

đình, ngừng tim), bao gồm tử vong, đã được báo cáo khi dùng quá liều của loperamid. Cần nhắc nhở bệnh nhân không dùng nhiều hơn so với liều khuyến cáo.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có đủ các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai. Không nên dùng cho phụ nữ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Thuốc vào sữa với lượng nhỏ và có thể gây hại cho trẻ, không khuyến cáo dùng cho người đang cho con bú. Phải thận trọng và chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Hầu hết các ADR thường gặp là phản ứng ở đường tiêu hóa.

*Thường gặp*

Tiêu hóa: rối loạn đường tiêu hóa, táo bón, đau bụng, buồn nôn.

TKTW: chóng mặt

*Ít gặp*

Toàn thân: mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: trướng bụng, khô miệng, nôn.

Da: phản ứng trên da.

*Hiếm gặp*

Tiêu hóa: tắc ruột do liệt.

Da: dị ứng, phản ứng có hại nghiêm trọng trên da.

Khác: phù mạch, giảm nhận thức, phối hợp bất thường, co đồng tử, tăng trương lực cơ, bí tiểu.

*Chưa xác định được tần suất*

Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng quá mẫn, buồn ngủ, khó tiêu, mệt mỏi, đầy hơi, ruột kết to.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Thuốc được dùng dưới dạng uống.

**Liều dùng**

*Ỉa chảy cấp:*

Người lớn: Khởi đầu 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg, tối đa 16 mg/ngày. Liều thông thường 6 - 8 mg/ngày. Nếu tự điều trị ỉa chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn, không được uống quá 8 mg/24 giờ.

Trẻ em: Điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ em chủ yếu là điều trị mất nước. Loperamid không được khuyến cáo dùng cho trẻ em một cách thường quy. Ở Anh chỉ cho phép dùng cho trẻ từ 4 tuổi trở lên, ở Mỹ cho phép dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên. Liều khuyến cáo khác nhau ở mỗi quốc gia.

Liều khởi đầu (trong 24 giờ đầu) là:

Trẻ từ 2 - dưới 6 tuổi (13 - 20 kg): 1 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 8 tuổi (20 - 30 kg): 2 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trên 8 - 12 tuổi (trên 30 kg): 2 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trên 12 tuổi: Liều như người lớn.

Liều duy trì: 0,1 mg/kg sau mỗi lần đi lỏng, nhưng không quá liều khởi đầu. Ngừng thuốc nếu ỉa chảy cấp không đỡ sau 48 giờ điều trị.

*Ỉa chảy mạn:*

Người lớn: Khởi đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg cho tới khi cầm ỉa. Liều duy trì 4 - 8 mg/ngày chia thành liều nhỏ (2 lần). Tối đa 16 mg/ngày. Nếu không đỡ sau khi uống 16 mg/ngày trong ít nhất 10 ngày, việc tiếp tục điều trị cũng không lợi ích thêm.

Trẻ em: Liều thường dùng ở trẻ em ỉa chảy mạn chưa được xác định rõ. Tuy nhiên liều đã được dùng ở một số lượng có hạn bệnh nhân và theo khuyến cáo của một số nhà lâm sàng là 0,08 - 0,24 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày, tối đa 2 mg/liều.

*Chứng són phân ở người lớn:*

Người lớn: Liều khởi đầu 0,5 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp

ứng, tăng dần cho tới 16 mg/ngày nếu cần. Liều tối đa hàng ngày cần chia thành nhiều liều nhỏ để uống.

*Giảm thể tích chất thải qua chỗ mở thông hồng tràng hoặc đại tràng:* Liều dùng chưa được thống kê đầy đủ, tuy nhiên liều ở một số nghiên cứu là: 4 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 4 ngày, dùng trong 3 ngày tiếp theo tăng lên tới 12 mg/ngày (tổng đợt điều trị là 7 ngày).

*Người suy thận:* Không cần điều chỉnh liều.

*Người suy gan:* Dùng thận trọng.

**Tương tác thuốc**

Thuốc ảnh hưởng đến enzym gan: Thuốc ức chế CYP3A4 (như clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) hoặc ức chế CYP2C8 (như gemfibrozil) có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết thanh và có thể làm tăng nguy cơ ADR nghiêm trọng trên tim mạch.

Thuốc ức chế P-glycoprotein (như quinidin, quinin, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết thanh và có thể làm tăng tác dụng lên TKTW và ADR nghiêm trọng trên tim mạch.

Thuốc đường tiêu hóa: Cimetidin hoặc ranitidin có thể gây tương tác mạnh với loperamid.

Thuốc kháng retrovirus: Với ritonavir, phải dùng thận trọng khi kết hợp do có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết tương, làm tăng tác dụng lên TKTW; với saquinavir, có thể làm giảm hiệu quả của saquinavir.

Quinidin: Phải dùng thận trọng do có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết tương.

Loperamid làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa của desmopressin.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Quá liều loperamid mức nhẹ hoặc trung bình (bao gồm quá liều do suy giảm chức năng gan) gây bí tiểu, liệt ruột, ức chế TKTW và ảnh hưởng đến đường tiêu hóa (như nôn, đau bụng, nóng ruột), nhịp tim chậm, suy hô hấp.

Quá liều mức độ nặng: Ức chế TKTW trầm trọng, suy hô hấp có thể dẫn đến ngưng thở và nhiễm toan đường hô hấp, biến cố tim mạch nghiêm trọng, rối loạn nhịp tim (ví dụ, kéo dài khoảng QRS và QT, loạn nhịp thất đơn hình và đa hình) đã được báo cáo ở những bệnh nhân lạm dụng liều lớn loperamid.

Một người lớn đã uống 3 liều 20 mg loperamid trong 24 giờ thấy buồn nôn sau liều thứ 2 và nôn sau liều thứ 3. Trong nghiên cứu để đánh giá các ADR, cố ý uống liều duy nhất tới 60 mg không gây tai biến phụ nào quan trọng về lâm sàng.

Ở trẻ em nhiều ADR nặng đã được báo cáo như phình đại tràng nhiễm độc, mất ý thức, mê sảng. Liệt ruột cũng đã xảy ra, một số gây tử vong.

*Xử trí:* Rửa dạ dày sau đó cho uống khoảng 100 g than hoạt qua ống thông dạ dày. Theo dõi ít nhất trong 24 giờ các dấu hiệu ức chế TKTW, nếu có thì cho tiêm tĩnh mạch 2 mg naloxon (0,01 mg/kg cho trẻ em), có thể dùng nhắc lại nếu cần, tổng liều có thể tới 10 mg. Vì thời gian tác dụng của loperamid dài hơn thời gian tác dụng của naloxon, nên phải theo dõi sát người bệnh và phải cho thêm liều naloxon nếu cần. Phải theo dõi các dấu hiệu chức năng sống ít nhất 24 giờ sau liều cuối naloxon. Lợi niệu cưỡng bức không tác dụng vì thuốc ít đào thải qua nước tiểu.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

**LOPINAVIR VÀ RITONAVIR**

**Tên chung quốc tế:** Lopinavir and ritonavir.

**Mã ATC:** J05AR10.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế protease của HIV, thuốc kháng retrovirus.



**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch uống: lopinavir 80 mg/ml và ritonavir 20 mg/ml.

Viên nén: lopinavir 100 mg và ritonavir 25 mg; lopinavir 200 mg và ritonavir 50 mg.

**Dược lực học**

Lopinavir và ritonavir (lopinavir/ritonavir) là kết hợp cố định của hai thuốc ức chế protease của virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV). Ritonavir là thuốc ức chế mạnh isoenzym CYP3A của cytochrom P450 nên khi dùng đồng thời với lopinavir thì làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ huyết tương của lopinavir. Hàm lượng ritonavir có trong chế phẩm thấp hơn nhiều so với các liều điều trị của ritonavir nhưng cũng đủ để ức chế CYP3A. Thuốc có tác dụng ngăn chặn các HIV mới, ức chế sự phát triển của các tiền virus (provirus).

Thuốc kết hợp sẵn lopinavir và ritonavir được sử dụng phối hợp với các thuốc khác kháng retrovirus để điều trị bệnh nhân (người lớn, vị thành niên, trẻ em trên 14 ngày tuổi) có virus HIV typ 1 và HIV typ 2. Lopinavir/ritonavir cũng được dùng cho bệnh nhân nhiễm retrovirus chưa được điều trị bằng thuốc kháng virus hoặc bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus.

**Kháng thuốc:** Mặc dù, trong nuôi cấy tế bào, sự có mặt của ritonavir không có ảnh hưởng lên sự tạo ra các chủng HIV-1 kháng lopinavir nhưng các chủng HIV-1 kháng lopinavir cũng đã xuất hiện trong trị liệu kết hợp lopinavir và ritonavir với liều cố định. Các đột biến gen liên quan đến kháng lopinavir đã được phát hiện bao gồm: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi uống, lopinavir được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống. Khi uống liều đơn viên nén 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir,  $C_{max}$  và  $AUC_{inf}$  không thay đổi đáng kể so với uống khi đói hoặc cùng thức ăn. Vì vậy, thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

**Phân bố:** Ở trạng thái ổn định, tỷ lệ lopinavir gắn protein huyết tương là 98 - 99%. Lopinavir gắn với alpha-1-acid glycoprotein (AAG) và albumin nhưng có ái lực cao hơn với AAG.

**Chuyển hóa:** Lopinavir được chuyển hóa chủ yếu bằng con đường chuyển hóa oxy hóa. Lopinavir chuyển hóa mạnh bởi cytochrom P450, chủ yếu bởi isoenzym CYP3A. Ritonavir là chất ức chế mạnh CYP3A4 nên ức chế chuyển hóa lopinavir và làm tăng nồng độ lopinavir trong huyết tương. Ít nhất 13 chất chuyển hóa của lopinavir đã được phát hiện ở người. Trong đó, các chất chuyển hóa 4-oxo và 4-hydroxy là các chất chuyển hóa chính có hoạt tính kháng virus.

**Thải trừ:** Lopinavir thải trừ chủ yếu qua phân. Sau liều đơn 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir, khoảng  $10,4 \pm 2,3\%$  thuốc được thải trừ qua nước tiểu và  $82,6 \pm 2,5\%$  được thải trừ qua phân. Tỷ lệ lopinavir không biến đổi khoảng 2,2% trong nước tiểu và 19,8% trong phân. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 5 - 6 giờ.

**Chỉ định**

Phối hợp các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV ở người lớn và trẻ em.

Phối hợp các thuốc kháng retrovirus khác dự phòng sau phơi nhiễm HIV.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Suy gan nặng.

Dùng cùng các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A làm giảm đáng kể nồng độ lopinavir huyết tương, có thể làm tăng nguy cơ mất đáp

ứng của virus gây kháng thuốc hoặc kháng chéo.

Dùng cùng các thuốc có độ thanh thải phụ thuộc nhiều vào CYP3A làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương dẫn đến những biến cố nghiêm trọng và/hoặc gây nguy hiểm tính mạng.

Các thuốc chống chỉ định dùng phối hợp với lopinavir/ritonavir bao gồm: chẹn alpha-1 adrenergic (alfuzosin), thuốc điều trị cơn đau thắt ngực (ranolazin), thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, dronedaron), thuốc kháng sinh (acid fusidic), thuốc chống ung thư (venetoclax), thuốc điều trị gút (colchicin), thuốc kháng histamin (terfenadin), thuốc an thần (lurasidon, pimozid, quetiapin), alkaloid nấm cựa gà (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin), thuốc tác động trên nhu động đường tiêu hóa (cisaprid), thuốc kháng virus viêm gan C (elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có hoặc không có dasabuvir), thuốc ức chế HMG Co-A reductase (lovastatin, simvastatin), thuốc ức chế PDE5 (sildenafil trong tăng áp động mạch phổi), thuốc an thần, gây ngủ (midazolam, triazolam), có St. John.

**Thận trọng**

**Mỗi lần phát thuốc cần dặn kỹ bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân:** Thuốc không có tác dụng chữa khỏi bệnh mà chỉ có tác dụng ngăn cản sự nhân lên của virus, bởi vậy bệnh nhân vẫn có thể bị nhiễm khuẩn cơ hội và bị các biến chứng do bệnh gây ra. Bệnh nhân dùng thuốc vẫn phải dùng các biện pháp tránh lây truyền virus HIV theo hướng dẫn quốc gia, sinh hoạt tình dục an toàn.

Nồng độ thuốc giảm nhiều sẽ làm bệnh chuyển nhanh sang giai đoạn AIDS và tử vong; bởi vậy bệnh nhân phải tuân thủ điều trị: Uống đúng liều, đúng giờ. Nếu quên uống thì phải uống ngay liều bị quên và liều tiếp theo phải uống đúng giờ, không uống gấp đôi liều để bù liều quên.

Thuốc viên có thể uống lúc đói hoặc lúc no; nếu dùng cả didanosin thì có thể uống đồng thời lúc đói. Nếu dùng thuốc nước thì phải uống sau bữa ăn; nếu dùng didanosin thì phải uống didanosin 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống lopinavir/ritonavir. Không được nhai, bẻ, nghiền viên thuốc mà phải nuốt cả viên.

**Bệnh nhân suy gan:** Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy gan. Phải đánh giá chức năng gan trước khi điều trị. Tính an toàn và hiệu quả của lopinavir/ritonavir chưa được thiết lập ở bệnh nhân có bệnh gan đáng kể. Chống chỉ định dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng. Bệnh nhân viêm gan B hoặc C điều trị phối hợp thuốc kháng retrovirus tăng nguy cơ gặp ADR trên gan nặng và có thể nguy hiểm tính mạng. Bệnh nhân suy chức năng gan trước khi điều trị, bao gồm viêm gan mạn tính, tăng tần số gặp bất thường chức năng gan khi điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus và nên được theo dõi theo quy trình chuẩn. Nếu có bằng chứng bệnh gan xấu đi, phải xem xét tạm ngừng hoặc dừng điều trị. Tăng transaminase kèm hoặc không kèm tăng bilirubin đã được báo cáo ở bệnh nhân đơn nhiễm HIV-1 và bệnh nhân điều trị dự phòng sau phơi nhiễm 7 ngày sau khi khởi đầu điều trị bằng lopinavir/ritonavir phối hợp các thuốc kháng retrovirus khác. Một số trường hợp gặp tình trạng suy giảm chức năng gan nặng. Nên làm xét nghiệm cho bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

**Bệnh nhân suy thận:** Do độ thanh thải lopinavir/ritonavir qua thận không nhiều nên nồng độ thuốc trong máu có thể không tăng ở bệnh nhân suy thận. Do tỷ lệ gắn protein huyết tương cao nên thuốc hầu như không bị thải trừ đáng kể bởi thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc.

**Bệnh hemophilia:** Đã có báo cáo về tình trạng tăng chảy máu, bao gồm tụ máu dưới da tự phát và tràn máu khớp ở bệnh nhân hemophilia typ A và typ B điều trị bằng thuốc ức chế protease, trong đó, một số bệnh nhân dùng thêm yếu tố VIII. Hơn một nửa số trường hợp tiếp tục điều trị hoặc điều trị lại bằng thuốc ức chế



protease nếu trước đó ngừng điều trị. Bệnh nhân hemophilia cần được biết về khả năng tăng nguy cơ chảy máu.

**Viêm tụy:** Những trường hợp viêm tụy đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir, bao gồm những bệnh nhân tăng triglycerid huyết. Trong phần lớn trường hợp, bệnh nhân có tiền sử viêm tụy và/hoặc điều trị đồng thời với các thuốc có thể gây viêm tụy. Tăng triglycerid đáng kể là một yếu tố nguy cơ gây viêm tụy. Bệnh nhân HIV tiến triển có nguy cơ tăng triglycerid và viêm tụy. Cần xem xét khả năng viêm tụy có thể xảy ra nếu có các triệu chứng lâm sàng (buồn nôn, nôn, đau bụng) hoặc bất thường xét nghiệm (như tăng lipase, amylase huyết thanh). Bệnh nhân có những dấu hiệu/triệu chứng nào cần được đánh giá và nên tạm dừng thuốc đến khi chẩn đoán được bệnh nhân có viêm tụy hay không.

**Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch:** Ở bệnh nhân HIV có suy giảm miễn dịch nặng sau khi bắt đầu điều trị kết hợp thuốc kháng retrovirus, phản ứng viêm với các tác nhân gây bệnh không có triệu chứng hoặc tác nhân gây bệnh cơ hội tồn dư có thể tăng lên và gây các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng; hoặc làm nặng thêm các triệu chứng. Các phản ứng này thường được quan sát thấy trong vài tuần hoặc vài tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị kết hợp thuốc kháng retrovirus. Các nhiễm trùng gặp phải như viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trùng do *Mycobacterium* toàn thể và/hoặc từng ô và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cần được đánh giá và điều trị khi cần thiết. Rối loạn tự miễn (như bệnh Graves's, viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo xảy ra khi xuất hiện hội chứng viêm phục hồi miễn dịch; tuy nhiên, thời gian xuất hiện khác nhau và các tình trạng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

**Hoại tử xương:** Mặc dù nguyên nhân có thể do nhiều yếu tố khác nhau (như dùng corticoid, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI) cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân HIV tiến triển và/hoặc điều trị dài với liệu pháp kết hợp thuốc kháng retrovirus. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay khi họ bị đau khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

**Kéo dài khoảng PR:** Lopinavir/ritonavir đã được biết gây ra kéo dài khoảng PR không có triệu chứng ở mức trung bình ở người tình nguyện khỏe mạnh. Hiếm có báo cáo xuất hiện bloc nhĩ - thất độ 2 hoặc 3 ở bệnh nhân trước đó có bệnh tim cấu trúc hoặc bất thường hệ thống dẫn truyền hoặc bệnh nhân dùng thuốc kéo dài khoảng PR (như verapamil, atazanavir). Nên thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

**Cân nặng và chuyển hóa:** Tăng cân và tăng lipid huyết có thể xảy ra trong khi điều trị bằng thuốc kháng retrovirus. Những thay đổi này có thể phần nào liên quan đến kiểm soát bệnh và lối sống. Rối loạn lipid phải được xử trí thích hợp trên lâm sàng. Dặn bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân phải thông báo ngay cho thầy thuốc khi thấy xuất hiện các triệu chứng bất thường, nhất là thấy tăng cân ở trẻ. Phải chú ý ở bệnh nhân đái tháo đường; phải bắt đầu điều trị hoặc chỉnh liều insulin hoặc thuốc hạ glucose huyết đường uống.

Phối hợp lopinavir và ritonavir có tương tác với một số thuốc, có thể gây ADR nghiêm trọng, có thể dẫn tới tử vong. Bởi vậy phải hỏi kỹ các thuốc đang dùng, kể cả các thuốc bán không cần đơn. Bệnh nhân phải nói rõ cho thầy thuốc những thuốc khác đang dùng, kể cả các thuốc bán không cần đơn, các thuốc thảo mộc, các thuốc để điều trị bệnh khác đang mắc.

Nếu cho trẻ nhỏ dưới 14 ngày tuổi (đẻ đủ tháng hoặc thiếu tháng) uống thuốc dạng lỏng thì phải báo cho người chăm nom biết là trong thuốc có alcol và propylen glycol có thể gây tai biến nặng cho trẻ; cần thông báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy trẻ ngủ quá mức hoặc có thờ bất thường. Phải cho trẻ uống thuốc qua bơm định liều.

Phụ nữ nên dùng màng ngăn để tránh thai, không dùng viên thuốc tránh thai vì không có tác dụng.

Không dùng cách uống thuốc ngày 1 lần cho:

Người < 18 tuổi.

Người lớn bị nhiễm HIV-1 có  $\geq 3$  đột biến gen liên quan đến kháng lopinavir sau đây: L10F/I/R/V; K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V.

Người đồng thời dùng trị liệu có amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapin hoặc người dùng thuốc chống co giật (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

Người mang thai.

#### Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Thuốc được khuyến dùng cho phụ nữ có HIV mang thai chưa dùng thuốc kháng retrovirus. Cần tăng liều ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3, đặc biệt là cho người đã dùng thuốc ức chế protease. Cần theo dõi đáp ứng về virus và nồng độ lopinavir (nếu có điều kiện). Không dùng cách uống ngày 1 lần cho phụ nữ mang thai. Không nên ngừng dùng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết. Có thể bị tăng glucose huyết, đái tháo đường hoặc toan huyết do đái tháo đường trong thời gian dùng thuốc. Tất cả phụ nữ mang thai có HIV phải được dùng phác đồ kết hợp thuốc kháng retrovirus mà không cần phải căn cứ vào số lượng CD4 và tải lượng virus; kể cả người cần trị liệu vì lý do sức khỏe của chính mình hay không cần. Phải bắt đầu trị liệu sớm nhất có thể hoặc ngay sau thai kỳ đầu tiên.

#### Thời kỳ cho con bú

Phụ nữ nhiễm HIV được khuyến cáo không cho con bú do nguy cơ lây nhiễm HIV từ mẹ sang con.

Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa hay không. Thuốc có thể được dùng cho phụ nữ cho con bú nếu cân nhắc thấy lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR dưới đây gặp trong trị liệu ngắn và dài hạn kết hợp thuốc kháng retrovirus ở bệnh nhân đã dùng thuốc ức chế protease và bệnh nhân chưa dùng thuốc trước đó.

##### Rất thường gặp

Nhiễm trùng: nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn.

##### Thường gặp

Nhiễm trùng: nhiễm trùng đường hô hấp dưới, nhiễm trùng da, bao gồm viêm mô tế bào, viêm nang lông, nốt.

Huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt trung tính, bệnh hạch bạch huyết.

Hệ miễn dịch: quá mẫn, bao gồm mày đay, phù mạch.

Chuyển hóa: rối loạn glucose huyết, đái tháo đường, tăng triglycerid, cholesterol huyết, giảm cân, giảm cảm giác thèm ăn.

Tâm thần: lo lắng.

Thần kinh: đau đầu, đau nửa đầu, bệnh lý thần kinh (bao gồm bệnh thần kinh ngoại biên), chóng mặt, mất ngủ.

Tim mạch: tăng huyết áp.

Tiêu hóa: viêm tụy, nôn, trào ngược dạ dày - thực quản, viêm dạ dày, viêm đại tràng, đau bụng, chướng bụng, khó tiêu, trĩ, đầy hơi.

Gan mật: viêm gan, bao gồm tăng AST, ALT, GGT.

Da và tổ chức dưới da: ban, bao gồm ban dát sần; viêm da bao gồm chàm, viêm da tiết bã nhờn; vẩy vẩy da; ngứa.

Cơ - xương - khớp: đau cơ; đau xương khớp, bao gồm: đau khớp, đau lưng; rối loạn cơ như yếu cơ, cơ cứng cơ.

Sinh dục: rối loạn cương dương, rối loạn kinh nguyệt bao gồm vô kinh, rong kinh.

Tình trạng chung: mệt mỏi, suy nhược.



**Li gặp**

Hệ miễn dịch: hội chứng viêm phục hồi miễn dịch.

Nội tiết: suy tuyến sinh dục.

Chuyển hóa: tăng cân, tăng cảm giác thèm ăn.

Tâm thần: giấc mơ bất thường, giảm ham muốn tình dục.

Thần kinh: tai biến mạch máu não, co giật, rối loạn vị giác, mất vị giác, run.

Mắt: giảm thị lực.

Tai và tiền đình: ù tai, chóng mặt.

Tim mạch: xơ vữa động mạch, bao gồm: nhồi máu cơ tim, block nhĩ thất, hở van ba lá, huyết khối tĩnh mạch sâu.

Da và tổ chức dưới da: hói đầu, viêm mao mạch, viêm mạch máu.

Tiêu hóa: chảy máu dạ dày - ruột bao gồm: loét dạ dày - ruột, viêm tá tràng, viêm dạ dày, chảy máu hậu môn, viêm miệng, loét miệng, són phân, táo bón, khô miệng.

Gan mật: gan nhiễm mỡ, bệnh gan to, viêm túi mật, tăng bilirubin máu.

Cơ - xương - khớp: tiêu cơ vân, hoại tử xương.

Thận - tiết niệu: giảm thanh thải creatinin, viêm thận, đái ra máu.

Chưa xác định được tần suất

Gan mật: vàng da.

Da và tổ chức dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Viêm tụy: Phải theo dõi các dấu hiệu đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng amylase hoặc lipase huyết, nếu chắc chắn có viêm tụy phải ngừng dùng các thuốc kháng retrovirus.

Gan: Phải theo dõi transaminase, bilirubin, đánh giá chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Phải theo dõi AST/ALT ở người bị viêm gan hoặc xơ gan.

Tăng glucose huyết và đái tháo đường: Phải dùng thuốc chống đái tháo đường hoặc chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Tim - mạch: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có bệnh thực thể của tim, bị rối loạn dẫn truyền, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim. Thận trọng khi bệnh nhân có dùng thuốc làm khoảng PR kéo dài (thuốc chẹn beta, digoxin, thuốc chẹn calci, atazanavir), thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4 của cytochrom P450, không dùng lopinavir/ritonavir cho người có hoặc có thể bị QT kéo dài (kali huyết thấp, QT dài bẩm sinh và một số thuốc làm QT kéo dài).

Lipid huyết: Định lượng cholesterol toàn phần và triglycerid trước khi điều trị và theo dõi định kỳ. Dùng thuốc hạ lipid huyết phù hợp với lâm sàng.

Bệnh máu khó đông (hemophilia) A và B: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân. Có thể phải tăng thuốc gây đông (yếu tố antihemophilia).

**Xử trí hội chứng viêm phục hồi miễn dịch**

Một số hội chứng viêm phục hồi miễn dịch diễn biến nhẹ và tự khỏi, không cần can thiệp. Tiếp tục điều trị thuốc kháng retrovirus nếu người bệnh vẫn dung nạp được thuốc. Tiếp tục điều trị các bệnh nhiễm trùng cơ hội trước đó hoặc bắt đầu điều trị các nhiễm trùng cơ hội mới bộc lộ. Điều chỉnh phác đồ và liều thuốc kháng retrovirus nếu có tương tác với các thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội (ví dụ: thay nevirapin bằng efavirenz nếu điều trị lao bằng phác đồ có rifampicin).

Sử dụng thuốc chống viêm không steroid (diclofenac, ibuprofen) nếu không có chống chỉ định.

Điều trị corticosteroid: Prednisolon hoặc methylprednisolon uống hoặc tiêm, liều 0,5 mg/kg/ngày trong 5 - 10 ngày cho các trường hợp hội chứng viêm phục hồi miễn dịch từ mức độ trung bình đến nặng.

Chỉ ngừng điều trị ARV nếu tình trạng người bệnh nặng và không dung nạp được thuốc. Thực hiện quy trình chung ngừng phác đồ thuốc kháng retrovirus có các thuốc ức chế enzym sao chép ngược

không nucleoside (ngừng nevirapin hoặc efavirenz trước, tiếp tục các thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleoside trong 7 ngày rồi ngừng hẳn). Bắt đầu lại các thuốc kháng retrovirus khi hội chứng viêm phục hồi miễn dịch giảm và người bệnh dung nạp được thuốc. Chỉ định các can thiệp khác nếu cần như: dẫn lưu hạch hóa mù, ổ áp xe, phẫu thuật giảm chèn ép trong trường hợp tắc ruột hoặc chèn ép khí quản.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Viên nén: Không ảnh hưởng bởi thức ăn, phải nuốt và không được nhai, bẻ, nghiền viên thuốc.

Dung dịch uống: Nên uống cùng thức ăn. Dung dịch uống có chứa rượu và propylen glycol nên phải chú ý khi dùng cho trẻ, nhất là trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non (Xem mục Thận trọng).

**Liều lượng****Điều trị HIV:**

Liều dùng cho người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em  $\geq 35$  kg: 400 mg/100 mg, 2 lần/ngày.

Cần nhắc với những người có điều trị lao. Nếu có rifabutin, không cần thiết điều chỉnh liều. Nếu có rifampicin, điều chỉnh liều lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg, 2 lần mỗi ngày hoặc lopinavir 400 mg + ritonavir 400 mg, 2 lần mỗi ngày hoặc saquinavir 400 mg + ritonavir 400 mg. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Thuốc có thể dùng 800 mg/200 mg, 1 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân người lớn có rất ít đột biến liên quan đến thuốc ức chế protease và nên chú ý đến nguy cơ làm giảm tính bền vững của ức chế virus và tăng nguy cơ tiêu chảy so với cách dùng 2 lần mỗi ngày.

Nếu bệnh nhân khó nuốt có thể dùng dạng dung dịch uống.

Liều dùng cho trẻ em dưới 35 kg và trên 4 tuần tuổi:

Cân nặng của trẻ	Viên nén 100 mg/25 mg	Dung dịch 80/20 mg/ml
3 - 5,9 kg	Dùng dạng dung dịch	1 ml/lần, 2 lần/ngày
6 - 9,9 kg	Dùng dạng dung dịch	1,5 ml/lần, 2 lần/ngày
10 - 13,9 kg	Sáng 2 viên, tối 1 viên	2 ml/lần, 2 lần/ngày
14 - 19,9 kg	2 viên/lần, 2 lần/ngày	2,5 ml/lần, 2 lần/ngày
20 - 24,9 kg	2 viên/lần, 2 lần/ngày	3,0 ml/lần, 2 lần/ngày
25 - 34,9 kg	3 viên/lần, 2 lần/ngày	Dùng dạng viên nén

Liều dùng cho trẻ em dưới 4 tuần tuổi: Dùng dung dịch uống 80/20 mg/ml, uống 2 lần/ngày.

Cân nặng của trẻ	Thể tích cho uống
2 - 3 kg	0,6 ml/lần
3 - 4 kg	0,8 ml/lần
4 - 5 kg	1,0 ml/lần

**Dự phòng sau phơi nhiễm HIV:**

Dự phòng sau phơi nhiễm nên được bắt đầu càng sớm càng tốt cho tất cả đối tượng có nguy cơ lây nhiễm HIV, tối ưu nhất trong vòng 6 giờ đầu và không quá 72 giờ sau phơi nhiễm. Thuốc được dùng kết hợp các thuốc kháng retrovirus khác trong thời gian điều trị là 28 ngày.

Liều dùng cho bệnh nhân suy gan: Ở bệnh nhân HIV suy gan nhẹ và vừa, mức độ tiếp xúc lopinavir tăng khoảng 30% nhưng có thể không liên quan đến lâm sàng. Không có dữ liệu sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng. Không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Liều dùng cho bệnh nhân suy thận: Do độ thanh thải lopinavir/ritonavir qua thận không nhiều nên nồng độ thuốc trong máu có thể không tăng ở bệnh nhân suy thận. Do tỷ lệ gắn protein huyết



tương cao nên thuốc hầu như không bị thải trừ đáng kể bởi thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc.

**Tương tác thuốc**

**Nguy cơ ảnh hưởng của lopinavir/ritonavir lên các thuốc khác**

Viên kết hợp lopinavir và ritonavir ức chế isoenzym của cytochrom p450 nên làm giảm chuyển hóa, tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc bị chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Các thuốc chuyển hóa nhiều qua CYP3A và chuyển hóa lần đầu nhiều là những thuốc có khả năng tăng nhiều AUC (hơn 3 lần) khi dùng cùng lopinavir/ritonavir. Vì vậy, chống chỉ định dùng lopinavir/ritonavir cùng với các thuốc có độ thanh thải phụ thuộc nhiều vào CYP3A làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương dẫn đến những biến cố nghiêm trọng và/hoặc gây nguy hiểm tính mạng. Nếu dùng cùng các thuốc là cơ chất của CYP3A cần điều chỉnh liều và theo dõi chặt chẽ.

Lopinavir/ritonavir làm tăng quá trình glucuronid hóa các thuốc bị chuyển hóa theo con đường này.

Các dữ liệu nghiên cứu còn cho thấy lopinavir còn ức chế OATP1B1.

**Nguy cơ các thuốc khác ảnh hưởng lên lopinavir/ritonavir**

Lopinavir và ritonavir bị chuyển hóa bởi CYP3A4; dùng đồng thời với các thuốc kích thích hoặc ức chế CYP3A4 sẽ làm thay đổi chuyển hóa của lopinavir. Các thuốc cảm ứng CYP3A có thể làm giảm nồng độ lopinavir trong huyết tương và giảm hiệu quả điều trị của lopinavir/ritonavir. Dùng lopinavir/ritonavir cùng các chất ức chế CYP3A có thể làm tăng nồng độ lopinavir trong huyết tương. Lopinavir không ức chế isoenzym CYP2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 2B6 hay 1A2.

**Các tương tác thuốc đáng kể**

**Thuốc ức chế protease:**

Forsamprenavir/ritonavir: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ amprenavir, lopinavir dẫn đến tăng tỷ lệ gặp ADR. Chưa thiết lập được liều thích hợp đảm bảo an toàn, hiệu quả khi phối hợp các thuốc này với nhau. Không khuyến cáo phối hợp lopinavir/ritonavir với forsamprenavir.

Indinavir: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ indinavir nên cần giảm liều indinavir 600 mg/lần, 2 lần mỗi ngày khi dùng cùng lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần mỗi ngày. Chưa có nghiên cứu phối hợp lopinavir/ritonavir 1 lần mỗi ngày với indinavir.

Nelfinavir: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ nelfinavir, chất chuyển hóa M8 của nelfinavir, giảm nồng độ lopinavir. Không khuyến cáo phối hợp lopinavir/ritonavir 1 lần mỗi ngày với nelfinavir.

Ritonavir: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ lopinavir. Chưa thiết lập được liều ritonavir thích hợp đảm bảo an toàn, hiệu quả khi phối hợp với lopinavir/ritonavir.

Saquinavir: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ saquinavir. Liều saquinavir là 1 000 mg/lần, 2 lần mỗi ngày khi dùng cùng lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần mỗi ngày. Chưa có nghiên cứu phối hợp lopinavir/ritonavir 1 lần mỗi ngày với saquinavir.

Tipranavir: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ tipranavir. Không khuyến cáo phối hợp với tipranavir (500 mg/lần, 2 lần mỗi ngày) và ritonavir (200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày).

**Thuốc đối kháng receptor CCR5 của HIV:**

Maraviroc: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ maraviroc. Liều maraviroc khi dùng kết hợp là 150 mg/lần, ngày 2 lần.

**Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không phải nucleosid:**

Efavirenz: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ lopinavir. Liều cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg

ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần với liều efavirenz thường dùng; hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần với liều efavirenz thường dùng. Không khuyến cáo phối hợp lopinavir/ritonavir 1 lần mỗi ngày với efavirenz.

Nevirapin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ của lopinavir. Liều cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần với liều nevirapin thường dùng; hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần với liều nevirapin thường dùng. Không khuyến cáo phối hợp lopinavir/ritonavir 1 lần mỗi ngày với efavirenz.

Declavirdin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ lopinavir. Liều thích hợp khi phối hợp các thuốc này với nhau đảm bảo an toàn, hiệu quả chưa được thiết lập.

**Thuốc ức chế enzym sao chép ngược loại nucleosid:**

Didanosin: Có thể uống viên nén lopinavir/ritonavir với didanosin không cùng thức ăn. Didanosin nên uống khi dạ dày rỗng, còn dung dịch lopinavir/ritonavir uống cùng thức ăn; vì thế, uống didanosin 1 giờ trước khi uống dung dịch lopinavir/ritonavir hoặc 2 giờ sau khi uống dung dịch lopinavir/ritonavir.

Tenofovir disoproxil fumarat: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ tenofovir. Bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir với tenofovir nên được theo dõi chặt chẽ các ADR của tenofovir.

Abacavir, zidovudin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ abacavir, zidovudin. Chưa rõ tương tác này có gây tác dụng đáng kể trên lâm sàng hay không.

**Thuốc chống loạn nhịp:**

Amiodaron, bepridil, lidocain, quinidin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc chống loạn nhịp. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với amiodaron, dronedaron. Với các thuốc khác, khi phối hợp phải thận trọng và theo dõi nồng độ thuốc trong máu (nếu có thể).

**Thuốc chống ung thư:**

Vincristin, vinblastin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc chống ung thư. Ở bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir cùng vincristin hoặc vinblastin có ADR đáng kể trên huyết học hoặc tiêu hóa, nên xem xét tạm ngừng liệu trình điều trị kháng virus chứa ritonavir. Nếu liệu trình kháng virus này phải tạm ngừng trong 1 thời gian dài thì nên xem xét bắt đầu liệu trình điều trị khác không chứa thuốc ức chế CYP3A hoặc P-gp.

Dasatinib, nilotinib: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc chống ung thư. Có thể cần phải giảm liều dasatinib hoặc nilotinib hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc với những bệnh nhân phải dùng cùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A như lopinavir/ritonavir.

Venetoclax: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc chống ung thư; dẫn đến tăng nguy cơ hội chứng ly giải khối u. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với venetoclax.

**Thuốc chống đông:**

Warfarin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm thay đổi nồng độ warfarin. Theo dõi thường xuyên INR trong suốt quá trình phối hợp các thuốc này.

Rivaroxaban: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ rivaroxaban. Nên tránh phối hợp lopinavir/ritonavir với rivaroxaban vì làm tăng nguy cơ chảy máu.

**Thuốc chống co giật:**

Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ lopinavir, dẫn đến giảm hiệu quả của lopinavir/ritonavir nên thận trọng khi phối hợp với các thuốc này. Không khuyến cáo dùng lopinavir/ritonavir 1 lần mỗi ngày cùng carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin.

Dùng phenytoin và lopinavir/ritonavir có thể làm giảm nồng độ



phenytoin ở giai đoạn ổn định. Nên theo dõi nồng độ phenytoin khi dùng cùng lopinavir/ritonavir.

Lamotrigin, valproat: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ lamotrigin, nồng độ valproat giảm hoặc không thay đổi. Có thể cần thiết tăng liều lamotrigin hoặc valproat và phải theo dõi nồng độ thuốc của lamotrigin, đặc biệt khi điều chỉnh liều.

**Thuốc chống trầm cảm:**

Bupropion: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ bupropion và chất chuyển hóa có hoạt tính (hydroxybupropion) nên cần theo dõi đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân với bupropion.

Trazodon: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ trazodon. Các ADR buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp và ngất đã được quan sát khi phối hợp trazodon với ritonavir. Nên xem xét dùng liều trazodon thấp hơn.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin). Nếu dùng đồng thời thì nên dùng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng với liều thấp nhất và phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu và lâm sàng.

**Thuốc kháng sinh:**

Clarithromycin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ clarithromycin. Ở bệnh nhân suy thận, điều chỉnh liều clarithromycin như sau: Bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir có độ thanh thải creatinin 30 - 60 ml/phút, giảm 50% liều clarithromycin; ở bệnh nhân độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút: Giảm 75% liều clarithromycin. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân chức năng thận bình thường.

Acid fusidic: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ acid fusidic. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với acid fusidic trong các chỉ định về da liễu do tăng nguy cơ ADR của acid fusidic, trong đó đáng chú ý là tiêu cơ vân. Khi dùng trong nhiễm trùng xương khớp, nếu không thể tránh được phối hợp thì theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện các ADR trên cơ.

**Thuốc chống nấm:**

Ketoconazol, itraconazol: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ ketoconazol, itraconazol. Không khuyến cáo dùng liều cao ketoconazol (> 200 mg/ngày) hoặc itraconazol (> 200 mg/ngày).

Voriconazol: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ voriconazol. Nên tránh phối hợp voriconazol với lopinavir/ritonavir trừ khi đánh giá lợi ích khi dùng voriconazol vượt trội nguy cơ cho bệnh nhân.

Isavuconazonium sulfat: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ isavuconazonium. Thận trọng khi phối hợp các thuốc này. Nên xem xét sử dụng thuốc chống nấm khác cho bệnh nhân.

**Thuốc điều trị giút:**

Colchicin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ colchicin và có thể dẫn đến ADR nặng và/hoặc đe dọa tính mạng ở bệnh nhân suy gan và/hoặc suy thận. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với colchicin.

**Thuốc chống vi khuẩn Mycobacterium:**

Bedaquilin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ bedaquilin. Chỉ dùng bedaquilin với lopinavir/ritonavir khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Rifabutin và chất chuyển hóa của rifabutin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ rifabutin và chất chuyển hóa của rifabutin. Khuyến cáo giảm liều rifabutin ít nhất 75% so với liều thông thường là 300 mg/ngày (tối đa 150 mg/lần, cách 2 ngày 1 lần hoặc 3 lần 1 tuần). Tăng cường theo dõi ADR ở bệnh nhân có phối hợp này. Tiếp tục giảm liều rifabutin khi cần.

**Thuốc chống ký sinh trùng:**

Atovaquon: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ

atovaquon. Chưa rõ tác dụng đáng kể trên lâm sàng, nhưng có thể tăng liều atovaquon khi cần.

**Thuốc an thần:**

Lurasidon: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ lurasidon dẫn đến có thể làm tăng nguy cơ ADR nặng và/hoặc đe dọa tính mạng. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với lurasidon.

Pimozid: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ pimozid dẫn đến có thể làm tăng nguy cơ gặp các bất thường về máu nặng hoặc các ADR khác nặng và/hoặc đe dọa tính mạng. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với pimozid.

Quetiapin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ quetiapin có thể dẫn đến hôn mê. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với lurasidon.

**Thuốc an thần, thuốc ngủ:**

Midazolam, triazolam: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ midazolam, triazolam khi dùng theo đường uống, dẫn đến làm tăng nguy cơ gây an thần quá mức và ức chế hô hấp. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với midazolam, triazolam dùng đường uống. Khi dùng lopinavir/ritonavir với midazolam, triazolam đường tiêm, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng ức chế hô hấp và an thần kéo dài và xem xét điều chỉnh liều.

**Thuốc tránh thai:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ ethinyl estradiol và norethindron trong thuốc ngừa thai đường uống hoặc miếng dán qua da. Phải dùng biện pháp ngừa thai không phải hormon hoặc thêm biện pháp khác.

**Corticoid:**

Dùng lopinavir/ritonavir cùng dexamethason đường uống hoặc các corticoid khác đường toàn thân có thể làm giảm nồng độ lopinavir, dẫn đến mất hiệu quả điều trị và gây kháng lopinavir.

Dùng lopinavir/ritonavir cùng corticoid làm tăng nồng độ glucocorticoid dẫn đến tăng nguy cơ hội chứng Cushing và suy thượng thận.

Nên cân nhắc dùng các corticoid ít bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế mạnh CYP3A như beclomethason, prednisolon, nhất là khi phải dùng kéo dài.

**Thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci (như felodipin, nicardipin, nifedipin, diltiazem). Thận trọng khi dùng kết hợp. Khuyến cáo theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng và cân nhắc giảm liều các dihydropyridin.

**Disulfiram/metronidazol:**

Dung dịch uống lopinavir/ritonavir chứa ethanol nên có thể gây hội chứng giống disulfiram khi dùng cùng disulfiram hoặc các thuốc gây hội chứng này như metronidazol.

**Chất đối kháng receptor endothelin:**

Bosentan: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ bosentan. Ở bệnh nhân đang dùng lopinavir/ritonavir ít nhất 10 ngày, bắt đầu dùng bosentan ở liều 62,5 mg/lần, 1 lần/ngày hoặc 2 ngày 1 lần tùy vào sự dung nạp của từng bệnh nhân. Ở bệnh nhân đang dùng bosentan, ngừng dùng bosentan ít nhất 36 giờ trước khi bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir. Ít nhất 10 ngày sau khi bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir, dùng lại bosentan liều 62,5 mg/lần, 1 lần/ngày hoặc 2 ngày 1 lần tùy vào sự dung nạp của từng bệnh nhân.

**Các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp trên virus viêm gan C:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc elbasvir, grazoprevir, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có hoặc không có dasabuvir do nguy cơ làm tăng ALT (alanin transaminase).



**Thuốc ức chế HMG-CoA reductase:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với simvastatin, lovastatin do tăng nguy cơ ADR trên cơ vân, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nếu buộc phải dùng với atorvastatin hoặc rosuvastatin thì dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase với liều thấp nhất và phải theo dõi chặt chẽ. Liều rosuvastatin tối đa là 10 mg/lần, 1 lần/ngày.

Nếu phải dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase, có thể dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và fluvastatin, pravastatin.

**Thuốc ức chế miễn dịch:**

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin, sirolimus, tacrolimus). Phải theo dõi nồng độ các thuốc ức chế miễn dịch khi dùng kết hợp.

**Thuốc chẹn beta adrenergic tác dụng kéo dài:**

Salmeterol: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ salmeterol. Không khuyến cáo dùng lopinavir/ritonavir với salmeterol. Phối hợp này có thể làm tăng nguy cơ ADR trên tim mạch do salmeterol, bao gồm kéo dài khoảng QT, đánh trống ngực, nhịp nhanh xoang.

**Thuốc giảm đau loại opioid:**

Fentanyl: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ fentanyl. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi cẩn thận đáp ứng điều trị và ADR (bao gồm ức chế hô hấp có thể gây đe dọa tính mạng).

Methadon: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ methadon, có thể làm xuất hiện hội chứng thiếu thuốc (lên cơn nghiện). Theo dõi dấu hiệu thiếu thuốc; có thể phải tăng liều methadon.

**Thuốc ức chế PDE5:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc ức chế PDE5 (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Không dùng lopinavir/ritonavir với avanafil vì chưa xác định được liều dùng avanafil an toàn và hiệu quả khi phối hợp. Thận trọng khi dùng sildenafil, tadalafil, vardenafil cho bệnh nhân đang dùng lopinavir/ritonavir do làm tăng nguy cơ gặp ADR của thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả hạ huyết áp, ngất, rối loạn thị lực và cương dương kéo dài.

Trong điều trị tăng áp động mạch phổi: Chống chỉ định dùng sildenafil. Liều dùng tadalafil được khuyến cáo như sau: Bệnh nhân đang dùng lopinavir/ritonavir ít nhất 1 tuần, bắt đầu điều trị tadalafil liều 20 mg mỗi ngày. Tăng lên 40 mg mỗi ngày phụ thuộc vào khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Ở bệnh nhân đang dùng tadalafil, tránh dùng tadalafil khi bắt đầu điều trị lopinavir/ritonavir; dùng tadalafil ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir; ít nhất 1 tuần sau khi bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir, dùng lại tadalafil với liều 20 mg 1 lần mỗi ngày; tăng lên 40 mg 1 lần mỗi ngày tùy vào sự dung nạp của bệnh nhân.

Trong điều trị rối loạn cương: Liều được khuyến cáo như sau: sildenafil 25 mg mỗi 48 giờ; tadalafil 10 mg mỗi 72 giờ; vardenafil 2,5 mg mỗi 72 giờ. Theo dõi bệnh nhân để phát hiện ADR.

**Các thuốc chưa quan sát thấy tương tác với lopinavir/ritonavir**

Các nghiên cứu tương tác thuốc hoặc nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng giữa lopinavir/ritonavir với: desipramin, etravirin, pitavastatin, pravastatin, stavudin, lamivudin, omeprazol, raltegravir, ranitidin hoặc rilpivirin.

Dựa vào các đặc điểm đã biết, các tương tác thuốc được dự báo không có ý nghĩa trên lâm sàng giữa lopinavir/ritonavir với: dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azithromycin, erythromycin, fluconazol.

**Các tương tác chống chỉ định****Thuốc chẹn alpha adrenergic:**

Alfuzosin: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ

alfuzosin, có thể dẫn đến tụt huyết áp nặng. Chống chỉ định dùng lopinavir/ritonavir với alfuzosin.

**Thuốc điều trị cơn đau thắt ngực:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ ranolazin, có thể dẫn đến tăng các ADR nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với ranolazin.

**Thuốc kháng histamin:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ astemizol, terfenadin, dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim nghiêm trọng. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với astemizol, terfenadin.

**Dẫn xuất nấm cựa gà:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các dẫn xuất của nấm cựa gà (dihydroergotamin, ergonovin, ergatamin, methylergonovin) dẫn đến ngộ độc cấp nấm cựa gà, bao gồm co mạch và thiếu máu cục bộ. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin.

**Thuốc tác động lên nhu động đường tiêu hóa:**

Cisaprid: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ cisaprid, làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp nghiêm trọng do cisaprid. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir và cisaprid.

Có St. John: Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ và giảm hiệu quả điều trị của lopinavir/ritonavir. Chống chỉ định phối hợp lopinavir/ritonavir với có St. John. Nếu bệnh nhân đang dùng có St. John, ngừng dùng có St. John và nếu có thể kiểm tra lượng virus. Nồng độ lopinavir và ritonavir có thể tăng khi ngừng dùng có St. John. Cần điều chỉnh liều lopinavir/ritonavir. Tác dụng này có thể kéo dài ít nhất 2 tuần sau khi ngừng dùng có St. John. Vì vậy, có thể bắt đầu sử dụng lopinavir/ritonavir an toàn 2 tuần sau khi ngừng dùng có St. John.

**Alcaloid cây dừa cạn:**

Dùng cùng lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các alcaloid cây dừa cạn. Nên ngừng dùng lopinavir/ritonavir nếu bệnh nhân bị ADR lên máu hoặc lên tiêu hóa do alcaloid cây dừa cạn hoặc phải chuyển sang phác đồ điều trị thuốc kháng retrovirus không có thuốc ức chế CYP3A4.

**Quá liều và xử trí**

Có ít dữ liệu về quá liều lopinavir/ritonavir. Không có thuốc kháng đặc hiệu. Có thể rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt để lấy thuốc chưa được hấp thu. Chạy thận nhân tạo không có tác dụng vì thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương nhưng lại có tác dụng lấy alcol và propylen glycol trong trường hợp quá liều do dùng thuốc dạng nước.

Cập nhật lần cuối: 2018.

**LORATADIN**

**Tên chung quốc tế:** Loratadine.

**Mã ATC:** R06AX13.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> thế hệ thứ hai.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 10 mg.

Viên nén để nhai: 5 mg.

Viên nén phân tán trong miệng: 5 mg, 10 mg.

Viên nang: 10 mg

Dung dịch uống: 5 mg/5 ml (100 ml, 120 ml).

Sirô: 5 mg/5 ml (236 ml).