命跡象及觀察病患的臨床狀態。處理過量可以洗胃的方式或投與活性炭。由於 ritonavir 會廣泛地透過肝臟代謝, 並且會與蛋白質高度結合, 因此, 透析法對此藥物之移除似乎不大能產生明顯的助益。

然而, 若 ritonavir 內服液劑過量時, 透析可去除乙醇及 propylene glycol。

臨床藥理學

作用機轉:

Ritonavir 是一種可抑制 HIV-1 及 HIV-2 aspartyl 蛋白酶口服活性的擬肽抑制劑。對 HIV 蛋白酶的抑制作用會使此酵素無法對 gag-pol 多蛋白前驅物產生作用, 因而產生不具感染性且不成熟的 HIV 粒子。Ritonavir 對 HIV 蛋白酶有選擇性親和力, 且對人類 aspartyl 蛋白酶有抑制的活性。

體外試驗中的抗病毒活性:

Ritonavir 的活性是評估急性感染淋巴母細胞株和周邊血液淋巴細胞。可抑制 50% (EC50) 病毒複製之藥物濃度範圍自 3.8 至 153 nM (取決於 HIV-1 分離病毒株及 cells employed)。低活性的臨床分離病毒株的平均 EC50 值為 22 nM (n = 13)。在 MT4 細胞中, ritonavir 與 didanosine (ddl) 或 zidovudine (ZDV) 併用, 顯示對抗 HIV-1 有加乘的藥效。測定 ritonavir 對數種細胞株之細胞毒性的研究顯示, 濃度需要高至 20 μM 以抑制 50% 細胞成長其體外治療指數至少為 1000 以上。

抗藥性:

對 ritonavir 具抗藥性的 HIV-1 分離病毒株已在體外被挑選出來。這些具抗藥性的分離病毒株對 ritonavir 之感受性降低, 且其基因型分析的結果顯示, 其抗藥性主要歸因於 HIV 蛋白酶在 codons I84V、V82F、A71V、及 M46I 等胺基酸位置發生突變。在 3 至 32 週 phase I/II 試驗中, 曾針對以 ritonavir 治療之選定病患體內所分離出來之 HIV-1 病毒株監測其顯型變化 (n = 18) 及基因型變化 (n = 48)。在 43 位病患中, 與 HIV-1 分離病毒株蛋白酶相關發生突變的位置逐步且有規律的發生在 V82A/F/T/S、I54V、A71V/T 及 I36L, 隨後在另外 5 個特定的胺基酸合併位置 (M46I/L、K20R、I84V、L33F 及 L90M) 會一起發生突變。於 18 位病患血漿中分離出之游離病毒來進行顯型和及基因型的分析, 其中有 12 位顯示出 ritonavir 在體外試驗中之感受性降低。所有 18 位病患皆擁有一個或更多病毒蛋白酶基因突變。V82A/F 位置的突變似乎是必需的, 但尚不足以形成顯型的抗藥性。顯型抗藥性的定義是, 在體外試驗中, 病毒的敏感性必須降低至基礎值的 1/5 以下。

對其它抗反轉錄病毒藥物的交叉抗藥性:

對於在蛋白酶抑制劑間出現對 HIV 的交叉抗藥性之可能性已被確立。於 ritonavir 治療期間, 自 6 位患者身上所取得的一系列 HIV-1 分離病毒株顯示, 與相對應之基礎分離病毒株相比較, 其在體外對 ritonavir 的感受度有降低的現象, 但在體外對 saquinavir 的感受度則未出現降低的現象。不過, 於其中兩位患者身上所分離出來的病毒株, 在體外

對 indinavir 的感受度出現降低的現象 (降為 1/8)。另外也測試由五位患者身上所分離出來之病毒株對 amprenavir 及 nelfinavir 的交叉抗藥性; 由其中 3 位患者身上所分離出來的病毒株, 對 nelfinavir 的感受度有降低的現象 (降為 1/6-1/14), 而對 amprenavir 則均未出現此現象。Ritonavir 與反轉錄酶抑制劑之間, 因為其作用所針對的酵素並不相同, 所以不太可能發生交叉抗藥性。在體外試驗中, 一個對 ZDV 具抗藥性的 HIV-1 分離病毒株, 對 ritonavir 仍保有完整的感受性。

藥物動力學

一個針對 HIV 呈陽性之空腹男性受試者之單一劑量藥物學試驗, 口服 ritonavir 100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 或 1000mg 後達到高藥物濃度且持續數小時。結果血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC) 範圍為 3.92 至 123 mcg·hr/mL 而相對的最高血中濃度 (C_{max}) 範圍為 0.416 至 12.7 mcg/mL。Ritonavir 的藥物學特性為 dose-dependent; AUC 與 C_{max} 依劑量增加而呈比例的增加。在劑量增加後, 到達最高血中濃度的時間 (T_{max}) 還是一樣維持在約 3 小時。腎臟的清除率平均小於 0.1 L/h, 且在劑量範圍內相當的穩定。目前無 ritonavir 的非經腸道處方, 因此, 絕對生體可用率尚未確定。

Norvir 錠劑與 Norvir 軟膠囊不具生體相等性。當食用中等脂肪食物 (857 大卡, 31% 卡路里來自脂肪, 56% 碳水化合物) 時, 投與單劑量 Norvir 100 mg 錠劑, 與膠囊劑相比, AUC(0-∞) 符合相等性標準但平均 C_{max} 增加 26% (92.8% 信賴區間: ↑15 - ↑39%)。

無錠劑與膠囊劑在空腹情況下之比較資料。

已觀察 Norvir 錠劑會受到食物影響。當投與單劑量 100 mg Norvir 錠劑時, 食物會降低 ritonavir 錠劑的生體可用率。與空腹相比, 當食用高脂肪食物 (907 大卡, 52% 卡路里來自脂肪, 33% 碳水化合物) 時, 觀察到與減少 ritonavir 之 AUC(0-∞) [90% 信賴區間: ↓30% - ↓15%] 平均達 23% 與 C_{max} [90% 信賴區間: ↓34% - ↓11%] 平均達 23% 有關。食用中等脂肪食物時, 與 AUC(0-∞) 平均減少 21% [90% 信賴區間: ↓28% - ↓13%] 及 C_{max} 平均減少 22% [90% 信賴區間: ↓33% - ↓9%] 有關。

然而, 當高脂肪食物與中等脂肪食物相比, 食物型態不會改變

ritonavir tablet 的生體可用率。

曾於 HIV 呈陽性之非空腹成年自願者進行 ritonavir 之多次劑量藥物學試驗, 在投與多次劑量後, ritonavir 的蓄積現象較由單一劑量情況所預測之結果為低, 這可能是因為其清除率會隨時間與劑量而升高的緣故 (Cl/F)。Ritonavir 之波谷濃度被觀察到會隨時間降低, 可能是因為酵素誘導, 但在最後兩週變穩定。在穩定狀態時投與劑量 600 mg 每天二次, 結果 C_{max} 與 C_{trough} 分別為 11.2 與 3.7 mcg/mL。Ritonavir 的半衰期約為 3-5 小時。以 600 mg 每天二次之劑量治療的病患其穩定狀態之擬似清除率平均為 8.8±3.2 L/h。

男性與女性的 AUC 與 C_{max} 並無具臨床意義的差異。Ritonavir 的藥物學參數與體重或去除脂肪後之體重 (lean body mass) 無具統計意義的相關性。

投與單一劑量 600 mg 後, ritonavir 之擬似分佈體積 (V_d/F) 約為 0.41±0.25 L/kg。Ritonavir 在人類的血漿蛋白質結合率約為 98 至 99%。Ritonavir 與人類 alpha 1-acid 糖蛋白 (AAG) 及人類血清白蛋白 (HSA) 的結合有類似的親和性。在 1-100 mcg/mL 的濃度範圍內總血漿蛋白結合是恆定的。

在大鼠的 ¹⁴C-ritonavir 組織分佈試驗發現在肝臟、腎上腺、胰臟、腎臟和甲狀腺有最高的藥物濃度。組織比血漿的比例約為在淋巴結所測之值, 顯示 ritonavir 有分佈至淋巴組織。Ritonavir 極少穿透入腦部。Ritonavir 已知是經由肝細胞色素 P450 系統廣泛代謝, 主要是 isozyme CYP3A 和較少的 CYP2D6。動物試驗及人類肝細胞微粒體體外研究皆顯示 ritonavir 主要進行氧化代謝作用。在人類已有五種 ritonavir 代謝物被檢測出。Isopropylthiazole 氧化代謝物 (M-2) 是主要的代謝物, 且具有與原形藥物類似的抗病毒活性。然而, 此代謝物 M2 之 AUC 約為原形藥物 AUC 的 3%。

在針對人類使用放射線標的 ritonavir 之許多研究中顯示, ritonavir 主要經由肝臟系統排除, 約有 86% 的放射線標的被排入糞便中。在這些研究中未發現腎臟排除為 ritonavir 主要的排除途徑。

對心電圖的影響

已在一個以 45 位健康成人為對象的隨機、安慰劑與活性藥品 (每天投與 moxifloxacin 400mg) 對照的交叉試驗中, 在試驗第三天, 12 小時期間內進行 10 次 QTcF 間隔測量。投與 ritonavir 400mg 每天兩次其最大平均 (95% 上信賴界限) QTcF 與安慰劑對照組相較相差 5.5 (7.6) 毫秒。在第三天 ritonavir 的暴露量約為 600mg 每天兩次劑量達穩定狀態下觀察到的 1.5 倍。自基準點起沒有受試者的 QTcF 增加超過 60 毫秒或 QTcF 間隔超過潛在臨床相關閾值 500 毫秒。

接受 ritonavir 的受試者在第三天也觀察到 PR 間隔的中等程度延長。最大 PR 間隔為 252 毫秒, 並無第二、三級的心傳導阻斷發生。(請參閱“警告及注意事項”)

特殊族群

小兒科病人:

在小兒 AIDS 臨床試驗小組 (PACTG) 研究 310 中, 針對 37 位 2 至 14 歲, 接受 250 mg/m² 每天二次至 400 mg/m² 每天二次的治療之 HIV 感染病患, 以及 PACTG 研究 345 中, 針對 41 位 1 個月大到 2 歲, 接受 350 及 450 mg/m² 每天兩次的劑量治療之 HIV 感染病患, 評估其於穩定狀態下的藥物動力學。在這些劑量組中, 小兒病患體內的 ritonavir 穩定狀態口服清除率約比成人快 1.5 到 1.7 倍。於 2 歲以上的小兒患者, 一天兩次每次投與 350 至 400 mg/m² 之後所獲得的 ritonavir 濃度, 與一天兩次每次投與 600 毫克 (約為 330 mg/m²) 的成人相當。接下來的觀察則是來自 2 歲以下的小兒患者, 於一天兩次每次投與劑量 350 或 450 mg/m² 之後所獲得的 ritonavir 濃度。每天投與兩次 450 mg/m² 的 ritonavir 暴露量並不會明顯的比每天投與兩次 350 mg/m² 的暴露量高。Ritonavir 波谷濃度則些微低於成人每日投與兩次 600 毫克的結果。2 歲以下的小兒病患接受每天兩次每次投與 350 或 450 mg/m² 的劑量, 其 ritonavir 血漿濃度對應時間之曲線下面積以及波谷濃度, 相較於成人投與劑量每天兩次每次 600 mg/m² 的結果分別略低 16% 及 60%。

腎功能受損:

目前, 尚無針對腎功能受損的患者研究 ritonavir 的藥物動力學。然而, 因為 ritonavir 有高度的蛋白結合, 因此 ritonavir 並不太可能會經

由血液透析或腹膜透析而明顯的被清除。

肝功能受損：

六位有輕度肝功能受損 HIV 感染之成人病患使用標準劑量 (ritonavir 400 mg 每天二次)，與使用 500 mg 每天二次的對照組病患達 ritonavir 穩定狀態濃度相似。中度肝功能受損病患在標準劑量下(400 mg 每天二次，n = 6)比正常肝功能病患 (500 mg 每天二次，n = 6) 達 ritonavir 穩定狀態的暴露量低40%。輕度或中度肝功能受損對 ritonavir 的蛋白結合無統計上有意義的影響。對有輕度肝功能受損的病患無須作劑量的調整。然而，應告知健康照護者，對有中度肝功能受損的病患 ritonavir 的血中濃度可能會降低，應小心監視病患的反應。Ritonavir 尚未對有嚴重肝功能受損的病患進行研究。

臨床試驗簡介

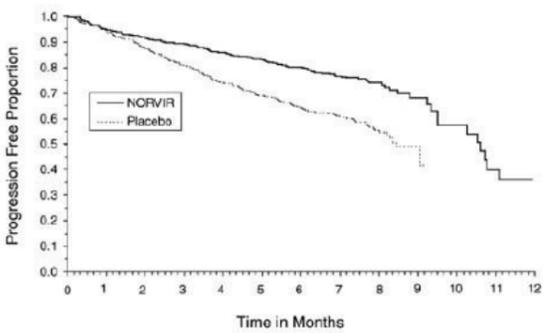
Norvir，單獨治療或合併核苷酸類反轉錄酶抑制劑，的活性已在兩個共納入1446位病患的雙盲、隨機試驗中被評估。

先前曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人

試驗247是一個以受HIV感染病患 (至少接受抗反轉錄病毒藥物9個月期間的治療且治療前CD4 細胞數目 ≤100 cells/μL) 為對象之隨機、雙盲試驗 (含開放標籤追蹤試驗)。每位病患基礎線的抗反轉錄病毒藥物治療，包括至多兩種已核准的抗反轉錄病毒藥物併服Norvir 600 mg 每天二次或安慰劑。此試驗共納入1090位 (治療前CD4 細胞數目平均為32 cells/μL) 病人。在Norvir治療的臨床效益被證實後，所有的病患皆適合轉入Norvir開放標籤追蹤試驗期。以Norvir治療及安慰劑對照的雙盲治療中位期間為6個月。此開放標籤追蹤至試驗結束之期間的中位數， Norvir治療組的病患為13.5個月，安慰劑組的病患為14個月。

在雙盲試驗247試驗期間臨床疾病惡化或死亡的累積發生率，相較於初次隨機分配至安慰劑組病患的42%，初次隨機分配至Norvir治療組病患為26%。此比例上的差異屬統計上有意義 (見圖1)。

圖1、雙盲試驗247期間治療失敗或死亡的時間曲線圖



在雙盲試驗247之開放標籤追蹤至試驗結束期間累積的死亡率，相較於初次隨機分配至安慰劑組病患的26%，初次隨機分配至Norvir治療組病患為18%。此比例上的差異屬統計上有意義 (見圖2)。由於此開放標籤期間結束後之分析包括安慰劑組的病患，即原先使用安慰劑轉成使用Norvir治療，因此Norvir造成的存活效益無法精確的估算。

圖2、試驗247隨機分配治療的病人在之存活率曲線圖

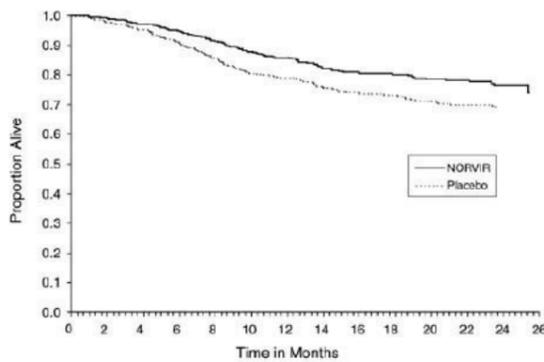


圖3及圖4分別概括了雙盲試驗247之前24週期間，病患CD4細胞數及血漿中HIV RNA (copies/mL)自開始治療起之平均變化。

圖3、雙盲試驗247試驗期間，病患CD4細胞數(cells/μL)自開始治療起之平均變化

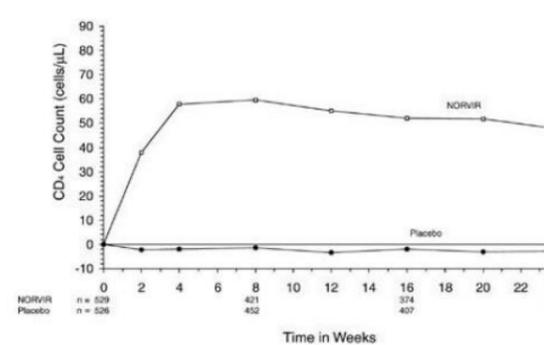
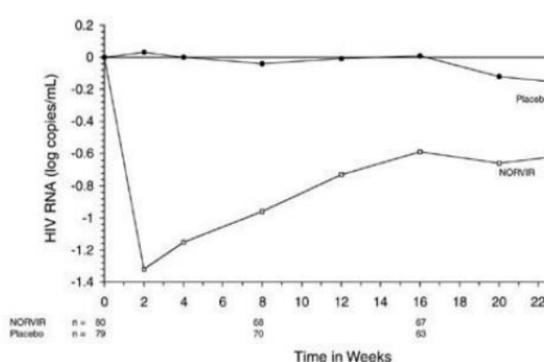


圖4、雙盲試驗247試驗期間，病患HIV RNA值 (log copies/mL)自開始治療起之平均變化



先前未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人

試驗245中，受試者為356位未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的HIV感染病人 (治療前平均CD4細胞數為364 cells/μL)，被隨機分配至Norvir

600 mg組，每天二次、zidovudine 200 mg組，每天三次，或兩者併用組。圖5及圖6分別概括了雙盲試驗245之前24週期間，病患CD4細胞數及血漿中HIV RNA (copies/mL)自開始治療起之平均變化。

圖5、試驗245試驗期間，病患CD4細胞數(cells/μL)自開始治療起的平均變化

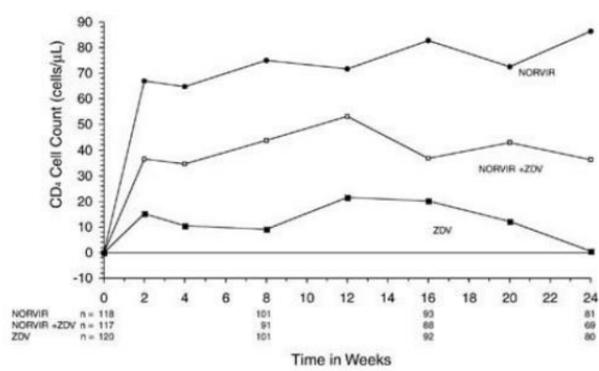
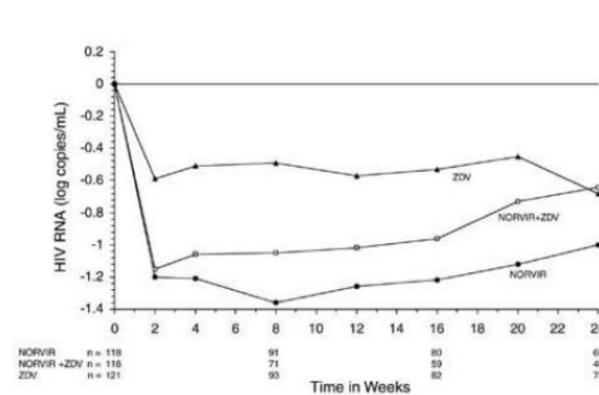


圖6、試驗245試驗期間，病患HIV RNA (log copies/mL)自開始治療起之平均變化



臨床前安全性資料

急性、亞急性和慢性毒性

當口服投與 ritonavir 不易發生急性毒性。小鼠與大鼠之半數致死劑量 (LD₅₀) 皆大於 2500 mg/kg。此二品種在高劑量之中毒症狀包括活動力降低、運動失調、呼吸困難和發抖。中毒之症狀一般發生於開始給藥 1 至 3 天後。在兩週之觀察期間後對大鼠剖檢，無發現外觀形態上之改變。

於動物所進行之重覆劑量毒性試驗確認主要目標器官為肝臟、視網膜、甲狀腺和腎臟。肝臟的變化包括肝細胞、膽汁和吞噬細胞而且伴隨著肝臟酵素增加。啮齒動物之 ritonavir 試驗中，發現有視網膜色素上皮肥大 (RPE) 和視網膜退化現象，但未察覺到對狗有此影響。超顯微結構證據顯示，啮齒動物之視網膜改變可能是因磷脂質代謝障礙而隨之產生。然而，在 3 個 phase II 臨床試驗中，無明顯的證據顯示在人類有因藥物誘發而引起的視網膜改變。與甲狀腺相關的改變包括濾泡細胞肥大、血漿 T4 濃度的降低和/或血清 TSH 濃度的增加。所有甲狀腺的改變在停藥後為可回復。對人類的臨床研究顯示，在甲狀腺功能的測試並無臨床上有意義的改變。在大鼠身上發現腎臟的改變，包括腎小管退化、慢性發炎和蛋白尿，感覺是歸因於物種特有的自發疾病。此外，在臨床研究中未曾發現臨床上有意義的腎臟異常。

致癌性及致突變性

Ritonavir 的體外及體內分析研究顯示 ritonavir 並不具致突變性及染色體誘變性；這些研究包括以 *S. typhimurium* 及 *E. coli* 所進行的 Ames 逆突變分析、小白鼠淋巴瘤分析、小白鼠細胞微核分析、以及在人類淋球中所進行的染色體異常分析。此外，小白鼠與大鼠的致癌性試驗顯示，在測試的劑量中 ritonavir 不是直接作用致瘤因子。給予高劑量 200 mg/kg/day 的雄性小白鼠其肝細胞腺瘤的發生率有增加。此類在小白鼠肝臟的腫瘤與非基因毒性的化合物有關，且認為與人類肝臟的反應較不相關。

貯存

錠劑：

Norvir 膜衣錠應儲存於 30°C 以下。請置於原包裝以避免潮溼。

包裝

Norvir (ritonavir) 錠劑為白色卵形膜衣錠，有 Abbott 企業 NK 的圖案。

Norvir (ritonavir) 膜衣錠每類含 ritonavir 100 毫克，每瓶 30 顆裝。

製造廠：AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

廠址：Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

藥商：瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司

地址：台北市民生東路三段 49、51 號 15 樓

電話：(02) 25039818

譯自英文仿單 CCDS02340915 Sep 2015