

## 諾德亞膜衣錠 100 毫克

### Norvir Film-Coated Tablets 100 mg

衛署藥輸字第 025473 號

本藥項由醫師處方使用

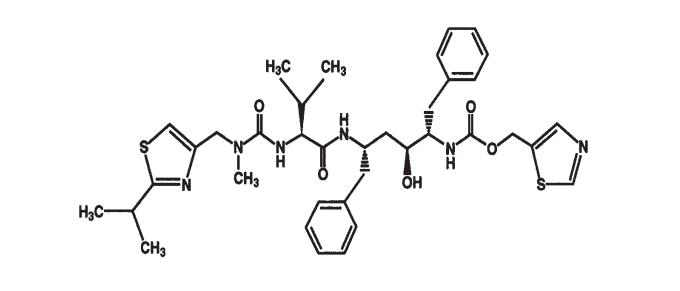
**Norvir** 與鎮靜安眠劑、抗心律不整藥物或麥角衍生物併用時，可能發生潛在嚴重或威脅生命的不良事件，由於 Norvir 可能影響一些藥物的肝臟代謝（見**禁忌**、**警語及注意事項**）。

簡介

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

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

Ritonavir 的化学結構為 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylethyl)-2,4,7,12-tetraazatricycan-13-oiic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]。其分子式為 C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>，且其分子量为 720.95。Ritonavir 的化学構造式如下。



Norvir (ritonavir) 膜衣錠係口服投與使用，含 100 毫克之主要成分 ritonavir 以及下列非活性成分：copovidone、anhydrous dibasic calcium phosphate/calcium hydrogen phosphate anhydrous、sorbitan monolaurate/sorbitan laurate、colloidal silicon dioxide/colloidal anhydrous silica 和 sodium stearyl fumarate。以下為膜衣成分：Opadry white，包含 hypromellose，二氧氮化乙 171、polyethylene glycol 400/macrogol 400、hydroxypropyl cellulose、滑石、polyethylene glycol 3350/macrogol 3350、colloidal silicon dioxide/colloidal silica anhydrous 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，處方者應參考蛋白質抑制劑的完整處方資訊及臨床試驗資訊。

下列的蛋白質抑制劑已被核准與 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，並於於十四天以一天兩次 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，如輕至中度胃痛脹悶和感覺異常，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。

**併用兩種蛋白質抑制劑之治療**

合併治療之臨床經驗有限，包括治療劑量之 Norvir (ritonavir) 與其他蛋白質抑制劑。Ritonavir 廣泛抑制大部分蛋白質抑制劑的代謝。因此，考慮含 ritonavir 之合併療法時，應考慮併用藥物之藥動力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質抑制劑。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 200 mg 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。

**小兒病人**

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/m<sup>2</sup>（體表面積），且不應超過一天兩次 600 毫克。Ritonavir 應以 250 mg/m<sup>2</sup> 的劑量開始治療，並間隔 2 至 3 天增加一天兩次 50 mg/m<sup>2</sup> 的劑量。若病人因發生不良反應而無法耐受一天兩次 400 mg/m<sup>2</sup>，則應使用最高可耐受劑量維持治療並使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 <sup>2</sup> )	一天兩次劑量 250 mg/m <sup>2</sup>	一天兩次劑量 300 mg/m <sup>2</sup>	一天兩次劑量 350 mg/m <sup>2</sup>	一天兩次劑量 400 mg/m <sup>2</sup>
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 (m<sup>2</sup>) = SQRT [身高 (公分) x 體重 (公斤)] / 3600 或 [身高 (公分) x 體重 (公斤) / 3600]<sup>1/2</sup>。

給嬰兒病人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**）。病人可在服藥前 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**

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

當 ritonavir 與其他蛋白質抑制劑併服時，應參考該蛋白質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的 CYP3A- 與 CYP2D6- 的強效抑制劑。Ritonavir 預期會抑制由細胞色素 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：

表一、禁止與 Norvir (ritonavir) 併用的藥品		
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
抗心絞痛藥物	Ranolazine	可能有潛在發生嚴重和/或危及生命反應
抗心律不整	amiodarone、bepridil、dronedarone、flecainide、propafenone、quinidine、encainide	可能導致心臟心律不整
抗真菌藥物	voriconazole	顯著降低 voriconazole 的血漿濃度，因而可能導致免疫反應
抗痛風藥物	colchicine	可能會導致腎病和/或肝功能不全病人產生嚴重和/或威脅生命的反應
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
	lurasidone	可能有潛在發生嚴重和/或危及生命反應
	pimozide	可能有潛在發生心律不整
Ergot (麥角) 衍生物	dihydroergotamine、ergonovine、ergotamine、methylergonovin	在上市後的報告中，ritonavir 與 ergonovine、ergotamine、dihydroergotamine 或 methylergonovine 併用會發生有血管痙攣及組織缺血性壞死的急性麥角中毒現象
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> 金縷梅)	合併使用可能導致 ritonavir 的濃度降低及喪失其對病毒的反应，且可能對 ritonavir 或這一類的蛋白質抑制劑產生抗藥性
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	可能增加與 salmeterol 相關的心血管不良反應風險的劑量
PDE5 抑制劑	sildenafil (Revatio) <sup>†</sup> ，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

<sup>†</sup>請見警語及注意事項和藥品交互作用之併用sildenafil治療起功能障礙

**警語及注意事項**

當 ritonavir 與其他蛋白質抑制劑併服時，應參考該蛋白質抑制劑的完整處方資訊（包括“**警語及注意事項**”資訊）。

**過敏反應**

曾有發生蕁麻疹、輕度皮膚發疹、血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病人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 或併用其他抗反轉錄病毒藥物的病人，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 型肝炎的病人，其發生肝臟轉升高的危險性可能會增加。因此對原先即患有肝病、肝臟酵素異常、或肝炎的病人，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 的病人。其確切的因果關係尚未確立。

**胰臟炎**

在以 ritonavir 治療的病人曾觀察到胰臟炎，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 疾病的病人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（如血清中膽脂酶或澱粉酶濃度上升）應考慮是否為發生胰臟炎。應評估病人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，接受蛋白質抑制劑治療的 HIV 感染病人，曾有發生新發病的糖尿病。原有的糖尿病惡化、以及血糖過高的報告。有些病人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。在併用蛋白質抑制劑後，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，因此並無法評估其發生率，此外，蛋白質抑制劑療法與這些事件的因果關係也尚未確立。應考慮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/w)。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。給小兒病人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-小兒病人**）。

**藥物交互作用**

**抗真菌藥物**

有報告指出，病人服用 colchicine 和強效 CYP3A 抑制劑，如 ritonavir，曾發生威脅生命及致命的藥物交互作用反應（詳見**禁忌**和**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**藥物交互作用**）

**皮質類固醇**

不建議合併使用 ritonavir 及 fluticasone、budesonide、triamcinolone 的吸入劑、注射劑、鼻內投與劑或其他經由 CYP3A4 代謝之類皮質類固醇，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 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、budesonide 或注射 triamcinolone 併用時，會引起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 治療之病人時應特別注意。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 治療之病人不應併服含 St. John’s Wort (Hypericum perforatum 金縷梅) 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 有高度依賴性，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- 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 全身性的暴露量，並可能會同時增加 bedaquiline 相關副作用風險（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) 的暴露量，而此代謝物 and 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**）。

**蛋白質抑制劑**

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。合併慢性 B 型肝炎或 C 型肝炎感染的病人需格外謹慎，因為這些病人產生肝毒性的風險較高。

**抗藥性/交叉抗藥性**

尚未完全瞭解蛋白質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 治療後後續使用之蛋白質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 會伴隨發生三酸甘油酯、膽固醇、SGOT、SGPT、GGT、CPK、及尿酸水平的改變。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**

以蛋白質抑制劑治療的 A 型及 B 型血友病人者，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腫脹現象。部份病人有額外給予第 VIII 因子的。有一半年以上的報告病例仍繼續使用或恢復使用蛋白質抑制劑治療。雖然其作用機轉尚未確立，因此因果關係已被推定。

**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（詳見**臨床藥理學**）。

**脂質疾病**

單獨使用 ritonavir 治療或併用 saquinavir 會導致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。脂質疾病應於臨床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)**

曾有效 HIV 感染之病人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，由於免疫系統活動，部分病人可能會對無症狀或殘存的伺機感染產生發炎反應 (如禽流核枝桿菌感染、巨細胞病毒、*Pneumocystis jirovecii* 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異性，並且可在治療數月後發生。

**藥物交互作用**

當 ritonavir 與其他蛋白質抑制劑併服時，應參考該蛋白質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藥效喪失，便可能表示必須改變這些藥物的劑量。除了“**禁忌**”部分所列之藥物以外，對於一些若與 ritonavir 併服可能產生交互作用之常備處方藥品；依其被預期產生之交互作用大致分類列於表三。當 ritonavir 與主要由 CYP3A 所代謝的藥物併服時，可能會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、nifedazone 或 flouxetine 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 Cmax 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否。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，這些藥動力學效學的結果是不一致的。這些結果不被認為具有臨床意義。

**Amprenavir**：文獻上報導顯示，當併服 ritonavir 時，HIV 蛋白質抑制劑，amprenavir，的濃度會增加。**抗癌藥物 (dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, 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。Ritonavir 併用 venetoclax 或 ibrutinib 可能增加 venetoclax 或 ibrutinib 暴露量而導致嚴重腫瘤溶解的風險。**Bedaquiline**：在健康受試者藥物交互作用的研究中，首次投與 400 mg 的 bedaquiline 和一天投與兩次的 lopinavir/ritonavir 400/100 mg 共用 24 天，bedaquiline 的全身性暴露量 (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**警語及注意事項：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 (Cmax) 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。**Buspiron**e：Buspiron 主要經由 CYP3A4 代謝。同時投與 buspiron 及會強效抑制 CYP3A4 的藥物如 ritonavir，預期 buspiron 的濃度會相當的增加。當併服 ritonavir 時，建議要降低劑量或小小的使用低劑量的 buspiron。**Clarithromycin**：一藥動力學研究顯示，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 Cmax 會增加 31%，Cmin 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，對腎功能正常的病人，應不須降低劑量。然而，對腎功能缺損的病人，應考慮下列的劑量調整方式：對 CLCR 為 30 至 60 mL/min 的病人，clarithromycin 的劑量應減低 50%。對 CLCR < 30 mL/min 的病人，clarithromycin 的劑量應減低 75%。當 clarithromycin 的劑量大於 1 g / 天時，應不併用 ritonavir。

**Colchicine**：當與 ritonavir 併用時，預期 colchicine 的濃度會增加。有報告指出，病人服用 colchicine 和 ritonavir，曾發生威脅生命及致命的藥物交互作用（詳見**禁忌**和**警語及注意事項**）。請參考 colchicine 處方資訊。

**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 400/100 mg 一天兩次併服共 14 天，delamanid 及 delamanid 的代謝物 DM-6705 的暴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**警語及注意事項：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 Cmax 與 AUC 均增加 50%，Cmin 增加 75%。基於與歷史數據的比較，delavirdine 的藥動力學不受 ritonavir 的影響。當併服 delavirdine 時，應考慮降低 ritonavir 的劑量。

**Desipramine**：一藥動力學研究顯示，同時投與 ritonavir 500 mg 每 12 小時一次與 desipramine desipramine 100 mg，會使 desipramine 的 AUC 平均升高 145%。對併用這兩種藥物的病人應考慮降低 desipramine 的劑量。

**Didanosine**：一藥動力學研究顯示，同時投與 ritonavir 600 mg 每 12 小時一次與 didanosine (ddI) 200 mg 每 12 小時一次，結果 didanosine 穩定狀態的 Cmax 與 AUC 分別降低 16% 與 13%。相反地，對 ritonavir 的藥動力學無影響。對正在服用 ritonavir 的病人，應不須調整 didanosine 的劑量劑量；不過，這兩種藥物的投與時間應間隔 2.5 小時，以避免配方的不相容性。

**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 f

	Perphenazine	Risperidone	Thioridazine
PDE5 抑制劑	Sildenafil，Avanafil	使用在治療勃 勃勁動脈 使用在治療勃 高血壓 起功能障礙 (ED) (PAH)	Tadalafil Vardenafil
鎮靜劑/ 安眠藥	Midazolam Triazolam	Bupropione Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Lorazepam Oxazepam Propofol Temazepam
類固醇	Dexamethasone Fluticasone <sup>2</sup>	Prednisone	Ethinyl Estradiol <sup>3</sup>
興奮劑	Dexfenfluramine Methamphetamine		

<sup>1</sup> 強 = > 3X；中度 =1.5-3X。

<sup>2</sup> 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。 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。

<sup>11</sup> 當與 ritonavir 併用時，其濃度降低可能會升高。

<sup>11</sup> 曾進行過臨床藥物交互作用研究。

**懷孕及哺乳**

**懷孕、生殖力及生育力**

在孕婦方面，目前尚無適當且控制良好的研究。根據 Antiretroviral Pregnancy Registry (ARP) 收到的預期報告，妊娠中使用 ritonavir 治療方案大概有 6100 案例為活產（包含早期妊娠使用治療方案有 2800 以上案例為活產，中晚期妊娠使用治療方案有 3200 以上案例為活產）。而早期妊娠使用治療方案的活產中先天缺陷比例為 2.3% (95% CI：1.7%-2.9%)，中晚期妊娠使用治療方案的活產中先天缺陷比例為 2.9% (95% CI：2.3%-3.5%)，此結果與美國 MACDP (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program) 資料之先天缺陷的背景比率 (2.7%) 相比並無差異。

Ritonavir 口服劑量對大鼠鼠達 125 mg/kg/day（平均血漿藥量為 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、胎兒體重減輕和骨質密度及生長差異）發生在母親的毒性劑量 75 mg/kg/day（平均血漿藥量為 45 mcg·hr/mL）。當給與大鼠 35 mg/kg/day (34 mcg·hr/mL)，隱辜症的發生率有略為升高的現象。兔子發育中的毒性（流產、子代體形减小和胎兒體重減輕）發生在母親的毒性劑量 110 mg/kg/day。

由於動物生殖研究並不一定能用於預測人類的反應，因此，只有在潛在的好處明確的超過潛在的風險時才於懷孕期間使用本藥。

**授乳母親**

ritonavir 於人類乳汁之有限公開文獻

沒有資料顯示 ritonavir 會影響授乳的嬰兒或影響母乳的分泌。因為以下潛在因素而指示正在服用 ritonavir 的婦女不要餵哺母乳：(1) 可能傳染給 HIV 陽性的新生兒(2) 可能使 HIV 陽性的新生兒產生抗藥性(3) 可能使授乳的嬰兒產生嚴重的不良反應。

**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。

<b>表四</b> 在合併的 phase II/IV 研究中 (N=1,755)，接受 NORVIR 治療的成人病人，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	病人人數	%
<b>不良反應</b>		
視力異常	113	6.4
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
<b>肝臟異常</b>		
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
<b>免疫系統異常</b>		
過敏，包括蕁麻疹及 臉部水腫	114	8.2
<b>代謝及營養異常</b>		
水腫及周邊水腫	110	6.3
肺風	24	1.4
高膽固醇血症	52	3.0
高三酸甘油酯血症	158	9.0
<b>骨骼肌和結締組織異常</b>		
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
<b>神經系統異常</b>		
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
<b>精神疾病</b>		
紊亂	52	3.0
注意力不集中	44	2.5
<b>腎臟與泌尿異常</b>		
排尿增加	74	4.2
<b>呼吸、胸廓及胸縱膈異常</b>		
咳嗽	380	21.7
口咽疼痛	279	15.9
<b>皮膚及皮下組織異常</b>		
瘙癢	67	3.8
瘙癢	214	12.2
皮疹（包括紅斑與 斑丘疹）	475	27.1
<b>血管異常</b>		
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 治療之成人病人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未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：維他命缺乏之症、惡質病、脫水、水腫、糖尿病、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”**警語及注意事項**”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。

耳鼻喉和內耳異常：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、未稍周邊血管疾病、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、打隔、換氣不足供氧過低、間質性肺炎、肺臟疾病及鼻炎。

胃腸異常：腹部漲大、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、迴腸腸炎、口腔念珠菌感染症、胰臟炎、牙周膿瘻、直腸疾病、裡急後重(tenesmus)及口瀉。

肝臟異常：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、皮膚癌、風疹蕁麻疹及大小水疱疹。

骨骼肌和結締組織異常：關節痛、關節炎、背痛、肌肉疼痛、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。

腎臟和泌尿異常：排尿困難、尿尿、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、陰莖萎縮。

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、倦怠及胸骨下胸悶。

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。

**小兒病人**

**治療出現的不良事件**

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

在 ritonavir 臨床試驗收案的小兒病人中，觀察到大於等於 2% 的病人有嘔吐、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人，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。其因果關係尚不確立。

代謝及營養異常：曾報導有脫水，通常與胃腸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**

<b>表五</b> 在第 II/III 階段合併試驗中，成人病人超過臨床化學及血液學檢驗標準單值	變數	範圍	受試者數目	%
<b>化學檢驗</b>				
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	
鈣	(高) > 122 mEq/L	4	<1	
鈣	(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	
膽紅紅素	(高) > 3.6 mg/dL	11	1	
酸性磷酸酶	(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 <sup>1</sup>	0	0	
三酸甘油脂	(高) > 1500 mg/dL	69	7	
澱粉酶	(高) > 2 x ULN <sup>1</sup>	20	2	
CPK	(高) > 1000 IU/L	71	8	

<b>血液學檢驗</b>			
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 x10 <sup>12</sup> /L	89	9.5
白血球數	(高) > 25 x 10 <sup>9</sup> /L	8	1
白血球數	(低) < 2.5 x 10 <sup>9</sup> /L	146	16
血小板數	(低) < 20 x 10 <sup>9</sup> /L	4	<1
嗜中性白血球數	(高) > 20 x 10 <sup>9</sup> /L	9	1
嗜中性白血球數	(低) ≤ 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	25	3
嗜伊紅血球數	(高) > 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	15	2
凝血酶原時間	(高) > 1.5 x ULN <sup>1</sup>	6	1
活化的部分凝血血 激素時間 (APTT)	(高) > 2.3 x ULN <sup>1</sup>	3	<1

<sup>1</sup> 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人使用 1500 mg/day 之劑量的 ritonavir 這兩天，該病人報告有皮膚感覺異常的現象，並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 LD<sub>50</sub> 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，包括監視病人的生命跡象及觀察病人的臨床狀態。處理過程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太能產生明顯的助益。然而，若 ritonavir 內服液劑過量時，透析可去除乙基及 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蛋白酶抑制劑。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 蛋白酶稍有抑制的活性。

**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% (EC<sub>50</sub>) 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 EC<sub>50</sub> 值為 22 nM (n= 13)。在 MT4 細胞中，ritonavir 與 didanosine (ddI) 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 治療之選定病人體內所分離出來之 HIV-1 病毒株監測其類型變化 (n=18) 及基因型變化 (n=48)。在 43 位病人中，與 HIV-1 分離病毒株變白蛋白相關發生突變的位置逐步且有規律的發生在 V82A/F/T/S、I 54 V、A 71 V/T 及 I 36 L，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 位病人血漿中分離出之游離病毒來進行類型和之基因型的分析。其中有 12 位病人用 ritonavir 在體外試驗中之感受性降低。所有 18 位病人皆擁有一個或更多病毒蛋白酶突變。V82A/F 位置的突變似乎是必需的，但尚不足以形成類型的抗藥性。類型抗藥性的定義是，在體外試驗中，病毒的感染性必須降低至基礎值的 1/5 以下。

**對其它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 位病人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，於其中兩位病人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）。另外也測試由五位病人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 位病人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學試驗，口服 ritonavir 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、800 mg 或 1000 mg 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<sub>max</sub>) 範圍為 0.416 至 12.7 mcg/mL。Ritonavir 的藥物學特性為 dose-dependent；AUC 與 C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 還是一樣維持在約 3 小時。腎臟的清除率平均於 0.1 L/h，且在劑量範圍內相當的穩定。目前無 ritonavir 的非腎臟途處方，因此，絕對生體可用率尚未確定。Norvir 錠劑與 Norvir 軟膠囊不具生物相等性。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<sub>(0-∞)</sub> 符合相等性標準但平均 C<sub>max</sub> 增加 26% (92.8% 信賴區間：115 - 139%)。

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<sub>(0-∞)</sub> [90% 信賴區間：130% - 115%] 平均達 23% 與 C<sub>max</sub> [90% 信賴區間：134% - 111%] 平均達 23% 有關。食用中等脂肪食物時，與 AUC<sub>(0-∞)</sub> 平均減少 21% [90% 信賴區間：128% - 113%] 及 C<sub>max</sub> 平均減少 22% [90% 信賴區間：133% - 19%] 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而升高的緣故 (C<sub>i</sub>/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<sub>max</sub> 與 C<sub>trough</sub> 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人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<sub>max</sub> 並無臨床意義的差異。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<sub>d</sub>/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 <sup>14</sup>C-ritonavir 組織分佈試驗發現存在肝臟、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体外研究皆顯示 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 400 mg）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 400 mg 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 600 mg 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間值 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”**警語及注意事項**”）

**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/m<sup>2</sup> 每天二次至 400 mg/m<sup>2</sup> 每天二次的治療之 HIV 感染病人，以及 PACTG 研究 345 中，針對 41 位 1 個月大到 2 歲，接受 350 及 450 mg/m<sup>2</sup> 每天兩次的劑量治療之 HIV 感染病人，評估其於穩定狀態下的藥物動力學。在這些劑量組中，小兒病人體內的 ritonavir 穩定狀態口服清除率約比成人快 1.5 到 1.7 倍。於 2 歲以上的小兒病人，一天兩次每次投與 350 至 400 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 的成人相當。接下來的觀察則是來自 2 歲以下的小兒病人，於一天兩次每次投與劑量 350 或 450 mg/m<sup>2</sup> 之後所獲得的 ritonavir 濃度。每天投與兩次 450 mg/m<sup>2</sup> 的 ritonavir 暴露量並不會明顯的比每天投與兩次 350 mg/m<sup>2</sup> 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 歲以下的小兒病人接受每天兩次每次投與 350 或 450 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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病人研究 ritonavir 的藥物動力學。然而，因為 ritonavir 有高度的蛋白質結合，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 感染之成人病人使用標準劑量 (ritonavir 400 mg 每天二次)，與使用