

### RITONAVIR

**Tên chung quốc tế:** Ritonavir.

**Mã ATC:** J05AE03.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng virus, thuốc ức chế protease.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 100 mg.

Viên nang mềm: 100 mg (dạng lỏng).

Dung dịch uống: 80 mg/ml, 600 mg/7,5 ml.

Gói bột 100 mg.

**Dược lực học**

**Tác dụng:** Ritonavir là thuốc kháng virus phổ hẹp, tác dụng đối với các retrovirus trên người. Thuốc có tác dụng trên HIV-1, tác dụng yếu hơn với HIV-2. Ritonavir có tác dụng *in vitro* với các chủng HIV-1 kháng zidovudin. Về mặt phân tử, ritonavir có tác dụng mạnh hơn thuốc kháng HIV nhóm ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid (NRTIs - Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) như zidovudin đối với các chủng HIV-1 nhạy cảm. Tùy thuộc vào hệ tế bào đã sử dụng trong thực nghiệm, EC<sub>50</sub> của ritonavir đối với HIV-1 là 3,8 - 153 nanomol, các chủng phân lập từ lâm sàng có EC<sub>50</sub> khoảng 22 nanomol.

**Cơ chế tác dụng:** Cơ chế tác dụng của ritonavir vẫn chưa được biết thật đầy đủ. Ritonavir ức chế sự nhân lên của virus bằng ức chế protease (một aspartic endopepdase của HIV) là enzym đóng vai trò quan trọng trong chu trình nhân lên và hình thành virus mới. Tác dụng ức chế này có tính chọn lọc, cạnh tranh và đảo ngược. Thuốc làm nhiễu sự tạo thành các protein và enzym cơ bản của virus nên ngăn chặn sự tạo thành virus hoàn chỉnh và tạo thành các virion không chức năng, không hoàn chỉnh và không có khả năng gây nhiễm sang các tế bào khác.

Ritonavir có tác dụng lên cả tế bào nhiễm cấp và mạn tính vì tác động lên chu trình sao chép HIV sau phiên mã và trước khi kết tập. Do đó, thuốc tác động lên các tế bào nhiễm mạn tính (đại thực bào, bạch cầu mono) là những tế bào thường không bị tác dụng của các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid (didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin). Ritonavir không tác động lên các giai đoạn sớm của chu trình sao chép HIV.

Ritonavir và các thuốc kháng protease khác (ví dụ amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir) tác động lên một giai đoạn khác của chu trình sao chép HIV so với các thuốc ức chế enzyme phiên mã ngược nucleosid (NRTIs) và không nucleosid (NNRTIs), kết quả *in vitro* cho thấy tác dụng kháng retrovirus của thuốc ức chế protease và NRTIs hoặc NNRTIs có thể được tăng cường (tác dụng hiệp đồng).

Ritonavir ức chế đặc hiệu cao với HIV protease, không ảnh hưởng đến aspartic endopepdase của người ở nồng độ điều trị lâm sàng. Ritonavir có ái lực thấp với aspartic endopepdase của người (như pepsin, renin, gastricin, cathepsin D và cathepsin E). Ritonavir gây độc tế bào của người ở nồng độ cao hơn ít nhất 1000 lần so với nồng độ cần thiết để kháng virus.

**Kháng thuốc:** Có thể có hiện tượng kháng chéo giữa các thuốc ức chế protease; nói chung, virus càng có nhiều đột biến thì mức độ kháng thuốc càng cao. HIV-1 kháng ritonavir xuất hiện *in vitro* và trong quá trình điều trị. Phân tích gen cho thấy, những chủng HIV kháng ritonavir có đột biến ở gen HIV-1 protease. Hiện tượng virus kháng thuốc xảy ra rất nhanh nếu chỉ dùng ritonavir đơn độc; do đó ritonavir được dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác

trong phác đồ đa trị liệu.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi uống, ritonavir được hấp thu tốt ở ống tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương (C<sub>max</sub>) đạt được sau 2 - 4 giờ. Hấp thu thuốc bị ảnh hưởng bởi thức ăn và phụ thuộc vào dạng bào chế. Khi uống ritonavir dạng dung dịch và viên nén cùng với bữa ăn sẽ làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu ritonavir, nhưng nếu uống ritonavir dạng viên nang mềm cùng với bữa ăn sẽ tăng mức độ hấp thu thuốc.

**Phân bố:** Sự phân bố của ritonavir vào các mô và dịch cơ thể vẫn chưa được biết đầy đủ. Thể tích phân bố khi uống liều đơn 600 mg là 0,41 lít/kg. Khoảng 98 - 99% thuốc gắn với protein huyết tương, chủ yếu với alpha-1-acid glycoprotein. Không có sự thay đổi về tỷ lệ gắn protein huyết tương ở người suy gan nhẹ và vừa.

Ritonavir qua được nhau thai chuột cống và qua nhau thai người với nồng độ thấp. Ritonavir qua sữa mẹ ở chuột cống, không rõ có phân bố vào sữa mẹ ở người hay không.

**Chuyển hóa:** Ritonavir được chuyển hóa ở gan, chủ yếu nhờ các isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 và ở mức độ yếu hơn bởi CYP2D6. Các nghiên cứu trên động vật và *in vitro* với microsom gan người cho thấy, ritonavir chuyển hóa chủ yếu bằng oxy hóa. Có 4 chất chuyển hóa của ritonavir đã được xác định; chất chuyển hóa chính isopropylthiazol có hoạt tính kháng virus tương tự như chất mẹ nhưng nồng độ chất này trong huyết tương thấp. Liều thấp ritonavir ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc ức chế HIV protease khác; các chất chuyển hóa bởi CYP3A4 và các thuốc ức chế protease khác có thể ảnh hưởng đến dược động học của ritonavir.

**Thải trừ:** Ritonavir thải trừ chủ yếu qua hệ gan - mật, khoảng 86% liều uống được thải qua phân (trong đó 33,8% dưới dạng không bị biến đổi); khoảng 11% được đào thải qua nước tiểu (trong đó 3,5% dưới dạng thuốc không thay đổi). Nửa đời huyết tương của thuốc là 3 - 5 giờ.

**Dược động học ở quần thể đặc biệt**

Các thông số dược động học của ritonavir ở người khỏe mạnh và người nhiễm HIV là tương tự nhau, không có sự ảnh hưởng về giới, chủng tộc và chỉ số khối cơ thể. Ngoài ra, không thấy ảnh hưởng về tuổi với dược động học của ritonavir ở người lớn trong khoảng tuổi 16 - 63. Dược động học của người > 63 tuổi chưa được nghiên cứu.

**Người suy gan:** Nghiên cứu ở người bệnh nhiễm HIV có suy gan nhẹ với liều ritonavir 400 mg, 2 lần/ngày, uống hàng ngày có AUC tương đương với người khỏe mạnh uống 500 mg, 2 lần/ngày; người bệnh nhiễm HIV có suy gan mức độ trung bình uống liều ritonavir 400 mg, 2 lần/ngày thì AUC giảm 40% so với người bình thường uống 500 mg, 2 lần/ngày.

**Người suy thận:** Dược động học của người suy thận chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên vì thanh thải ritonavir qua thận không đáng kể nên không có sự thay đổi tổng thanh thải ritonavir.

**Trẻ em:** Nghiên cứu ở trẻ em (2 - 14 tuổi) bị nhiễm HIV, sự thanh thải ritonavir nhanh hơn ở người lớn 1,5 - 1,7 lần.

**Chỉ định**

Nhiễm HIV và AIDS ở trẻ em và người lớn: Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Ritonavir dùng làm thuốc điều trị hoặc để tăng cường dược động học cho các thuốc ức chế protease khác.

Thuốc không có tác dụng phòng ngừa lây nhiễm HIV.

**Chống chỉ định**

Người bị suy gan mất bù.

Tiền sử quá mẫn với ritonavir.

Dùng đồng thời với các thuốc có nồng độ thuốc trong huyết tương phụ thuộc chặt chẽ vào CYP3A do ritonavir ức chế CYP3A và CYP2D6 làm tăng nồng độ các thuốc đó trong máu và có thể liên quan đến những phản ứng trầm trọng và hoặc đe dọa tính mạng:

Thuốc đối kháng alpha<sub>1</sub>-adrenoreceptor: alfuzosin.

Thuốc giảm đau: pethidin, piroxicam, propoxyphen.

Thuốc chống đau thắt ngực: ranolazin.

Thuốc chống ung thư: neratinib, venetoclax.

Thuốc chống loạn nhịp: amiodaron, dronedaron, flecainid, propafenon, quinidin.

Thuốc kháng sinh: acid fusidic.

Thuốc chống nấm: voriconazol.

Thuốc điều trị gút: colchicin.

Thuốc kháng histamin: astemizol, terfenadin.

Thuốc chống lao: rifabutin.

Thuốc chống loạn thần: lurasidon, pimozid, quetiapin.

Dẫn chất ergot: dihydroergotamin, ergotamin, methylergonovin.

Thuốc điều hòa nhu động ruột: cisaprid.

Thuốc ức chế HMG-CoA Reductase: lovastatin, simvastatin.

Thuốc ức chế microsomal triglycerid transfer protein (MTTP): lomitapid.

Thuốc ức chế enzym PDE5: sildenafil.

Thuốc an thần gây ngủ: triazolam, midazolam dạng uống.

Dùng đồng thời với các thuốc có khả năng cảm ứng CYP3A làm giảm đáng kể nồng độ ritonavir gây mất tác dụng kháng virus và xuất hiện tình trạng kháng thuốc và kháng chéo: thuốc chống ung thư: Apalutamid, thảo dược cỏ St. John (*Hypericum perforatum*).

**Thận trọng**

*Nguy cơ phản ứng bất lợi nghiêm trọng do tương tác thuốc:*

Ritonavir là thuốc ức chế CYP3A nếu dùng phối hợp với các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A sẽ làm tăng nồng độ các thuốc phối hợp. Nếu dùng ritonavir phối hợp với thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A sẽ làm tăng hoặc giảm nồng độ ritonavir. Tương tác này có thể dẫn tới: (1) Phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng có thể ở mức nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng hoặc tử vong do tăng cao nồng độ các thuốc dùng phối hợp, (2) phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng do làm tăng cao nồng độ ritonavir, (3) mất tác dụng điều trị của ritonavir với virus và có thể phát sinh kháng thuốc.

Khi dùng ritonavir phối hợp với các thuốc ức chế protease, cần đọc kỹ thông tin về thuốc ức chế protease, đặc biệt phần Thận trọng.

Để ngăn chặn và xử lý những tương tác với các thuốc dùng phối hợp có ý nghĩa lâm sàng, cần chú ý phần Tương tác thuốc và Chống chỉ định.

**Độc tính với trẻ sơ sinh thiếu tháng:** Dùng ritonavir dạng dung dịch uống có tá dược ethanol (43% thể tích/thể tích) và propylen glycol (27% trọng lượng/thể tích) sẽ có tình trạng ethanol sẽ cạnh tranh ức chế chuyển hóa propylen glycol làm tăng nồng độ propylen glycol và dẫn tới trẻ sơ sinh thiếu tháng (khả năng chuyển hóa propylen glycol kém) tăng nguy cơ phản ứng bất lợi liên quan propylen glycol, làm tăng tích lũy và nguy cơ phản ứng bất lợi. Đã ghi nhận trường hợp trẻ sơ sinh thiếu tháng điều trị lopinavir/ritonavir dạng dung dịch có tá dược ethanol và propylen glycol xuất hiện độc tính ở mức đe dọa tính mạng: Độc tính trên tim (block nhĩ - thất hoàn toàn, nhịp tim chậm, bệnh lý cơ tim), nhiễm acid lactic, suy thận

cấp, ức chế thần kinh trung ương và biến chứng hô hấp dẫn đến tử vong. Không sử dụng ritonavir dạng dung dịch uống cho trẻ sơ sinh thiếu tháng ở giai đoạn mới sinh vì có nguy cơ độc tính cao. Tuy nhiên, trong trường hợp cần điều trị HIV ở trẻ sơ sinh sau khi đã cân nhắc lợi ích vượt trội so với nguy cơ, cần theo dõi chặt chẽ các độc tính liên quan: Tăng áp lực thẩm thấu, nhiễm acid lactic, rối loạn chức năng thận, ức chế TKTW (lơ mơ, hôn mê, ngừng thở), co giật, giảm trương lực cơ, loạn nhịp tim, thay đổi điện tâm đồ, tan máu. Tổng lượng ethanol và propylen glycol từ tất cả các thuốc dùng cho đứa trẻ phải được tính để tránh độc tính cho trẻ sơ sinh.

**Độc tính với gan:** Tăng transaminase, viêm gan, vàng da có thể xảy ra khi dùng ritonavir đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc kháng virus khác. Nguy cơ tăng transaminase cao ở người bệnh có bệnh gan trước đó hoặc viêm gan mạn tính B hoặc C, phối hợp nhiều thuốc. Phải thận trọng khi dùng ritonavir ở người bị bệnh gan, tăng enzym gan và viêm gan; cần theo dõi để phát hiện tăng AST, ALT ở những người này, nhất là trong 3 tháng đầu điều trị.

**Viêm tụy:** Cần theo dõi các dấu hiệu, triệu chứng viêm tụy (đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng lipase hoặc amylase huyết thanh) nhất là người bệnh HIV tiến triển thường có tăng triglycerid máu và viêm tụy. Phải ngừng dùng ritonavir ở người bệnh bị viêm tụy.

**Phản ứng quá mẫn:** mảy đay, bong da nhẹ, có nốt phồng, phù mạch; có thể phản ứng trầm trọng như sốc phản vệ, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson và cần ngừng thuốc.

**Khoảng PR kéo dài:** Phải thận trọng khi dùng cho người bị bệnh tim, rối loạn dẫn truyền tim, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim, vì ritonavir có thể kéo dài khoảng PR do đó làm tăng nguy cơ rối loạn dẫn truyền tim (block nhĩ - thất độ 2 hoặc 3).

Chưa có đánh giá tác động lên khoảng PR khi sử dụng ritonavir phối hợp với các thuốc có khả năng làm kéo dài khoảng PR (các thuốc chẹn kênh calci, chẹn beta-adrenergic, digoxin và atazanavir). Do đó, dùng phối hợp ritonavir với các thuốc trên cần thận trọng, nhất là các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A (xem thêm Tương tác thuốc).

**Rối loạn chuyển hóa lipid:** Điều trị ritonavir đơn độc hay phối hợp với saquinavir thường làm tăng cholesterol toàn phần và triglycerid. Cần xét nghiệm cholesterol toàn phần và triglycerid trước khi điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị bằng ritonavir. Rối loạn lipid máu cần được điều trị nhưng cần lưu tâm đến khả năng tương tác ritonavir và các thuốc ức chế HMG CoA-reductase.

**Đái tháo đường/tăng đường huyết:** Điều trị bằng thuốc ức chế protease có thể làm khởi phát bệnh đái tháo đường, đợt cấp ở người có tiền sử đái tháo đường, tăng đường huyết. Một số người bệnh phải bắt đầu dùng insulin hoặc hiệu chỉnh liều insulin hay thuốc uống giảm đường huyết để điều trị tình trạng này. Có thể có nhiễm toan ceton. Có trường hợp ngừng thuốc nhưng tình trạng tăng đường huyết vẫn kéo dài. Tuy nhiên, biến cố này được báo cáo tự nguyện trong thực hành lâm sàng nên chưa có dữ liệu về tần suất hoặc thiết lập mối liên quan giữa biến cố và thuốc ức chế protease. Cần theo dõi đường huyết, khởi phát bệnh đái tháo đường hoặc đợt cấp đái tháo đường ở người bệnh điều trị bằng ritonavir.

**Hội chứng phục hồi miễn dịch:** Xảy ra ở những người bệnh điều trị phối hợp thuốc kháng virus, bao gồm saquinavir/ritonavir. Trong giai đoạn đầu điều trị phối hợp thuốc kháng virus, hệ miễn dịch sẽ có đáp ứng bằng xuất hiện phản ứng viêm hoặc nhiễm trùng cơ hội (như nhiễm *M. avium*, cytomegalovirus, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* hoặc bệnh lao). Các bệnh tự miễn (như bệnh Basedow, hội

chứng Guillain Barré (viêm đa dây thần kinh cấp tính), viêm đa cơ) có thể xảy ra nhưng thời gian xuất hiện khác nhau giữa những người bệnh và có thể khởi phát sau khi bắt đầu điều trị nhiều tháng.

**Rối loạn phân bố mỡ:** Người bệnh điều trị thuốc kháng virus có thể có bất thường phân bố mỡ thể hiện bằng béo bụng, béo phần vai, vú to, teo nhỏ tay chân, teo mỡ vùng mặt và hội chứng Cushing. Chưa rõ cơ chế của tình trạng bất thường này.

**Người bệnh Hemophilia A và B:** Có thể bị tăng chảy máu trong khi dùng thuốc ức chế protease (bao gồm cả tụ máu dưới da tự phát, chảy máu trong ổ khớp). Một số người bệnh đã được bổ sung thêm yếu tố VIII và trong một số trường hợp vẫn có thể tiếp tục hoặc dùng lại thuốc ức chế protease. Cơ chế còn chưa rõ. Cần thông báo cho người bệnh biết khả năng bị tăng chảy máu.

**Kháng thuốc/kháng chéo:** Xuất hiện ở nhiều mức độ khác nhau, nếu điều trị ritonavir 600 mg/lần, 2 lần/ngày, điều trị liên tục mà không ức chế được virus thì có thể làm tăng kháng chéo với các thuốc ức chế protease khác.

**Các xét nghiệm:** Ritonavir làm tăng triglycerid, cholesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK và acid uric. Các chỉ số này cần được xét nghiệm trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị hoặc nếu có bất kỳ biểu hiện lâm sàng liên quan trong quá trình điều trị.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về tính an toàn của ritonavir ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu ở những phụ nữ mang thai sử dụng ritonavir với liều thấp hơn liều điều trị (làm tăng được động học của thuốc ức chế protease khác) trong 3 tháng đầu thai kỳ cho thấy tỷ lệ dị tật ở trẻ không khác biệt so với tỷ lệ chung. Nồng độ ritonavir qua nhau thai thấp nhưng cũng phát hiện được ritonavir trong mẫu máu cuống rốn và mẫu tóc trẻ mới sinh.

Thực nghiệm ở chuột và thỏ cho thấy, ritonavir có hại cho bào thai (nhiễm độc thai, giảm trọng lượng bào thai, chậm chuyển vị trí tinh hoàn bào thai xuống thấp) ở liều độc với động vật thực nghiệm.

Chỉ sử dụng ở phụ nữ mang thai khi thật cần thiết. Không dùng ritonavir dạng dung dịch uống cho phụ nữ mang thai vì chưa biết tính an toàn của lượng ethanol trong chế phẩm được sử dụng trong thời kỳ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa rõ ritonavir có được bài tiết vào sữa cũng như ảnh hưởng đến sự tiết sữa hay không.

Phụ nữ nhiễm HIV nên ngừng cho con bú khi dùng ritonavir do các nguy cơ: lây nhiễm sang con (ở trẻ HIV âm tính), phát triển tính kháng thuốc của virus (ở trẻ HIV dương tính) và ADR của thuốc với trẻ bú mẹ như ở người lớn.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Các ADR khi dùng ritonavir như thuốc tăng cường được động học phụ thuộc vào các thuốc ức chế protease khác được dùng phối hợp.

**Rất thường gặp**

Toàn thân: mệt mỏi, suy nhược, cảm giác nóng bức.

Tiêu hóa: đau bụng, nôn, khó tiêu, tiêu chảy, có thể tiêu chảy nặng dẫn đến rối loạn điện giải.

Thần kinh: dị cảm miệng, dị cảm ngoại biên, đau đầu, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại biên.

Hô hấp: viêm họng, đau họng, ho.

Da và tổ chức dưới da: ngứa, ban (ban đỏ và sẩn ngứa).

**Thường gặp**

Toàn thân: sốt, sút cân.

Phản ứng quá mẫn.

Tim mạch: tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, lạnh chi.

Huyết học: giảm bạch cầu, giảm hemoglobin, giảm bạch cầu trung

tính, tăng bạch cầu ái toan.

Da và tổ chức dưới da: mày đay, phù mắt, phù ngoại biên, mắt nước dưới da, trũng cá.

Mắt: nhìn mờ.

Thần kinh: mất ngủ, lo lắng, lú lẫn, rối loạn tập trung, choáng ngất, co giật.

Tiêu hóa: chán ăn, đầy hơi, loét miệng, xuất huyết tiêu hóa, trào ngược dạ dày thực quản, viêm tụy.

Gan mật: viêm gan (bao gồm tăng AST, ALT, GGT), tăng bilirubin huyết (bao gồm vàng da).

Cơ xương: đau cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, tăng creatin phosphokinase.

Thận - tiết niệu: tiểu nhiều, suy thận (thiếu niệu, tăng creatinin máu).

Nội tiết: rong kinh.

Thay đổi chỉ số xét nghiệm máu: tăng cholesterol, triglycerid, amylase, giảm nồng độ thyroxin tự do và toàn phần.

**Ít gặp**

Huyết học: tăng bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Rối loạn chuyển hóa: đái tháo đường.

Tim mạch: nhồi máu cơ tim.

Thận - tiết niệu: suy thận cấp.

Thay đổi về xét nghiệm: glucose máu, magnesi, phosphatase kiềm tăng.

**Hiếm gặp**

Dị ứng: sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

**Chưa xác định được tần suất**

Hoại tử xương có thể xảy ra ở người bệnh mắc HIV ở giai đoạn muộn hoặc đã được điều trị lâu ngày bằng trị liệu kết hợp thuốc kháng retrovirus.

**ADR ghi nhận hậu marketing** (không rõ tần suất, dựa trên các báo cáo tự nguyện, chưa rõ cơ chế liên quan với ritonavir):

Toàn trạng: mất nước, phối hợp với triệu chứng tiêu hóa hoặc là hậu quả của hạ huyết áp, choáng ngất hoặc suy thận.

Ritonavir phối hợp với ergotamin hoặc dihydroergotamin có thể gây ra triệu chứng độc tính cấp ergot như co mạch và thiếu máu các chi và các mô khác bao gồm cả TKTW.

Tim mạch: block nhĩ - thất mức độ 1, 2, 3 (xem mục Thận trọng).

Nội tiết: hội chứng Cushing và ức chế thượng thận khi dùng ritonavir phối hợp fluticason propionat hoặc budesonid.

Thận - tiết niệu: sỏi thận.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Ritonavir phải phối hợp với thuốc kháng virus khác. Ngoài chỉ định điều trị, ritonavir được dùng để tăng cường được động học của các thuốc phối hợp khác.

Thuốc (viên nang, viên nén, dung dịch uống) được uống cùng bữa ăn. Dạng viên nén phải nuốt cả viên, không làm vỡ bằng nhai, cắn hay nghiền.

Phải lắc kỹ lọ thuốc nước trước khi uống. Vị thuốc khó chịu, nên pha vào 240 ml sữa chocolate và phải uống trong vòng 1 giờ. Nếu quên uống đúng giờ thì phải uống ngay khi nhớ; không để dồn uống 2 liều để bù.

Ritonavir dạng gói bột nên trộn với thức ăn mềm như sốt táo, bánh pudding vanilla; hoặc trộn với đồ uống như nước, sữa chocolate, sữa bột trẻ em và dùng trong vòng 2 giờ sau khi trộn. Vị đắng giảm đi khi dùng với thức ăn.

Dạng dung dịch có chứa ethanol và propylen glycol nên không dùng dụng cụ bằng polyurethan để sử dụng thuốc do có tương kỵ; thay thế bằng dụng cụ bằng silicon hoặc nhựa PVC.

**Liều lượng**

**Liều để làm tăng được động học của thuốc ức chế protease khác ở người lớn:** Liều thường dùng là 100 - 400 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

1434 Ritonavir

Liều các thuốc kháng HIV	Liều ritonavir	Ghi chú
Amprenavir 600 mg, 2 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày.	
Atazanavir 300 mg, 1 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày.	
Fosamprenavir 700 mg, 2 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày.	
Tipranavir 500 mg, 2 lần/ngày.	Ritonavir 200 mg, 2 lần/ngày.	Không dùng cho người bệnh chưa từng điều trị ART.
Darunavir 800 mg, 1 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày.	Người bệnh chưa từng điều trị ART, dùng trong 7 ngày khởi đầu điều trị ART, sau đó liều như đang điều trị ART.
Saquinavir 500 mg, 2 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày.	
Saquinavir 1000 mg, 2 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày.	Người bệnh đang điều trị ART.
Darunavir 600 mg, 2 lần/ngày.	Ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày.	
Viên hỗn hợp lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, 2 lần/ngày hoặc 800 mg/200 mg, 2 lần/ngày.		

Liều để làm tăng được động học của thuốc khác dùng cho trẻ em: Xem thông tin chi tiết cho từng chuyên luận thuốc ức chế protease khác.

Liều thường dùng ở người lớn điều trị HIV

Ritonavir 600 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng dạng viên nang mềm hay có phản ứng bất lợi như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Sử dụng dạng viên nén với liều tăng dần để làm giảm phản ứng bất lợi và tăng nồng độ thuốc trong máu; liều thấp nhất 300 mg/lần, 2 lần/ngày sau đó tăng dần đến tối đa 600 mg/lần, 2 lần/ngày. Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa sẽ mất dần khi tiếp tục điều trị.

Liều thường dùng ở trẻ em điều trị HIV

Lưu ý: Mỹ cho phép dùng thuốc uống cho trẻ trên 1 tháng tuổi, châu Âu khuyến chỉ dùng cho trẻ trên 2 tuổi. Không dùng cho trẻ sinh non. Dạng dung dịch uống có chứa tá dược ethanol và propylen glycol nên phải tính đến lượng tá dược này khi dùng cho trẻ nhỏ, đặc biệt trẻ 1 - 6 tháng tuổi. (xem mục Thận trọng). Khi dùng thuốc dạng dung dịch cho trẻ em cần xác định liều bằng xy lanh có chia vạch.

Liều cho trẻ em tính theo diện tích cơ thể theo bảng sau:

Bảng 1: Liều ritonavir cho trẻ em tính theo diện tích cơ thể

Diện tích cơ thể (m <sup>2</sup> )	2 lần/ngày 250 mg/m <sup>2</sup>	2 lần/ngày 300 mg/m <sup>2</sup>	2 lần/ngày 350 mg/m <sup>2</sup>	2 lần/ngày 400 mg/m <sup>2</sup>
0,2	0,6 ml (50 mg)	0,75 ml (60 mg)	0,9 ml (70 mg)	1,0 ml (80 mg)
0,25	0,8 ml (62,5 mg)	0,9 ml (75 mg)	1,1 ml (87,5 mg)	1,25 ml (100 mg)
0,50	1,6 ml (125 mg)	1,9 ml (150 mg)	2,2 ml (175 mg)	2,5 ml (200 mg)
0,75	2,3 ml (187,5 mg)	2,8 ml (225 mg)	3,3 ml (262,5 mg)	3,75 ml (300 mg)
1,0	3,1 ml (250 mg)	3,75 ml (300 mg)	4,4 ml (350 mg)	5 ml (400 mg)
1,25	3,9 ml (312,5 mg)	4,7 ml (375 mg)	5,5 ml (437,5 mg)	6,25 ml (500 mg)
1,50	4,7 ml (375 mg)	5,6 ml (450 mg)	6,6 ml (525 mg)	7,5 ml (600 mg)

Công thức tính diện tích cơ thể (Body surface area - BSA) như sau:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (Cm) \times Wt (kg)}{3600}}$$

Trong đó: Ht = chiều cao trẻ (cm), Wt = trọng lượng trẻ (kg).

Hiệu chỉnh liều do tương tác thuốc: Khi sử dụng cùng các thuốc ức chế protease khác và các thuốc dùng kèm khác cần hiệu chỉnh liều thuốc (xem mục Thận trọng và Tương tác thuốc, đọc kỹ thông tin về thuốc dùng kèm).

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy gan: Không cần thiết phải chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ hoặc vừa. Không dùng ritonavir cho người suy gan nặng.

Suy thận: Cho đến nay, dữ liệu về nhóm bệnh này chưa có, do đó không có khuyến cáo về liều ở nhóm đối tượng này. Ritonavir thải qua thận ở mức độ không đáng kể, do đó cũng không làm giảm tổng thanh thải thuốc của cơ thể, vì vậy không cần hiệu chỉnh liều. Cần tuân theo các phác đồ hướng dẫn điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế và Tổ chức Y tế thế giới. Phải luôn luôn đánh giá độc tính, tiến triển của bệnh và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần. Phải duy trì liều tối ưu.

**Tương tác thuốc**

Ảnh hưởng của ritonavir đến các thuốc khác:

Ritonavir ức chế CYP3A do đó làm tăng đáng kể nồng độ các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A. Các thuốc được chuyển hóa chính bởi CYP3A và có chuyển hóa chu trình đầu cao dễ tăng AUC nhiều (gấp tới 3 lần) khi dùng phối hợp với ritonavir. Do đó, không dùng ritonavir phối hợp với các thuốc có độ thanh thải phụ thuộc chủ yếu vào CYP3A vì làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, có liên quan đến các biến cố trầm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Phối hợp ritonavir với các thuốc là cơ chất của CYP3A cần hiệu chỉnh liều và theo dõi một số thông số như trong bảng 2.

Ritonavir ức chế CYP2D6 ở mức độ thấp hơn. Phối hợp ritonavir với các thuốc là cơ chất của CYP2D6 có thể làm tăng AUC của thuốc phối hợp (tới gấp 2 lần), do đó cần giảm liều.

Ritonavir cũng có ái tính cao với P-glycoprotein và có thể ức chế chất vận chuyển này. Thuốc cũng có thể gây glucuronid hóa và oxy hóa bởi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 do đó làm tăng chuyển dạng sinh học của các thuốc được chuyển hóa theo các con đường này, dẫn tới làm giảm nồng độ thuốc gây ra giảm hiệu quả điều trị thuốc dùng kèm.

Trên cơ sở tương tác thuốc, ritonavir được coi là thuốc làm tăng được động học của các thuốc ức chế protease khác.

Ảnh hưởng của các thuốc khác tới ritonavir:

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A sẽ làm giảm nồng độ ritonavir trong huyết tương và làm giảm hiệu lực điều trị. Chi tiết cụ thể xem Bảng 2.

Tương tác giữa ritonavir và các thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng:

Xem bảng 2.

Bảng 2: Tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa ritonavir với các thuốc và khuyến cáo xử trí

Nhóm thuốc Hoạt chất (dùng phối hợp với ritonavir)		Tác động lên nồng độ ritonavir hoặc thuốc dùng kèm ↑ (tăng) ↓ (giảm) ↔ (không ảnh hưởng)	Khuyến cáo/ Xử trí (khi phối hợp với ritonavir)
<b>Các thuốc kháng HIV</b>			
<b>Thuốc ức chế HIV-1 protease</b>	Amprenavir Atazanavir Darunavir Fosamprenavir	↑ Amprenavir ↑ Atazanavir ↑ Darunavir	Thận trọng: Đọc kỹ thông tin chi tiết fosamprenavir, atazanavir, darunavir khi cần phối hợp với ritonavir.
	Indinavir	↑ Indinavir	Chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp.
	Saquinavir	↑ Saquinavir	Ritonavir dùng liều thấp làm thuốc tăng được động học saquinavir (ritonavir boosted saquinavir). Do nguy cơ độc tính cao với gan, không phối hợp Saquinavir/ritonavir với rirampicin.
	Tipranavir	↑ Tipranavir	Thận trọng: đọc kỹ thông tin chi tiết tipranavir khi dùng phối hợp.
<b>NNRTI</b>	Delavirdin	↑ Ritonavir	Chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp.
<b>Đối kháng HIV-1 CCR5</b>	Maraviroc	↑ Maraviroc	Thận trọng: Đọc kỹ thông tin chi tiết Maraviroc khi dùng phối hợp.
<b>Thuốc ức chế integrase</b>	Raltegravir	↓ Raltegravir	Tác động của ritonavir lên raltegravir ở liều > 100 mg, 2 lần/ngày chưa được đánh giá, nhưng nồng độ raltegravir bị giảm khi dùng phối hợp ritonavir.
<b>Các nhóm thuốc khác</b>			
<b>Thuốc đối kháng alpha<sub>1</sub> adreno receptor</b>	Alfuzosin	↑ Alfuzosin	Chống chỉ định phối hợp vì nguy cơ tụt huyết áp (xem mục Chống chỉ định).
<b>Thuốc giảm đau thắt ngực</b>	Ranolazin	↑ Ranolazin	Chống chỉ định phối hợp vì nguy cơ đe dọa tính mạng (xem mục Chống chỉ định).
<b>Thuốc giảm đau gây nghiện</b>	Tramadol	↑ thuốc giảm đau	Giảm liều các thuốc giảm đau.
	Propoxyphen Methadon	↓ Methadon	Tăng liều khi phối hợp.
	Fentanyl	↑ Fentanyl	Thận trọng: Theo dõi chặt chẽ vì nguy cơ ức chế hô hấp.
<b>Thuốc mê</b>	Meperidin	↓ Meperidin ↑ Normeperidin (chất chuyển hóa)	Không khuyến cáo tăng liều meperidin và phối hợp kéo dài do nguy cơ tăng nồng độ normeperidin có tác dụng giảm đau và kích thích thần kinh trung ương (co giật).
<b>Thuốc cai rượu</b>	Disulfiram		Dạng bào chế ritonavir có chứa ethanol có thể gây phản ứng giống disulfiram khi dùng phối hợp.
<b>Thuốc chống ung thư</b>	Abemaciclib Apalutamid Dasatinib Encorafenib Ibrutinib Ivosidenib Neratinib Venetoclax Vinblastin Vincristin	↑ Apalutamid ↓ Ritonavir	Chống chỉ định phối hợp apalutamid do làm mất tác dụng kháng virus và phát sinh chủng kháng ritonavir.
		↑ Encorafenib ↑ Ivosidenib ↓ Ritonavir	Tránh phối hợp encorafenib hoặc ivosidenib với ritonavir do nguy cơ phản ứng bất lợi nghiêm trọng như kéo dài khoảng QT. Chỉ sử dụng khi cần nhắc lợi ích - nguy cơ. Nếu cần phải phối hợp encorafenib cần hiệu chỉnh liều encorafenib và theo dõi chặt chẽ. Nếu cần phải phối hợp cần giảm liều ivosidenib đến 250 mg, 1 lần/ngày.
	↑ Ibrutinib ↑ Neratinib ↑ Venetoclax ↓ Nitonavir	Tránh phối hợp neratinib, venetoclax, ibrutinib với ritonavir.	
	↑ Vinblastin ↑ Vincristin ↓ Ritonavir	Tạm thời ngừng ritonavir trong phác đồ kháng virus nếu người bệnh phối hợp với vincristin, vinblastin có chảy máu hoặc có triệu chứng tiêu hóa.	
	↑ Nilotinib ↑ Dasatinib ↓ Ritonavir	Giảm liều hoặc chỉnh khoảng đưa liều của nilotinib và dasatinib nếu phối hợp với ritonavir. Đọc kỹ thông tin về liều của nilotinib và dasatinib trước khi kê đơn.	

<b>Thuốc chống đông</b>	Warfarin	↑↓ Warfarin	Theo dõi thường xuyên chỉ số INR khi phối hợp.
	Rivaroxaban	↑ Rivaroxaban	Tránh phối hợp do tăng nguy cơ chảy máu.
<b>Thuốc chống co giật</b>	Carbamazepin Clonazepam Ethosuximid	↑ Carbamazepin ↑ Clonazepam ↑ Ethosuximid	Giảm liều và theo dõi nồng độ các thuốc này khi phối hợp với ritonavir.
	Divalproex Lamotrigin Phenytoin	↓ Divalproex ↓ Lamotrigin ↓ Phenytoin	Tăng liều và theo dõi nồng độ các thuốc này khi phối hợp với ritonavir.
<b>Thuốc chống trầm cảm</b>	Nefazodon	↑ Nefazodon ↑ Fluoxetin ↑ Paroxetin ↑ Amitriptylin ↑ Nortriptylin	Giảm liều các thuốc này khi phối hợp với ritonavir.
	Ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRIs): Fluoxetin, Paroxetin		
	Amitriptylin Nortriptylin		
	Bupropion	↓ Bupropion ↓ Chất chuyển hóa hydroxy-bupropion	Theo dõi đáp ứng lâm sàng của bupropion.
	Desipramin	↑ Desipramin	Giảm liều và theo dõi nồng độ các thuốc này khi phối hợp với ritonavir.
	Trazodon	↑ Trazodon	Dùng liều trazodon thấp và theo dõi các biến cố bất lợi: buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp, choáng ngất.
<b>Thuốc chống nôn</b>	Dronabinol	↑ Dronabinol	Giảm liều dronabinol khi phối hợp với ritonavir.
<b>Thuốc chống nấm</b>	Ketoconazol	↑ Ketoconazol	Không dùng ketoconazol hoặc itraconazol liều cao > 200 mg/ngày.
	Itraconazol	↑ Itraconazol	
	Voriconazol	↓ Voriconazol	Chống chỉ định phối hợp. Chỉ phối hợp khi cân nhắc lợi ích - nguy cơ.
<b>Thuốc điều trị Gout</b>	Colchicin	↑ Colchicin	Chống chỉ định ở người bệnh suy thận và/hoặc suy gan do nguy cơ phản ứng bất lợi nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng.
<b>Kháng sinh</b>	Clarithromycin	↑ Clarithromycin	Điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận, giảm liều đến 50% nếu $Cl_{cr}$ 30 - 60 ml/phút, đến 75% nếu $Cl_{cr}$ < 30 ml/phút.
<b>Thuốc chống lao</b>	Bedaquilin	↑ Bedaquilin	Chỉ phối hợp khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ.
	Rifabutin	↑ Rifabutin và chất chuyển hóa rifabutin	Giảm liều rifabutin bằng 3/4 liều thông thường.
	Rifampin	↓ Ritonavir	Có thể làm mất tác dụng với virus của ritonavir, nên thay thế bằng thuốc chống lao khác như rifabutin.
<b>Thuốc diệt ký sinh trùng</b>	Atovaquon	↓ Atovaquon	Chưa rõ ảnh hưởng lâm sàng nhưng cần tăng liều atovaquon.
	Quinin	↑ Quinin	Giảm liều quinin khi phối hợp.
<b>Thuốc chống loạn thần</b>	Lurasidon Pimozid	↑ Lurasidon ↑ Pimozid	Chống chỉ định phối hợp vì nguy cơ phản ứng bất lợi nghiêm trọng/ đe dọa tính mạng.
	Perphenazin Risperidon Thioridazin	↑ Perphenazin ↑ Risperidon ↑ Thioridazin	Cần giảm liều các thuốc này khi phối hợp với ritonavir.
	Quetiapin	↑ Quetiapin	Tránh phối hợp ritonavir nếu người bệnh đang dùng quetiapin, nếu cần phải phối hợp thì giảm liều quetiapin xuống 1/6 và theo dõi chặt chẽ. Nếu người bệnh đang dùng ritonavir cần dùng quetiapin phải dùng từ liều thấp tăng dần.
<b>Thuốc chẹn beta receptor</b>	Metoprolol Timolol	↑ Metoprolol ↑ Timolol	Thận trọng khi phối hợp và cần giảm liều metoprolol, timolol khi phối hợp.
<b>Thuốc giãn phế quản</b>	Theophyllin	↓ Theophyllin	Tăng liều và theo dõi nồng độ theophyllin nếu phối hợp.
	Salmeterol	↑ Salmeterol	Không khuyến cáo phối hợp vì tăng nguy cơ biến cố tim mạch (QT kéo dài, đánh trống ngực, nhịp nhanh xoang).

<b>Thuốc chẹn kênh calci</b>	Diltiazem Nifedipin Verapamil	↑ Diltiazem ↑ Nifedipin ↑ Verapamil	Thận trọng khi phối hợp và cần giảm liều các thuốc chẹn calci khi phối hợp.
<b>Digoxin</b>	Digoxin	↑ Digoxin	Thận trọng và theo dõi nồng độ digoxin nếu phối hợp.
<b>Thuốc đối kháng receptor Endothelin</b>	Bosentan	↑ Bosentan	Người bệnh đang điều trị ritonavir từ 10 ngày trở lên: Bắt đầu bosentan 62,5 mg/ngày hoặc trên cơ sở dung nạp của người bệnh. Người bệnh đang dùng bosentan: Cần ngừng bosentan ít nhất 36 giờ trước khi dùng ritonavir và sau 10 ngày sẽ dùng lại bosentan.
<b>Thuốc đối kháng GnRH receptor</b>	Elagolix	↑ Elagolix ↓ Ritonavir	Không dùng elagolix 200 mg, 2 lần/ngày phối hợp ritonavir quá 1 tháng do nguy cơ loãng xương và tăng transaminase. Elagolix 150 mg/ngày phối hợp ritonavir không quá 6 tháng.
<b>Dẫn chất Ergot</b>	Dihydroergotamin Ergotamin Methylelgonovin	↑ Dihydroergotamin ↑ Ergotamin ↑ Methylelgonovin	Chống chỉ định phối hợp do nguy cơ độc tính cấp của Ergot gây co mạch và thiếu máu ngoại vi và các mô, kể cả thần kinh trung ương.
<b>Thuốc điều hòa nhu động ruột</b>	Cisaprid	↑ Cisaprid	Chống chỉ định phối hợp do nguy cơ loạn nhịp tim.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Dữ liệu về ngộ độc cấp ritonavir còn hạn chế. Chế phẩm dung dịch uống ritonavir có chứa ethanol 43% và propylen glycol 27%, do đó trẻ nhỏ có thể bị ngộ độc rượu và tử vong. Các triệu chứng ngộ độc là các dấu hiệu nặng của ADR. Quá liều ở động vật (chuột nhắt và chuột cống) có thể gây giảm hoạt động, thất điều, khó thở, run tay chân.

**Xử trí:** Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Để điều trị ngộ độc cấp cần điều trị triệu chứng và theo dõi chặt người bệnh: Gây nôn hoặc rửa dạ dày, sau đó có thể dùng than hoạt để ngăn ngừa hấp thu thuốc vẫn còn trong đường tiêu hóa. Lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc không có tác dụng loại bỏ ritonavir. Nếu quá liều ritonavir dạng dung dịch uống có thể loại bỏ ethanol và propylen glycol bằng lọc máu.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**RITUXIMAB**

**Tên chung quốc tế:** Rituximab.

**Mã ATC:** L01XC02.

**Loại thuốc:** Kháng thể đơn dòng chống ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền tĩnh mạch 10 mg/ml, lọ 10 ml và 50 ml.

**Dược lực học**

Rituximab là kháng thể đơn dòng, gắn đặc hiệu vào kháng nguyên xuyên màng CD<sub>20</sub> trên bề mặt tế bào tiền lympho B (pre-B) và lympho B trưởng thành. Kháng nguyên CD<sub>20</sub> biểu hiện ở trên 95% của tất cả các tế bào B u lympho không Hodgkin nhưng lại không có trong các tế bào gốc tạo máu, giai đoạn tiền lympho B bình thường và các mô bình thường khác.

Khi rituximab gắn với kháng nguyên CD<sub>20</sub> trên các tế bào u lympho B sẽ kích hoạt các phản ứng miễn dịch gián tiếp để tiêu tế bào B. Cơ chế tiêu diệt tế bào chưa hoàn toàn rõ, có thể bao gồm độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) và gây cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis).

Sự tiêu tế bào B trong máu tuần hoàn kéo dài 6 - 9 tháng ở 83% bệnh nhân dùng rituximab để điều trị u lympho không Hodgkin.

Kháng nguyên CD<sub>20</sub> không rời khỏi bề mặt tế bào, không bị tiêu thụ sau khi liên kết với rituximab. Khoảng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị rituximab, sự phục hồi tế bào B bắt đầu và số lượng tế bào B trở lại bình thường sau 12 tháng kể từ khi kết thúc điều trị.

Trong thử nghiệm *in vitro*, rituximab làm một số tế bào ung thư dòng lympho kháng thuốc tăng nhạy cảm với một số thuốc độc tế bào, trong đó có doxorubicin.

Rituximab phá hủy các lympho B và do đó được sử dụng để điều trị những bệnh có quá nhiều lympho B hoặc lympho B hoạt động quá mạnh hoặc bị rối loạn vận động. Các bệnh này gồm nhiều loại u lympho, bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, thái ghép và một số bệnh tự miễn trong đó có bệnh viêm khớp dạng thấp. Ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, thời gian giảm tế bào B ngoại biên khác nhau. Đa số bệnh nhân được điều trị thêm trước khi phục hồi đủ số lượng tế bào B.

**Dược động học**

Dược động học sau truyền tĩnh mạch của rituximab khi dùng một mình tương tự như khi được dùng phối hợp với cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon. Nồng độ đỉnh trung bình của thuốc trong huyết tương tăng nếu truyền nhiều lần kế tiếp; tuy nhiên có sự khác biệt đáng kể theo cá thể. Nồng độ huyết tương không có tương quan với sự xuất hiện u và với số lượng lympho B lưu thông. Thể tích phân bố khoảng 3,1 lít trong viêm khớp dạng thấp. Thuốc tập trung ở các tế bào lympho trong tủy ức, trong tủy trắng của lách, ở phần lớn các lympho B trong máu ngoại vi và trong các hạch bạch huyết. Nửa đời thải trừ trung bình là khoảng 22 ngày (6 - 52 ngày). Tốc độ thanh thải tăng ở người có nhiều tế bào CD19 hoặc có nhiều khối u lớn trước khi điều trị. Tuổi, giới và cân nặng không ảnh hưởng lên dược động học của rituximab. Rituximab gắn vào lympho B và vẫn được phát hiện 3 - 6 tháng sau khi đã ngừng thuốc.

**Chỉ định**

U lympho không Hodgkin dòng B CD<sub>20</sub> dương tính.

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Viêm khớp dạng thấp.

U hạt kèm viêm đa mạch (u hạt Wegener) và viêm đa vi mạch (microscopic polyangiitis - MPA).

**Chống chỉ định**

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với rituximab. Nhiễm trùng nặng tiến triển. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng. Suy tim nặng (độ IV theo phân loại Hiệp hội tim mạch New York) hoặc bệnh tim