







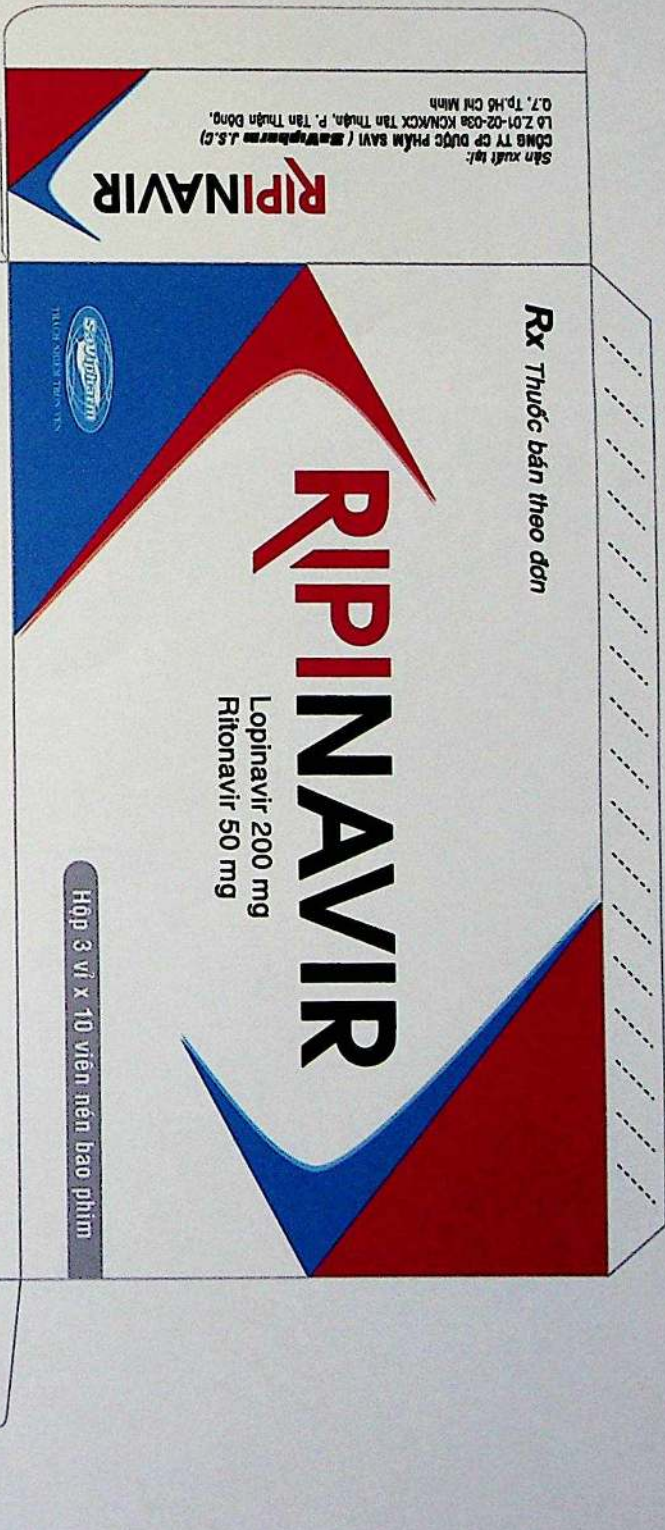
TEL: (08) 37700142 - 143 - 144

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SÁVI (SaviPharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, TP.HCM  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN DẪNG KỶ

RIPINAVIR  
(hộp 3 vỉ)

Mẫu hộp



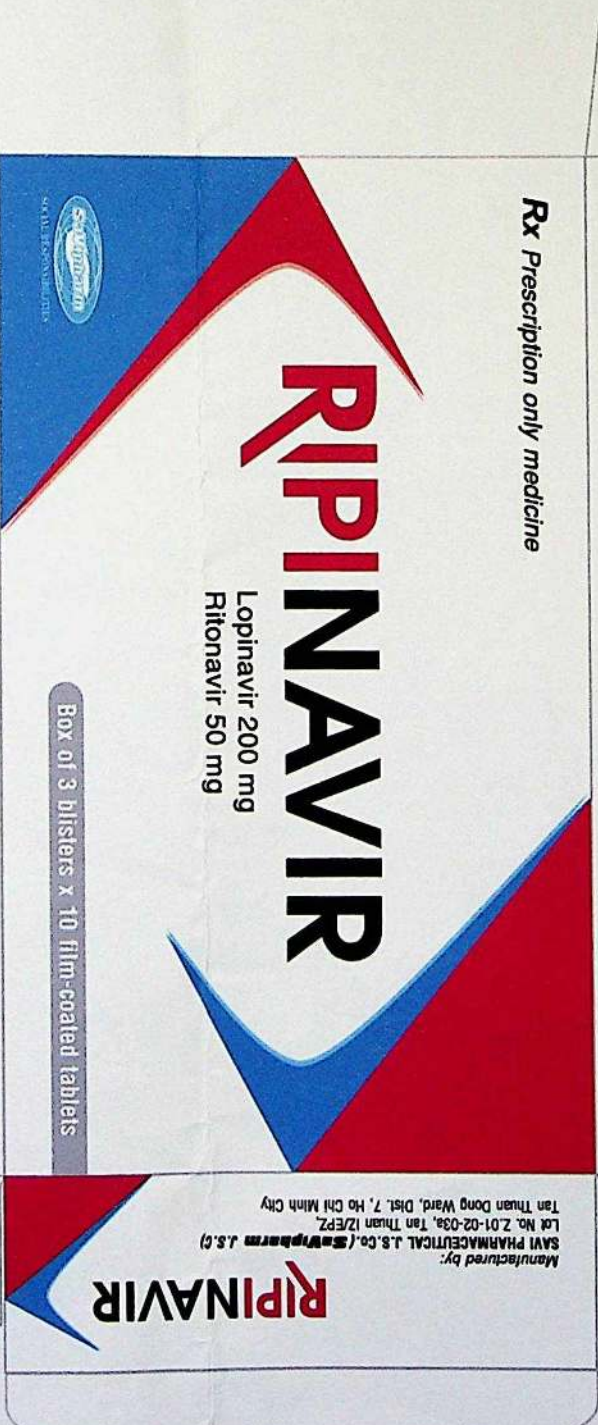
**Thành phần :** Mỗi viên chứa :  
 Lopinavir ..... 200 mg  
 Ritonavir ..... 50 mg  
 Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

**Đào tạo :** Nội khoa,  
 nhiệt độ không quá 30°C,  
 Tránh ánh sáng.

**Tiêu chuẩn :** TCCS  
 SĐK / Reg. No. :  
 Số lô SX / Batch No. :  
 Ngày SX / Mfg. Date :  
 Hạn dùng / Exp. Date :

Để xa tầm tay của trẻ em  
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng  
 Trước khi dùng

**Rx Prescription only medicine**



Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

**COMPOSITION :** Each tablet contains :  
 Lopinavir ..... 200 mg  
 Ritonavir ..... 50 mg  
 Excipients q.s. for ..... 1 tablet

**STORAGE :** Keep in a dry place,  
 do not store above 30°C,  
 Protect from light

**RIPINAVIR**  


KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
 READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE  
 SPECIFICATION : Manufacturer's

Mẫu nhãn vỉ



Số lô SX : ' HD :

TP. Hồ Chí Minh, ngày 22 tháng 04, năm 2014  
 KT. Tổng Giám Đốc  
 Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



PHẠM VĂN HỮU MINH





TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (Savipharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM

ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## RIPINAVIR

(chai 60 viên)

### Mẫu hộp

**RIPINAVIR**

Thành phần : Mỗi viên chứa :

Lopinavir ..... 200 mg  
Ritonavir ..... 50 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

Chỉ định - Chống chỉ định - Liều lượng - Cách dùng - Thận trọng - Tác dụng phụ :  
*Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.*

**BẢO QUẢN :** Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Để xa tầm tay của trẻ em

Tiêu chuẩn : TCCS

SDX / Reg. No.:

Sản xuất tại  
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA  
(Savipharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,  
P. Tân Thuận Đông, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

**RIPINAVIR**

Lopinavir 200 mg  
Ritonavir 50 mg

Rx Thuốc bán theo đơn

**RIPINAVIR**

Lopinavir 200 mg  
Ritonavir 50 mg

chai  
**60**  
viên nén  
bao phim

**RIPINAVIR**

COMPOSITION : Each tablet contains :  
Lopinavir ..... 200 mg  
Ritonavir ..... 50 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 tablet

INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS -  
DOSAGE - ADMINISTRATION -  
PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS :  
*See enclosed leaflet.*

STORAGE : Keep in a dry place, do not  
store above 30°C. Protect from light.

Read carefully the leaflet before use  
Keep out of reach of children

SPECIFICATION : Manufacturer's

Manufactured by  
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co  
(Savipharm J.S.C)  
Lot No. Z.01-02-03a Tân Thuận JZ.EP2  
Tân Thuận Đông Ward, Dist. 7, Ho Chi Minh City

**RIPINAVIR**

Lopinavir 200 mg  
Ritonavir 50 mg

Rx Prescription  
only medicine

**RIPINAVIR**

Lopinavir 200 mg  
Ritonavir 50 mg

bottle of  
**60**  
film-coated  
tablets

Số lô SX / Batch No. :  
Ngày SX / Mfg. Date :  
Hạn dùng / Exp. Date :



### Mẫu nhãn trên chai

Rx Thuốc bán theo đơn

Chai 60 viên nén bao phim

**RIPINAVIR**

Lopinavir 200 mg  
Ritonavir 50 mg



Thành phần : Mỗi viên chứa :

Lopinavir ..... 200 mg  
Ritonavir ..... 50 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

Chỉ định - Chống chỉ định -  
Liều lượng - Cách dùng - Thận trọng -  
Tác dụng phụ : *Xin đọc tờ hướng dẫn  
sử dụng thuốc*

**BẢO QUẢN :** Nơi khô, nhiệt độ  
không quá 30°C. Tránh ánh sáng.  
*Để xa tầm tay của trẻ em - Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

Sản xuất tại  
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA  
(Savipharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,  
P. Tân Thuận Đông,  
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tiêu chuẩn : TCCS  
SDX :

Số lô SX, Ngày SX,  
Hạn dùng :  
*Xem dưới đáy chai.*

TP. Hồ Chí Minh, ngày 12 tháng 12 năm 2014

0303923536

Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)

*Chữ ký*

**CÔNG TY  
CỔ PHẦN  
DƯỢC PHẨM  
SAVI**

QUẬN 7 - TP. HỒ CHÍ MINH

*Chữ ký*

TS. NGUYỄN HỮU MINH



## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx-Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim **Ripinavir**

### THÀNH PHẦN

- Lopinavir..... 200 mg
- Ritonavir ..... 50 mg
- Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

(Copovidon, colloidal silicon dioxyd, natri stearyl fumarat, polysorbat 80, hypromellose 606, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, ferric oxide yellow).

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim

### DƯỢC LỰC HỌC

#### Cơ chế tác dụng

Lopinavir, là một chất ức chế protease HIV-1, có tác dụng ngăn chặn sự phân tách polyprotein Gag-Pol, kết quả làm các phân tử virus không thể trưởng thành nên không gây lây nhiễm.

#### Hoạt tính kháng virus

Hoạt tính kháng virus của lopinavir chống lại chủng HIV của phòng thí nghiệm và chủng HIV-1 phân lập từ lâm sàng đã được đánh giá trên các dòng tế bào nguyên bào lympho bị nhiễm cấp và tế bào lympho máu ngoại vi, tương ứng. Trong trường hợp không có huyết thanh của người, giá trị nồng độ hiệu quả trung bình 50% ( $EC_{50}$ ) của lopinavir đối với năm chủng khác nhau của HIV-1 kiểu phụ B trong phòng thí nghiệm dao động khoảng 10 – 27nM (0,006-0,017  $\mu\text{g/ml}$ , 1  $\mu\text{g/ml}$ =1,6 mM) và khoảng dao động 4 – 11nM ( 0,003-0,007  $\mu\text{g/ml}$  ) đối với một số HIV-1 kiểu phụ B phân lập từ lâm sàng (n=6). Với sự hiện diện của huyết thanh người, giá trị trung bình của  $EC_{50}$  của lopinavir chống lại năm chủng HIV-1 phòng thí nghiệm kể trên dao động khoảng 65– 289nM (0,04 – 0,18 $\mu\text{g/ml}$ ), biểu thị cho sự suy giảm 7 – 11 lần.

Nghiên cứu hoạt tính kết hợp chống virus với lopinavir trong nuôi cấy tế bào đã chứng minh tác động hỗ trợ đối kháng của nelfinavir và tác động hiệp đồng đối kháng của các chất amprenavir, atazanavir, indinavir, saquinavir và tipranavir. Các giá trị  $EC_{50}$  của lopinavir chống lại ba chủng HIV-2 khác nhau dao động trong khoảng 12 – 180 nM (0,008 – 113  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### Đề kháng

Chủng HIV-1 cô lập bị giảm nhạy cảm với lopinavir đã được chọn trong nuôi cấy tế bào. Sự hiện diện của ritonavir không ảnh hưởng đến việc lựa chọn các virus đề kháng lopinavir trong nuôi cấy tế bào. Việc lựa chọn đề kháng của kết hợp liều cố định lopinavir+ritonavi (gọi tắt là kết hợp “L+R”) ở bệnh nhân chưa từng điều trị ARV chưa được đặc trưng hóa.

Trong nghiên cứu trên 653 bệnh nhân chưa được điều trị ARV (Nghiên Cứu No.863), phân tích virus phân lập từ huyết tương của mỗi bệnh nhân điều trị có RNA HIV-1 huyết tương > 400 bản sao/mL ở tuần thứ 24, 32, 40 và/hoặc 48. Không thấy có bằng chứng của sự đề kháng quan sát được trong 37 bệnh nhân có thể đánh giá được khi nhận kết hợp “L+R” (0%). Bằng chứng về đề kháng kiểu gen với nelfinavir, được định nghĩa như là sự hiện diện của acid amin D30N và/hoặc thay thế L90M trong protease HIV-1, được quan sát thấy ở 25/76 (33%) bệnh nhân có thể đánh giá được khi nhận nelfinavir. Việc lựa chọn đề kháng kết hợp “L+R” trong điều trị kháng virus ở bệnh nhân chưa qua điều trị (Nghiên cứu No.940) biểu thị sự phù hợp với các bệnh nhân người lớn (Nghiên cứu No.863).

Đề kháng kết hợp “L+R” đã được ghi nhận xuất hiện ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế protease khác trước khi điều trị kết hợp “L+R”. Trong các nghiên cứu trên 227 bệnh nhân chưa từng điều trị ARV và đã sử dụng chất ức chế protease, các phân lập từ 4 trong 23 bệnh nhân với định lượng RNA (> 400 bản sao/mL) của virus sau khi điều trị với kết hợp “L+R” trong 12 – 100 tuần hiển thị sự giảm đáng kể độ nhạy cảm với lopinavir so với đường



17/12



nền cơ sở tương ứng của phân lập virus. Ba trong số những bệnh nhân này trước đó đã được điều trị với một chất ức chế protease duy nhất (indinavir, nelfinavir hoặc saquinavir) và một bệnh nhân đã được điều trị với nhiều thuốc ức chế protease (indinavir, ritonavir và saquinavir). Tất cả bốn trong số những bệnh nhân này đã có ít nhất 4 thay thế acid amin liên quan đến đề kháng chất ức chế protease ngay lập tức trước khi điều trị kết hợp "L+R". Sau khi phục hồi, phân lập từ các bệnh nhân đã bổ sung tất cả thay thế, một số trong đó được công nhận có liên quan đến sức đề kháng chất ức chế protease. Tuy nhiên, không có đủ dữ liệu tại thời điểm hiện nay để xác định mô hình thay thế đề kháng có liên quan đến lopinavir từ các phân lập của bệnh nhân điều trị kết hợp "L+R". Đánh giá các mô hình này đang được nghiên cứu.

#### **Kháng chéo - Nghiên cứu tiền lâm sàng**

Mức độ kháng chéo khác nhau đã được quan sát thấy trong thuốc ức chế protease HIV-1. Có ít thông tin về kháng chéo của virus phát triển gây giảm nhạy cảm với lopinavir trong khi điều trị kết hợp "L+R". Hoạt tính đề kháng virus trong nuôi cấy tế bào của lopinavir chống lại phân lập lâm sàng từ bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng thuốc ức chế protease duy nhất đã được xác định. Phân lập hiển thị mức giảm nhạy cảm > 4 lần với nelfinavir (n=13) và saquinavir (n=4), hiển thị mức giảm nhạy cảm < 4 lần với lopinavir. Các phân lập có mức giảm nhạy cảm > 4 lần với indinavir (n=16) và ritonavir (n=3) đã hiển thị mức giảm nhạy cảm trung bình là 5,7 và 8,3 lần với lopinavir, tương ứng.

Phân lập từ bệnh nhân trước đó được điều trị bằng hai hoặc nhiều thuốc ức chế protease cho thấy mức giảm nhiều hơn về nhạy cảm với lopinavir, như mô tả dưới đây.

#### **Các nghiên cứu lâm sàng - Hoạt tính kháng virus của kết hợp "L+R" ở bệnh nhân đã dùng liệu pháp ức chế protease**

Sự liên quan lâm sàng của giảm nhạy cảm trong nuôi cấy tế bào với lopinavir đã được kiểm tra bằng cách đánh giá đáp ứng virus trong điều trị ở những bệnh nhân đã qua điều trị kết hợp "L+R", có liên quan đến kiểu gen virus cơ bản trong ba nghiên cứu và kiểu hình virus cơ bản trong một nghiên cứu.

Virus đáp ứng với kết hợp "L+R" đã được chứng minh là bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của ba hoặc nhiều hơn những thay thế amino acid của protease ở mức cơ bản: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T và I84V.

Virus đáp ứng điều trị kết hợp "L+R" liên quan đến tính nhạy cảm kiểu hình với lopinavir ở mức cơ bản được khảo sát trong Nghiên Cứu No.957. Trong nghiên cứu này 56 bệnh nhân chưa từng nhận NNRTI (Chất ức chế enzyme phiên mã ngược không nucleoside) có RNA HIV-1 > 1.000 bản sao/mL mặc dù được điều trị trước đó với ít nhất hai thuốc ức chế protease được lựa chọn từ indinavir, nelfinavir, ritonavir và saquinavir và được chọn ngẫu nhiên để nhận một trong hai liệu pháp kết hợp "L+R" cùng với efavirenz và chất ức chế sao chép ngược nucleoside (NRTI). Các giá trị EC<sub>50</sub> của lopinavir chống lại 56 chủng virus phân lập cơ bản dao động từ 0,5 đến 96 lần so với các chủng hoang dã. Năm mươi lăm phần trăm (31/56) các phân lập hiển thị mức giảm nhạy cảm > 4 lần so với lopinavir.

Có 31 chủng phân lập này đã giảm nhạy cảm trung bình với lopinavir khoảng 18 lần.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

##### ***Viên kết hợp "L+R"***

Thông qua các nghiên cứu, việc uống liều kết hợp "L+R" 400/100 mg hai lần mỗi ngày sẽ cho nồng độ lopinavir huyết tương ở trạng thái ổn định cao hơn 15 - 20 lần so với ritonavir ở bệnh nhân bị nhiễm bệnh HIV-1. Nồng độ huyết tương của ritonavir ít hơn 7% so với những người dùng liều ritonavir 600 mg hai lần mỗi ngày. Các liều EC<sub>50</sub> kháng virus *in vitro* của lopinavir thấp hơn khoảng 10 lần so với ritonavir. Do đó, tác động kháng virus của kết hợp "L+R" là do lopinavir.



Kết hợp “L+R” được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1.

Cần xem xét những điểm sau đây khi bắt đầu điều trị với kết hợp “L+R” :

- Việc sử dụng các thuốc có hoạt tính khác cùng với kết hợp “L+R” sẽ cho khả năng đáp ứng điều trị lớn hơn.
- Các thử nghiệm kiểu gen hoặc kiểu hình và/hoặc quá trình điều trị trước đó sẽ hướng dẫn cách sử dụng kết hợp “L+R”. Số lần acid amin thay thế do đề kháng liên quan cơ bản đến lopinavir có ảnh hưởng đến đáp ứng virus của kết hợp “L+R”.
- Liều một lần hàng ngày của kết hợp “L+R” không được khuyến cáo cho bất kỳ bệnh nhi.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

*Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ*

*Cách dùng:*

Dùng đường uống.

Viên kết hợp “L+R” có thể được dùng có hoặc không có thức ăn. Viên phải được nuốt trọn, không nhai, cắn hoặc bị nghiền nát. Nên uống thuốc vào thời điểm do bác sĩ quy định hàng ngày.

Liều phải do thầy thuốc điều chỉnh cho phù hợp từng trường hợp, vì hiệu quả và dung nạp thay đổi tùy từng người bệnh.

*Liều lượng:*

### - Bệnh nhân người lớn

\* Viên Ripinavir: Uống 2 viên/lần; hai lần mỗi ngày.

\* Viên Ripinavir: Uống 4 viên/lần; một lần mỗi ngày cho bệnh nhân có ít hơn ba lần thay thế acid amin do đề kháng liên quan đến lopinavir.

Chế độ uống viên Ripinavir một lần mỗi ngày không được khuyến cáo cho bệnh nhân người lớn đã có ba lần hoặc nhiều hơn thay thế acid amin do đề kháng có liên quan đến lopinavir như: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/ S/T và I84V.

Chế độ viên Ripinavir một lần mỗi ngày không nên dùng kết hợp với carbamazepine, phenobarbital hoặc phenytoin.

### - Điều trị đồng thời với Efavirenz, Nevirapine, Amprenavir hoặc Nelfinavir

Viên Ripinavir không nên dùng như chế độ uống một lần mỗi ngày kết hợp với efavirenz, nevirapine, amprenavir hoặc nelfinavir.

Sự tăng liều được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân sử dụng kết hợp “L+R”.

Liều đề nghị cho kết hợp “L+R” là 500/125mg (uống hai viên 200/50 mg và một viên 100/25 mg) dùng hai lần mỗi ngày khi kết hợp với efavirenz, nevirapine, amprenavir hoặc nelfinavir.

### - Sử dụng cho bệnh nhi

Viên Ripinavir không phù hợp để sử dụng cho bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi. Bác sĩ kê đơn phải tính toán liều lượng kết hợp “L+R” thích hợp cho mỗi cá nhân bệnh nhi dựa trên thể trọng cơ thể (kg) hoặc diện tích bề mặt cơ thể (BSA, m<sup>2</sup>) để tránh không đủ liều hoặc vượt quá liều khuyến cáo.

Diện tích bề mặt cơ thể (BSA) có thể được tính như sau:

$$BSA(m^2) = \sqrt{\{[cao (cm) \times cân nặng (kg)]/3600\}}$$

Liều kết hợp “L+R” có thể được tính toán dựa trên thể trọng cơ thể hoặc BSA :

Dựa trên thể trọng:

Thể trọng bệnh nhân (kg) × liều lopinavir quy định (mg/kg) = liều lopinavir sử dụng (mg)

Dựa trên BSA :

BSA (m<sup>2</sup>) bệnh nhân × liều lopinavir quy định (theo mg/m<sup>2</sup>) = liều lopinavir sử dụng (mg)

### - Liều khuyến cáo khi sử dụng viên Ripinavir

(trường hợp không dùng đồng thời với efavirenz, nevirapine, amprenavir hoặc nelfinavir)



### Hấp thụ

Trong một nghiên cứu dược động học trên đối tượng HIV-1 dương tính (n=19), khi dùng đa liều kết hợp "L+R" 400 /100 mg hai lần mỗi ngày cùng với thức ăn trong 3 tuần đã tạo ra nồng độ đỉnh huyết tương trung bình lopinavir (C<sub>max</sub> ± SD) là 9,8 ± 3,7 µg/ml, xảy ra khoảng 4 giờ sau khi uống. Các nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định trước liều buổi sáng là 7,1 ± 2,9 µg/ml và nồng độ tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc là 5,5 ± 2,7 µg/ml. AUC của lopinavir trong khoảng thời gian trung bình sau 12 giờ dùng thuốc là 92,6 ± 36,7 µg • giờ / ml. Sinh khả dụng tuyệt đối của lopinavir dùng chung với ritonavir ở người chưa được xác định. Ở điều kiện ăn no (500 kcal, 25% từ chất béo), nồng độ lopinavir tương tự như nhau sau khi dùng viên nang có cùng công thức với dung dịch uống của kết hợp "L+R". Khi dùng thuốc trong điều kiện đói, cả AUC và C<sub>max</sub> trung bình của lopinavir trong dung dịch uống thấp hơn 22% so với viên nang kết hợp "L+R". Nồng độ huyết tương của lopinavir và ritonavir sau khi uống hai viên nén kết hợp "L+R" 200/50 mg tương tự như khi uống ba viên nang của kết hợp "L+R" 133,3/ 33,3mg trong cùng điều kiện ăn no ít làm biến đổi dược động học.

#### *Ảnh hưởng của thực phẩm trên hấp thụ đường uống trên viên nén kết hợp "L+R"*

Giá trị C<sub>max</sub> và AUC quan sát được cho thấy không có sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng sau khi uống viên kết hợp "L+R" trong điều kiện đã ăn so với điều kiện đói. Liên quan đến thức ăn, viên nén kết hợp "L+R" khi dùng cùng với bữa ăn chứa chất béo vừa phải (500-682 Kcal, 23 đến 25% calo từ chất béo) đã tăng mức AUC và C<sub>max</sub> của lopinavir 26,9% và 17,6% tương ứng. Nhưng với bữa ăn chứa nhiều chất béo (872 Kcal, 56% từ chất béo) đã tăng AUC của lopinavir 18,9% nhưng không tăng C<sub>max</sub>. Do đó, viên nén kết hợp "L+R" có thể được dùng có hoặc không có thức ăn.

### Phân bố

Ở trạng thái ổn định, lopinavir gắn kết với protein huyết tương khoảng 98-99%. Lopinavir liên kết với cả hai chất alpha-1-acid glycoprotein (AAG) và albumin, tuy nhiên, nó có ái lực cao với AAG. Ở trạng thái ổn định, lopinavir gắn với protein có giá trị không thay đổi trong phạm vi nồng độ quan sát được sau khi uống viên kết hợp "L+R" liều 400/100 mg hai lần mỗi ngày và tương tự nhau giữa bệnh nhân dương tính HIV-1 và người tình nguyện khỏe mạnh.

### Chuyển hóa

Trong các thử nghiệm *in vitro* trên vi thể gan người (microsomes) đã chỉ ra rằng lopinavir chủ yếu được chuyển hóa theo đường oxy hóa. Lopinavir được chuyển hóa bởi hệ men cytochrome P450 ở gan, gần như độc quyền của isozyme CYP3A. Ritonavir là một chất ức chế CYP3A mạnh nên đã ức chế chuyển hóa của lopinavir; do đó làm tăng nồng độ trong huyết tương của lopinavir. Một nghiên cứu trên <sup>14</sup>C-lopinavir ở người cho thấy có 89% tổng số phóng xạ trong huyết tương sau khi uống liều kết hợp "L+R" duy nhất 400/100 mg là từ thuốc gốc (chưa bị chuyển hóa). Có ít nhất 13 chất chuyển hóa oxy hóa của lopinavir đã được xác định ở người. Ritonavir được chứng minh là chất gây cảm ứng men chuyển hóa, dẫn đến kích thích sự trao đổi chất riêng. Nồng độ lopinavir trước liều giảm với thời gian khi dùng đa liều và đạt ổn định sau khoảng 10 đến 16 ngày.

### Trải trừ

Sau một liều kết hợp 400/100 mg của <sup>14</sup>C-lopinavir/ritonavir, có khoảng 10,4 ± 2,3% và 82,6 ± 2,5% số liều của <sup>14</sup>C-lopinavir có thể được thu hồi từ nước tiểu và phân tương ứng, sau 8 ngày. Lopinavir ở dạng không thay đổi chiếm khoảng 2,2 và 19,8% liều dùng trong nước tiểu và phân, tương ứng. Sau nhiều lần dùng thuốc, có ít hơn 3% liều lopinavir được bài tiết không thay đổi vào nước tiểu.

Độ thanh thải biểu kiến của lopinavir là 5,98 ± 5,75 L/giờ (trung bình ± SD, n = 19).

### CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Viên nén bao phim Ripinavir là viên bao phim kết hợp liều cố định gồm 200 mg lopinavir + 50 mg ritonavir (được gọi tắt là kết hợp "L+R") trong một viên.

*Handwritten signature*



- Chống chỉ định dùng đồng thời kết hợp “L+R” với các thuốc chuyển hóa phụ thuộc nhiều vào men CYP3A do giảm độ thanh thải và gây tăng cao nồng độ có liên quan đến các phản ứng phụ nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng.

- Chống chỉ định dùng đồng thời kết hợp “L+R” với các thuốc cảm ứng mạnh men CYP3A do có thể gây ra sự sụt giảm đáng kể nồng độ lopinavir huyết tương có liên quan tới khả năng mất đáp ứng virus và có thể tạo đề kháng và kháng chéo.

Những loại thuốc kể trên này được liệt kê trong Bảng 3.

<b>Bảng 3. Các thuốc được chống chỉ định dùng chung với kết hợp “L+R”</b>		
<b>Nhóm dược lý</b>	<b>Thuốc trong nhóm chống chỉ định dùng chung</b>	<b>Các ghi nhận về lâm sàng</b>
Ức chế thụ thể alfa-1	Alfuzosin	Khả năng tăng nồng độ alfuzosin có thể dẫn đến tăng huyết áp
Kháng nấm	Rifampin	Có thể dẫn đến mất đáp ứng virus và tạo ra đề kháng với kết hợp “L+R” hoặc với các chất thuộc nhóm chất ức chế protease hoặc với các thuốc kháng retrovirus dùng đồng thời khác.
Dẫn xuất nấm cựa gà (Ergot)	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Tiềm ẩn độc tính cấp tính của ergot được đặc trưng bởi co thắt mạch ngoại vi và thiếu máu cục bộ ở các chi và các mô khác.
Thuốc tăng vận động dạ dày	Cisapride	Tiềm ẩn các rối loạn nhịp tim.
Chế phẩm từ thực vật	Cây ban/nọc sởi (hypericum perforatum)	Có thể dẫn đến mất đáp ứng virus và tạo đề kháng với kết hợp “L+R” hoặc với các chất thuộc nhóm chất ức chế protease.
Chất ức chế HMG-CoA Reductase	Lovastatin, simvastatin	Tiềm ẩn các bệnh cơ bao gồm cả tiêu cơ vân.
Chất ức chế men PDE5	Sildenafil khi được sử dụng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi	Liều an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập khi được sử dụng với kết hợp “L+R”. Có tiềm năng gia tăng các tác dụng phụ liên quan đến sildenafil, bao gồm cả thị giác bất thường, hạ huyết áp, cương cứng kéo dài và ngất
Thuốc an thần	Pimozide	Tiềm ẩn các rối loạn nhịp tim.
Giảm đau/Gây ngủ	Triazolam; midazolam (dường uống)	Kéo dài hoặc tăng an thần hoặc suy hô hấp
Thuốc chống huyết khối	Rivaroxaban	Làm tăng đáng kể nồng độ huyết tương của rivaroxaban và dẫn đến nguy cơ xuất huyết nặng.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG**

#### **- Tương tác thuốc do ức chế men CYP3A**

Kết hợp “L+R” là chất ức chế men CYP3A. Điều trị ban đầu với kết hợp “L+R” cho bệnh nhân đang điều trị các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A hoặc bắt đầu dùng thuốc chuyển hóa bởi CYP3A cho bệnh nhân đã dùng liều duy trì của kết hợp “L+R” có thể dẫn đến tăng nồng độ huyết tương của thuốc dùng đồng thời. Nồng độ huyết tương cao của các thuốc dùng đồng thời



**Bảng 1 - Khuyến cáo định chuẩn liều cho bệnh nhi từ 6 tháng đến 18 tuổi dựa trên thể trọng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể cho viên kết hợp "L+R",**

Thể trọng (kg)	Diện tích cơ thể (m <sup>2</sup> )*	Liều khuyến cáo cho viên Ripinavir. Uống ngày 1 lần
15 to 25	≥0.6 to < 0.9	1 viên
>25 to 35	≥0.9 to < 1.4	1 ½ viên (không phù hợp, chuyển sang hàm lượng khác)
>35	≥1.4	2 viên

\* Dung dịch uống kết hợp lopinavir+ritonavir phù hợp cho bệnh nhi có diện tích cơ thể dưới 0,6 m<sup>2</sup> hoặc những người không thể nuốt trọn một viên thuốc.

**- Liều khuyến cáo khi sử dụng viên Ripinavir**

(trường hợp dùng đồng thời với efavirenz, nevirapine, amprenavir hoặc nelfinavir)

**Bảng 2 - Khuyến cáo định chuẩn liều cho bệnh nhi từ 6 tháng đến 18 tuổi dựa trên thể trọng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể cho viên kết hợp "L+R".**

Thể trọng (kg)	Diện tích cơ thể (m <sup>2</sup> )*	Liều khuyến cáo cho viên Ripinavir. Uống ngày 1 lần
15 to 20	≥0.6 to < 0.8	1 viên
>20 to 30	≥0.8 to < 1.2	1 ½ viên (không phù hợp, chuyển sang hàm lượng khác)
>30 to 45	≥1.2 to < 1.7	2 viên
> 45	≥1.7	2 ½ viên (không phù hợp, chuyển sang hàm lượng khác)

\* Dung dịch uống kết hợp lopinavir+ritonavir phù hợp cho bệnh nhi có diện tích cơ thể dưới 0,6 m<sup>2</sup> hoặc những người không thể nuốt trọn một viên thuốc.  
◇ Vui lòng tham khảo liều thích hợp cho trẻ em ở tờ hướng dẫn sử dụng thuốc có liên quan.

**- Bệnh nhân suy gan**

Kết hợp "L+R" chủ yếu được chuyển hóa ở gan, vì vậy, cần thận trọng dùng thuốc cho bệnh nhân bị suy gan, vì nồng độ lopinavir có thể tăng cao.

**- Bệnh nhân suy thận**

Không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng. Dược động học của lopinavir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận, tuy nhiên, do độ thanh thải lopinavir ở thận không đáng kể, nên giảm độ thanh thải tổng của cơ thể không được dự kiến ở bệnh nhân suy thận.

**- Bệnh nhân lão khoa**

Nghiên cứu lâm sàng của kết hợp "L+R" không có đủ số lượng các đối tượng trong độ tuổi 65 và lớn hơn để xác định xem họ phản ứng có khác với các đối tượng trẻ tuổi hay không. Nói chung, nên sử dụng kết hợp "L+R" thận trọng và giám sát thích hợp cho bệnh nhân cao tuổi do có phản ánh tần số lớn hơn trong suy gan, suy thận hoặc suy tim và mắc các bệnh đồng thời hoặc đang được điều trị với nhiều thuốc khác.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh nhân trẻ em; bệnh nhân không có khả năng nuốt trọn một viên thuốc.
- Chống chỉ định kết hợp "L+R" cho người cho con bú
- Chống chỉ định kết hợp "L+R" cho những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn có ý nghĩa lâm sàng (ví dụ hoại tử biểu bì độc hại, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng) đối với bất kỳ thành phần của thuốc, bao gồm cả ritonavir.

*NK2*



có ảnh hưởng đến điều trị như dẫn đến hoặc tăng hoặc kéo dài tác dụng có hại và có thể cho hậu quả với các sự kiện nghiêm trọng đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong. Phải xem xét khả năng tương tác thuốc trước và trong khi điều trị với kết hợp "L+R". Phải xem xét lại các thuốc khác đã được bệnh nhân sử dụng và theo dõi tác dụng phụ được khuyến cáo cho bệnh nhân trong khi điều trị với kết hợp "L+R".

#### **- Viêm tụy**

Viêm tụy đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp "L+R", bao gồm cả những bệnh nhân đã phát triển mức cao đáng kể chất béo trung tính (*triglyceride*). Ở một số trường hợp đã thấy có tử vong. Mặc dù mối quan hệ nhân quả với kết hợp "L+R" chưa được thành lập, mức tăng cao đáng kể của *triglyceride* là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của chứng viêm tụy. Bệnh nhân mắc HIV-1 tiến triển có thể có nguy cơ gia tăng *triglycerides* cao và viêm tụy và bệnh nhân có tiền sử viêm tụy có thể gặp nguy cơ tái phát gia tăng trong khi điều trị với kết hợp "L+R".

Được coi là viêm tụy nếu xảy ra các triệu chứng lâm sàng (như buồn nôn, nôn, đau bụng) hoặc có các giá trị bất thường trong xét nghiệm (ví dụ như tăng giá trị lipase hoặc amylase huyết thanh) vì đó là các gợi ý xảy ra viêm tụy.

Bệnh nhân có biểu hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng này cần được đánh giá lại về liệu pháp kết hợp "L+R" và/hoặc thuốc kháng retrovirus khác, nếu thấy cần thiết có thể ngưng thuốc.

#### **- Nhiễm độc gan**

Các bệnh nhân viêm gan B hoặc C tiềm ẩn hoặc có mức cao *transaminase* đang kể trước khi điều trị có thể gặp nguy cơ gia tăng phát triển hoặc xấu đi của men *transaminase* hoặc viêm gan khi sử dụng kết hợp "L+R". Đã có báo cáo sau tiếp thị về các rối loạn chức năng gan, trong đó có một số trường hợp tử vong. Những trường hợp này thường xảy ra ở những bệnh nhân nhiễm HIV-1 tiến triển đang uống nhiều loại thuốc đồng thời theo các thiết lập của điều trị viêm gan mạn tính hay xơ gan. Mối quan hệ nhân quả với liệu pháp kết hợp "L+R" chưa được thiết lập.

Sau khi bắt đầu dùng kết hợp "L+R" chung với các thuốc kháng retrovirus khác đã có báo cáo tăng cao *transaminase* có hoặc không kèm theo nồng độ *bilirubin* tăng cao ở bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 đơn nhiễm và chưa bị nhiễm sớm hơn 7 ngày. Trong một số trường hợp, rối loạn chức năng gan trở nên nghiêm trọng, tuy nhiên, khẳng định mối quan hệ nhân quả khi điều trị với kết hợp "L+R" đã không được thiết lập. Nên tiến hành các thử nghiệm xét nghiệm phù hợp trước khi bắt đầu điều trị với kết hợp "L+R" và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Gia tăng giám sát các men *AST/ALT* cần được xem xét cho các bệnh nhân viêm gan mạn tính hay xơ gan, đặc biệt vào những tháng điều trị kết hợp "L+R" đầu tiên.

#### **- Bệnh đái tháo đường : Tăng đường huyết**

Bệnh tiểu đường mới khởi phát, bệnh tiểu đường có từ trước trở nên trầm trọng và tăng đường huyết đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau tiếp thị ở bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 được điều trị bằng thuốc ức chế protease HIV. Một số bệnh nhân đã có nhu cầu hoặc bắt đầu hoặc điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết để điều trị những sự kiện này. Trong một số trường hợp, nhiễm ceton acid do tiểu đường đã xảy ra. Với những bệnh nhân này nên ngưng điều trị thuốc ức chế protease, trong một số trường hợp tăng đường huyết kéo dài. Vì những sự kiện này đã được báo cáo tự phát trong thực hành lâm sàng nên không thể ước tính tần số và mối quan hệ nhân quả giữa điều trị chất ức chế protease và những sự kiện này đã không được thiết lập.

#### **- Kéo dài khoảng PR trên điện tâm đồ**

Kết hợp Lopinavir+Ritonavir đã gây ra sự kéo dài khoảng PR ở một số bệnh nhân. Đã có trường hợp block nhĩ thất cấp độ hai hoặc cấp độ ba đã được báo cáo. Nên sử dụng thận trọng kết hợp "L+R" cho bệnh nhân bị bệnh lý cơ bản về cấu trúc tim, bất thường hệ thống dẫn truyền từ trước, bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh lý cơ tim vì những bệnh nhân này có thể gặp nguy cơ gia tăng bất thường dẫn truyền tim tiến triển.



Tác động đến khoảng PR khi dùng đồng thời kết hợp “L+R” với các thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng PR (bao gồm cả thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta-adrenergic, digoxin và atazanavir) chưa được đánh giá. Do đó khi dùng đồng thời kết hợp “L+R” với các thuốc này nên được thực hiện một cách thận trọng, đặc biệt là với những thuốc được chuyển hóa bởi men CYP3A. Giám sát lâm sàng được khuyến khích.

#### **- Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ**

Trường hợp kéo dài khoảng QT và gây xoắn đỉnh của thuốc sau tiếp thị đã được báo cáo mặc dù quan hệ nhân quả với kết hợp “L+R” chưa thể thành lập. Tránh sử dụng thuốc này cho bệnh nhân có hội chứng khoảng QT dài bẩm sinh, cho người hạ kali máu và dùng đồng thời với các thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT.

#### **- Hội chứng phục hồi miễn dịch**

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp với kháng virus, bao gồm kết hợp “L+R”. Trong giai đoạn đầu của điều trị kháng virus kết hợp, bệnh nhân có hệ miễn dịch đáp ứng có thể phát triển phản ứng viêm nhiễm trùng cơ hội không đau hoặc phần còn lại (chẳng hạn như nhiễm trùng vi khuẩn *Mycobacterium avium*, virus *Cytomegalo*, viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*: PCP hay lao phổi) có thể đòi hỏi phải đánh giá thêm và điều trị. Rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves', viêm đa cơ và hội chứng Guillain-Barré) cũng đã được báo cáo xảy ra trong bối cảnh phục hồi miễn dịch, tuy nhiên, thời gian để khởi phát có thể thay đổi nhiều hơn và có thể xảy ra sau nhiều tháng khi bắt đầu điều trị.

#### **- Tái phân phối mỡ**

Tái phân phối/tích lũy chất béo cơ thể bao gồm béo phì toàn thân, phát triển chất béo phía sau cổ (bướu trâu), teo mô mỡ chân tay, mặt, nở ngực, và "xuất hiện nét mặt tròn bầu bĩnh" ("cushin-goid appearance") đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị kháng retrovirus. Cơ chế và hậu quả lâu dài của những sự kiện này hiện vẫn chưa biết. Mối quan hệ nhân quả đã không được thiết lập.

#### **- Tăng cao lipid máu**

Khi điều trị với kết hợp “L+R” đã dẫn đến sự tăng cao đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần và triglyceride. Nên xét nghiệm triglyceride và cholesterol trước khi bắt đầu điều trị kết hợp “L+R” và xét nghiệm định kỳ trong quá trình điều trị. Rối loạn lipid máu cần được giám sát một cách thích hợp về mặt lâm sàng, có tính đến bất kỳ tương tác thuốc tiềm ẩn với kết hợp “L+R” và với các chất ức chế men HMG-CoA.

#### **- Bệnh nhân bị chứng huyết hữu (khó đông)**

Gia tăng chảy máu, bao gồm cả tụ máu da tự nhiên và tụ máu khớp đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị các chứng huyết hữu A và B khi được điều trị bằng thuốc ức chế protease. Ở một số bệnh nhân này đã được chỉ định nhận bổ sung yếu tố VIII. Trong hơn một nửa các trường hợp được báo cáo, điều trị bằng thuốc ức chế protease vẫn được tiếp tục hoặc phải khởi động dùng lại. Mối quan hệ nhân quả giữa điều trị chất ức chế protease và những sự kiện này đã không được thiết lập.

#### **- Đề kháng / Kháng chéo**

Vì khả năng kháng chéo giữa các thuốc ức chế protease chưa được khám phá đầy đủ ở những bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị với kết hợp “L+R”, nên không biết hiệu quả điều trị của kết hợp “L+R” đối với tác động của các chất ức chế protease uống sau đó.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC:**

##### **- Khả năng kết hợp “L+R” ảnh hưởng đến các thuốc khác**

Kết hợp Lopinavir/Ritonavir là chất ức chế CYP3A và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A. Thuốc được chuyển hóa rộng rãi bởi CYP3A và có sự chuyển hóa đầu tiên vượt mức cao sẽ dễ bị gia tăng mạnh AUC (> 3 lần)



khi dùng chung với kết hợp “L+R”. Như vậy, chống chỉ định dùng kết hợp “L+R” đồng thời với các thuốc có độ thanh thải phụ thuộc nhiều vào CYP3A và với nồng độ cao có liên quan đến các sự kiện nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng. Sử dụng đồng thời với các chất nền CYP3A khác có thể phải yêu cầu điều chỉnh liều lượng hoặc giám sát bổ sung như trong Bảng 4.

Ngoài ra, kết hợp “L+R” còn kích thích cho phản ứng glucuronid hóa.

**- Khả năng thuốc khác ảnh hưởng đến Lopinavir**

Kết hợp Lopinavir/Ritonavir là chất nền của men CYP3A, vì vậy, thuốc gây cảm ứng CYP3A có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của lopinavir và giảm hiệu quả điều trị của kết hợp “L+R”. Trong các nghiên cứu tương tác thuốc kết hợp “L+R” / Ketoconazole mặc dù không quan sát thấy có tương tác, nhưng khi dùng kết hợp “L+R” chung với các thuốc ức chế CYP3A khác có thể làm tăng nồng độ lopinavir.

**- Các tương tác thuốc đã thiết lập và khả năng tiềm ẩn tương tác đáng kể khác**

Bảng 4 cung cấp danh sách các tương tác thuốc đã được thiết lập hoặc tiềm ẩn khả năng lâm sàng. Thay đổi liều hoặc chế độ điều trị có thể được khuyến cáo dựa trên các nghiên cứu tương tác thuốc hoặc tương tác dự báo.

Bảng 4 - Tương tác thuốc đã thiết lập và khả năng tiềm ẩn tương tác khác		
Loại thuốc dùng chung : tên hoạt chất	Tác động đến nồng độ lopinavir hoặc thuốc dùng chung	Ghi nhận lâm sàng
<b>Thuốc kháng virus HIV-1</b>		
Chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosid:  <b>efavirenz*</b> , <b>nevirapine*</b>	↓ lopinavir	Khuyến cáo tăng liều kết hợp “L+R” ở tất cả các bệnh nhân.  Tăng liều kết hợp “L+R” đến 500 /125mg (uống hai viên 200/50mg và một viên 100/25mg) hai lần mỗi ngày, dùng đồng thời với efavirenz dẫn đến nồng độ lopinavir tương tự như khi liều uống liều kết hợp “L+R” 400/ 100 mg (gồm hai viên 200/50mg) hai lần mỗi ngày mà không uống efavi-renz.  Tăng liều kết hợp “L+R” đến 600 /150mg (uống ba viên 200/50 mg) hai lần mỗi ngày, dùng chung với efavirenz dẫn đến nồng độ lopinavir huyết tương cao hơn đáng kể so với liều kết hợp “L+R” 400 /100 mg hai lần mỗi ngày mà không uống efavirenz.  Chế độ liều kết hợp “L+R” mỗi ngày một lần không nên dùng kết hợp với efavirenz hoặc nevira-pine.
Chất ức chế enzyme phiên mã ngược không nucleoside:  <b>delavirdine</b>	↑ lopinavir	Liều thích hợp để kết hợp có liên quan đến an toàn và hiệu quả chưa được thành lập.
Chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid:  <b>didanosine</b>		Viên kết hợp “L+R” có thể được dùng đồng thời với didanosine khi không có thức ăn. Đối với dung dịch uống kết hợp “L+R”, khuyến cáo của didanosine là nên uống lúc bụng đói (dạ dày trống rỗng), do vậy

*Handwritten signature*



		didanosine cần được cho uống một giờ trước hoặc hai giờ sau khi dùng dung dịch uống kết hợp “L+R” (được uống cùng với thực phẩm).
Chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleoside: <b>tenofovir</b>	↑ tenofovir	Kết hợp “L+R” làm tăng nồng độ tenofovir. Cơ chế của tương tác này chưa rõ. Bệnh nhân nhận kết hợp “L+R” và tenofovir cần được theo dõi phản ứng có hại liên quan đến tenofovir.
Chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleoside: <b>abacavir, zidovudine</b>	↓ abacavir ↓ zidovudin	Kết hợp “L+R” gây cảm ứng phản ứng glucuronide hóa, vì vậy, kết hợp “L+R” có khả năng làm giảm nồng độ huyết tương của zidovudine và abacavir. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không rõ.
Chất ức chế Protease HIV-1: <b>amprenavir</b>	↑ amprenavir ↓ lopinavir	Chế độ liều kết hợp “L+R” mỗi ngày một lần không nên dùng kết hợp với amprenavir
Chất ức chế Protease HIV-1: <b>fosamprenavir/r itonavir</b>	↓ amprenavir ↓ lopinavir	Đã quan sát thấy tăng tỷ lệ phản ứng bất lợi khi dùng chung các loại thuốc này. Liều thích hợp để kết hợp có liên quan đến an toàn và hiệu quả chưa được thành lập.
Chất ức chế Protease HIV-1: <b>indinavir</b>	↑ indinavir	Giảm liều indinavir đến 600 mg hai lần mỗi ngày khi dùng chung với liều kết hợp “L+R” 400/100 mg hai lần mỗi ngày. Chế độ liều kết hợp “L+R” một lần mỗi ngày chưa được nghiên cứu kết hợp với indinavir.
Chất ức chế Protease HIV-1: <b>nelfinavir</b>	↑ nelfinavir ↑ M8 của nelfinavir ↓ lopinavir	Chế độ liều kết hợp “L+R” một lần mỗi ngày không nên dùng kết hợp với nelfinavir
Chất ức chế Protease HIV-1: <b>ritonavir</b>	↑ lopinavir	Liều ritonavir thích hợp để bổ sung với kết hợp “L+R” có liên quan đến an toàn và hiệu quả với chưa được thành lập.
Chất ức chế Protease HIV-1 : <b>saquinavir</b>	↑ saquinavir	Sử dụng liều 1000 mg saquinavir hai lần mỗi ngày khi dùng chung với liều kết hợp “L+R” 400/100 mg hai lần mỗi ngày. Chế độ liều kết hợp “L+R” một lần mỗi ngày chưa được nghiên cứu kết hợp với saquinavir.
Chất ức chế Protease HIV-1 : <b>tipranavir</b>	↓ lopinavir AUC và Cmin	Kết hợp “L+R” không nên dùng với tipranavir (500 mg hai lần mỗi ngày)
Chất đối kháng thụ thể CCR5 HIV: <b>maraviroc</b>	↑ maraviroc	Dùng đồng thời maraviroc với kết hợp “L+R” sẽ làm tăng nồng độ huyết tương của maraviroc. Khi điều trị phối hợp, bệnh nhân nên được nhận liều maraviroc 150 mg hai lần mỗi ngày. Để biết thêm chi tiết, xin xem thông tin kê đơn đầy đủ của biệt dược Selzentry® (maraviroc).
<b>Các thuốc khác</b>		
Thuốc chống loạn nhịp :	↑ thuốc chống loạn nhịp	Khuyến cáo dùng thận trọng và giám sát nồng độ điều trị (nếu thích hợp) cho thuốc chống loạn nhịp khi dùng



<b>amiodarone, bepridil, lidocaine (tác dụng toàn thân), quinidine</b>		chung với kết hợp "L+R".
Thuốc chống ung thư : <b>vincristine, vinblastine, dasatinib, nilotinib.</b>	↑ thuốc chống ung thư	Nồng độ của các thuốc chống ung thư này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với kết hợp "L+R" và dẫn đến khả năng gia tăng các tác dụng phụ thường có liên quan với các chất chống ung thư. Đối với vincristine và vinblastine, cần xem xét để tạm thời giữ lại các phác đồ kháng retrovirus chứa ritonavir ở những bệnh nhân đã có tác dụng phụ đáng kể trên huyết học hoặc trên hệ tiêu hóa do ảnh hưởng của kết hợp "L+R" khi được dùng đồng thời với vincristine hoặc vinblastine. Nếu phác đồ kháng retrovirus phải được giữ lại trong thời gian dài, nên xem xét việc sử dụng một phác đồ chỉnh sửa không bao gồm một chất ức chế CYP3A hoặc P-gp. Việc giảm liều hoặc điều chỉnh thời gian dùng thuốc của nilotinib và dasatinib có thể cần thiết cho bệnh nhân cần dùng chung với các thuốc ức chế CYP3A mạnh như kết hợp "L+R". Xin vui lòng tham khảo thêm các thông tin hướng dẫn quy định cho liều nilotinib và dasatinib.
Thuốc chống đông : <b>warfarin</b>		Nồng độ warfarin có thể bị ảnh hưởng. Đề nghị theo dõi INR (tỷ lệ bình thường hóa quốc tế).
Thuốc chống động kinh : <b>Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin</b>	↓ lopinavir ↓ phenytoin	Do nồng độ lopinavir bị giảm khi dùng chung các thuốc này nên kết hợp "L+R" có thể cho hiệu quả ít hơn ở bệnh nhân; do đó cần sử dụng thận trọng. Chế độ liều kết hợp "L+R" mỗi ngày một lần không nên dùng kết hợp với carbamazepine, pheno-barbital hoặc phenytoin. Ngoài ra, dùng đồng thời pheny-toin với kết hợp "L+R" có thể gây giảm nồng độ phenytoin ở trạng thái ổn định. Nồng độ phenytoin nên được theo dõi khi dùng đồng thời với kết hợp "L+R".
Thuốc chống trầm cảm : <b>bupropion</b>	↓ bupropion ↓ chất chuyển hóa hydroxybupropion có hoạt tính	Dùng đồng thời bupropion với kết hợp "L+R" có thể làm giảm nồng độ huyết tương của cả bupropion và chất chuyển hóa bupropion hydroxy có hoạt tính. Bệnh nhân nhận kết hợp "L+R" và bupropi-on đồng thời cần được theo dõi phản ứng lâm sàng đầy đủ với bupropion.
Thuốc chống trầm cảm: <b>trazodone</b>	↑ trazodone	Sử dụng trazodone đồng thời với kết hợp "L+R" có thể làm tăng nồng độ của trazodone. Phản ứng có hại như buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp và ngất đã được quan sát thấy sau khi dùng đồng thời trazodone với ritonavir. Nếu trazodone được sử dụng chung với một

17A2



		mg hai lần một ngày).
Chống mycobacter : <b>rifabutin*</b>	↑ rifabutin và chất chuyển hóa của rifabutin	Khuyến cáo cần giảm liều rifabutin ít nhất 75% liều thông thường là liều 300 mg/ngày (tức một liều tối đa là 150 mg cách mỗi ngày hoặc ba lần mỗi tuần). Đảm bảo việc tăng giám sát phản ứng bất lợi ở bệnh nhân nhận được sự kết hợp. Giảm liều tiếp theo của rifabutin có thể cần thiết
Chống mycobacter : <b>rifampin</b>	↓ lopinavir	Có thể dẫn đến mất đáp ứng virus và đề kháng với kết hợp "L+R", với các chất ức chế protease hoặc các thuốc kháng retrovirus khác khi dùng chung. Một nghiên cứu đã đánh giá sự kết hợp rifampin 600 mg một lần mỗi ngày với kết hợp "L+R" 800/ 200 mg hai lần mỗi ngày hoặc kết hợp "L+R" 400/ 100 mg + ritonavir 300 mg hai lần mỗi ngày. Dược động học và an toàn từ kết quả nghiên cứu này không cho phép đưa ra một đề nghị liều. Chín đối tượng (28%) đã tăng ALT/AST ≥ cấp 2, trong đó có bảy (21%) đối tượng nghiên cứu phải ngưng thuốc sớm. Dựa trên thiết kế nghiên cứu này, không thể xác định liệu các tần số hoặc cường độ của ALT/ AST quan sát được có cao hơn so với những gì đã nhìn thấy với đơn trị rifampin hay không.
Thuốc diệt ký sinh trùng <b>atovaquone</b>	↓ atovaquone	Ý nghĩa lâm sàng không rõ, tuy nhiên, tăng liều atovaquone có thể cần thiết.
Thuốc an thần – nhóm benzodiazepines: <b>midazolam</b> đường uống	↑ midazolam	Midazolam được chuyển hóa bởi CYP3A4. Dự kiến nồng độ midazolam sẽ tăng cao đáng kể khi uống so với tiêm. Vì vậy, không nên dùng kết hợp "L+R" chung với midazolam đường uống. Nếu cần kết hợp "L+R" có thể dùng chung với midazolam đường tiêm, nhưng cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ về suy hô hấp và/hoặc buồn ngủ kéo dài và phải xem xét việc điều chỉnh liều lượng.
Thuốc chẹn kênh calci – nhóm dihydropyridine : <b>felodipine, nifedipine, nicardipine</b>	↑ chẹn calci nhóm dihydropyridine	Khuyến cáo sử dụng thận trọng và theo dõi lâm sàng cho bệnh nhân.
Thuốc ngừa thai : <b>ethinyl</b>	↓ ethinyl estradiol	Vì nồng độ steroid tránh thai có thể thay đổi khi dùng chung kết hợp "L+R" với thuốc tránh thai hoặc với miếng dán ngừa thai nên khuyến khích thay thế bằng biện pháp tránh thai không hormon.
Corticostero- id: <b>dexametha- sone</b>	↓ lopinavir	Sử dụng cẩn thận. Khi dùng chung các thuốc này có thể dẫn đến giảm nồng độ lopinavir và kết hợp "L+R" có thể cho hiệu quả ít hơn ở bệnh nhân.
<b>Disulfiram/ metronida- zole</b>		Dung dịch uống kết hợp "L+R" có chứa rượu, có thể gây ra các phản ứng giống disulfiram như khi dùng chung disulfiram với các loại thuốc khác gây ra phản

N/A2



		ứng này (ví dụ như metronidazole).
Chất đối kháng thụ thể endothelin : <b>bosentan</b>	↑ bosentan	* Dùng bosentan cho những bệnh nhân đang điều trị với kết hợp “L+R” : Ở những bệnh nhân đã nhận kết hợp “L+R” trong ít nhất 10 ngày, liều bosentan khởi đầu là 62,5 mg một lần/ngày hoặc cách mỗi ngày, dựa trên khả năng dung nạp cá nhân. * Dùng kết hợp “L+R” cho bệnh nhân đang điều trị với bosentan: Nên ngưng bosentan ít nhất 36 giờ trước khi bắt đầu dùng kết hợp “L+R”. Sau ít nhất 10 ngày dùng kết hợp “L+R”, có thể tiếp tục dùng bosentan với liều 62,5 mg một lần mỗi ngày hoặc cách mỗi ngày dựa trên khả năng dung nạp cá nhân
Chất ức chế HMG-CoA Reductase : <b>atorvastatin</b> <b>rosuvastatin</b>	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	Sử dụng thận trọng atorvastatin và với liều cần thiết thấp nhất. Chuẩn độ liều rosuvastatin cần thận và sử dụng liều cần thiết thấp nhất; không vượt quá liều rosuvastatin 10 mg/ngày.
Tác nhân ức chế miễn dịch : <b>cyclosporine</b> <b>tacrolimus,</b> <b>rapamycin</b>	↑ Tác nhân ức chế miễn dịch	Khuyến khích giám sát nồng độ điều trị của các tác nhân ức chế miễn dịch khi dùng chung với kết hợp “L+R”.
Steroid dạng hít khí dung : <b>fluticasone</b>	↑ fluticasone	Sử dụng đồng thời fluticasone propionate với kết hợp “L+R” có thể làm tăng nồng độ huyết tương của fluticasone propionate, dẫn đến giảm đáng kể nồng độ cortisol huyết thanh. Tác dụng toàn thân của corticosteroid bao gồm <i>hội chứng Cushing</i> và ức chế tuyến thượng thận đã được báo cáo trong quá trình sử dụng sau tiếp thị ở bệnh nhân dùng ritona-vir và sử dụng dạng khí dung của fluticasone propionate. Không nên sử dụng fluticasone đồng thời với kết hợp “L+R” trừ khi lợi ích tiềm năng cho bệnh nhân điều trị lớn hơn nguy cơ do tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid.
Chất chủ vận thụ thể beta adrenergic tác dụng kéo dài : <b>salmeterol</b>	↑ salmeterol	Không nên dùng đồng thời salmeterol với kết hợp “L+R”. Sự kết hợp này có thể dẫn đến tăng nguy cơ tác dụng phụ tim mạch đi kèm với salmeterol bao gồm kéo dài khoảng QT, đánh trống ngực và xoang nhịp tim nhanh
Giảm đau nhóm opioid: <b>methadone</b> <b>fentanyl</b>	↓ methadone ↑ fentanyl	Liều methadone có thể phải tăng khi dùng đồng thời với kết hợp “L+R”. Nồng độ fentanyl dự kiến sẽ tăng. Giám sát chặt chẽ tác dụng điều trị và tác dụng phụ (bao gồm suy hô hấp gây tử vong) được khuyến cáo khi dùng fentanyl đồng thời với kết hợp “L+R”.
Thuốc ức chế thụ thể	↑ sildenafil	Đặc biệt cần thận trọng khi kê toa sildenafil, tadalafil hoặc vardenafil cho những bệnh nhân đang nhận kết



<p>PDE5: <b>sildenafil,</b> <b>tadalafil,</b> <b>vardeafil</b></p>	<p>↑ tadalafil ↑ vardenafil</p>	<p>hợp “L+R”. Dùng chung các loại thuốc này với kết hợp “L+R” dự kiến sẽ làm gia tăng đáng kể nồng độ và có thể dẫn đến sự gia tăng phản ứng bất lợi của các chất ức chế PDE5 có liên quan bao gồm hạ huyết áp, ngất, thay đổi thị giác và cương cứng kéo dài.</p> <p>- <u>Sử dụng các chất ức chế PDE5 làm tăng huyết áp động mạch phổi (PAH):</u> Sildenafil khi được sử dụng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi (PAH) bị chống chỉ định sử dụng chung với kết hợp “L+R” do liều an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập.</p> <p>Điều chỉnh liều sau đây được khuyến cáo khi sử dụng tadalafil chung với kết hợp “L+R” :</p> <p>* Dùng đồng thời tadalafil cho những bệnh nhân đang nhận kết hợp “L+R”: Ở những bệnh nhân đã dùng kết hợp “L+R” được ít nhất một tuần, liều tadalafil bắt đầu là 20mg mỗi ngày một lần. Có thể tăng lên 40 mg mỗi ngày một lần dựa trên khả năng dung nạp cá nhân.</p> <p>* Dùng đồng thời kết hợp “L+R” cho những bệnh nhân đang nhận tadalafil : Tránh khởi đầu sử dụng kết hợp “L+R” cho bệnh nhân đang nhận tadalafil. Ngưng tadalafil ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu dùng kết hợp “L+R”. Sau khi đã dùng kết hợp “L+R” được ít nhất một tuần, có thể tiếp tục dùng liều tadalafil 20 mg mỗi ngày một lần. Có thể tăng lên 40 mg một lần mỗi ngày dựa trên khả năng dung nạp cá nhân.</p> <p>- <u>Sử dụng các chất ức chế PDE5 trong rối loạn chức năng cương dương :</u> Liều khuyến khích được không vượt quá liều kê sau:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sildenafil : 25 mg mỗi 48 giờ</li><li>• Tadalafil : 10 mg mỗi 72 giờ</li><li>• Vardenafil : 2,5 mg mỗi 72 giờ</li></ul> <p>Khi sử dụng cần gia tăng giám sát đối với các tác dụng phụ.</p>
<p>Thuốc ức chế thụ thể PDE5: <b>avanafil</b></p>	<p>↑ avanafil</p>	<p>Đặc biệt cần thận trọng khi kê toa avanafil cho những bệnh nhân đang nhận kết hợp “L+R”. Dùng chung các loại thuốc này với kết hợp “L+R” dự kiến sẽ làm gia tăng đáng kể nồng độ và có thể dẫn đến sự gia tăng phản ứng bất lợi của các chất ức chế PDE5 có liên quan bao gồm hạ huyết áp, ngất, thay đổi thị giác và cương cứng kéo dài.</p> <p>Khi sử dụng cần gia tăng giám sát đối với các tác dụng phụ.</p>
<p>Thuốc trợ tim: <b>digoxin</b></p>	<p>↑ digoxin</p>	<p>Thận trọng khi dùng và giám sát kiểm tra chặt chẽ</p>

*N/A*



- Thuốc tương tác với kết hợp “L+R”

a)- Avanafil

- Ritonavir (có trong thành phần kết hợp “L+R”) là một chất ức chế mạnh men CYP3A4 và cả men CYP2C9, khi dùng đồng thời với liều đơn 50 mg avanafil đã gây tăng Cmax and AUC gấp khoảng 2 lần và 13 lần, tương ứng và kéo dài thời gian bán thải avanafil khoảng gần 9 giờ ở đối tượng tình nguyện khỏe mạnh. Chống chỉ định avanafil cho người đang sử dụng ritonavir.

b)- Rivaroxaban

Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp có thể dẫn đến giảm độ thanh thải ở gan và thận; làm tăng đáng kể nồng độ huyết tương của rivaroxaban và có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết nặng.

Do đó chống chỉ định sử dụng đồng thời với bệnh nhân đang uống ritonavir (là thành phần trong viên kết hợp “L+R”)

c)- Clarithromycin

Chú ý khi dùng phối hợp lopinavir/ritonavir với clarithromycin ở bệnh nhân suy gan và suy thận (xin xem bảng bên trên, mục thuốc kháng sinh: clarithromycin).

- **Các thuốc được dự đoán có hoặc không tương tác với kết hợp “L+R”**

Nghiên cứu tương tác thuốc cho thấy không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa kết hợp “L+R” với desipramin (khảo sát trên CYP2D6), pitavastatin, pravastatin, stavudin, lamivudin, omeprazol, hoặc ranitidin. Dựa trên hồ sơ chuyển hóa được biết đến, đã có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng không mong đợi giữa kết hợp “L+R” với azithromycin, erythromycin, fluconazol, dapson hoặc trimethoprim/sulfamethoxazol.

## **TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

### *Trường hợp có thai*

Sử dụng thận trọng kết hợp “L+R” cho người mang thai hoặc nghi ngờ mang thai. Phải thông báo ngay cho bác sĩ điều trị khi gặp các trường hợp kể trên.

### *Trường hợp cho con bú*

Chống chỉ định cho người đang cho con bú.

Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (Mỹ) khuyến cáo các bà mẹ bị nhiễm bệnh HIV-1 không nên con bú để tránh rủi ro truyền bệnh HIV-1 sau khi sinh. Nghiên cứu ở chuột cống đã chứng minh rằng lopinavir được bài tiết vào sữa chuột mẹ. Người ta không biết liệu lopinavir có được bài tiết vào sữa người hay không. Vì cả hai khả năng lây truyền HIV-1 và khả năng phản ứng có hại nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, các bà mẹ cần được hướng dẫn không cho con bú nếu họ đang được nhận kết hợp “L+R”.

## **TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Do xảy ra một số các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc, bệnh nhân phải rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

***Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc***

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)**

Các phản ứng phụ sau đây đã được biết đến là

- \* Kéo dài khoảng PR và QT trên điện tâm đồ
- \* Tương tác thuốc
- \* Viêm tụy
- \* Nhiễm độc gan

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở các điều kiện rất khác nhau, giá trị của phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc này có thể không trực tiếp so sánh được với giá trị trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc khác và có thể không phản ánh đúng tỷ lệ quan sát trong thực tế.



### **- Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở người lớn**

Độ an toàn của kết hợp "L+R" ở người lớn chủ yếu dựa trên thử nghiệm lâm sàng trên 1.964 bệnh nhân nhiễm HIV-1.

Phản ứng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, nhưng nói chung mức độ nghiêm trọng thường từ nhẹ đến vừa phải. Trong Nghiên Cứu No.730, tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy với mức độ nghiêm trọng bất kỳ trong thời gian điều trị 48 tuần là 60% ở bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" một lần mỗi ngày so với 57% ở bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày. Nhiều bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" một lần mỗi ngày (14 : 4,2%) bị tiêu chảy vào thời điểm ngưng thuốc so với bệnh nhân dùng viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày (6 : 1,8%). Ở Nghiên Cứu No.730, ngưng thuốc do phản ứng bất lợi bất kỳ là 4,8% ở những bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" mỗi ngày một lần so với 3% ở bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày.

Trong Nghiên Cứu No.802, tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy với mức độ nghiêm trọng bất kỳ trong thời gian 48 tuần điều trị là 50% ở bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" một lần mỗi ngày so với 39% ở bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày. Tiêu chảy trung bình hoặc nặng có liên quan đến thuốc xảy ra ở 14% bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" một lần mỗi ngày so với 11% ở bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày. Tại thời điểm ngưng thuốc, có bệnh nhân 19 (6,3%) nhận viên kết hợp "L+R" mỗi ngày một lần bị tiêu chảy liên tục so với 11 (3,7%) bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày. Ngưng thuốc do phản ứng bất lợi bất kỳ xảy ra ở 4,3% số bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" một lần mỗi ngày so với 7,0% ở những bệnh nhân nhận viên kết hợp "L+R" hai lần mỗi ngày. Trong Nghiên Cứu No.863, ngưng điều trị ngẫu nhiên do tác dụng phụ là 3,4% số bệnh nhân được điều trị với kết hợp "L+R" và 3,7% số bệnh nhân được điều trị với nelfinavir.

### **- Phản ứng phụ bất lợi ít gặp**

Phải cấp cứu khẩn cấp khi điều trị do phản ứng bất lợi xảy ra trong khoảng chưa đầy 2% bệnh nhân người lớn nhận kết hợp "L+R" trong các thử nghiệm lâm sàng đã được xác nhận và ít nhất có cường độ vừa phải được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan cơ thể.

#### *Rối loạn máu và hệ bạch huyết*

Thiếu máu, giảm bạch cầu, hạch to, giảm bạch cầu, và lách to.

#### *Rối loạn tim*

Đau thắt ngực, rung nhĩ, block nhĩ thất, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực và suy van ba lá.

#### *Rối loạn tai và mê đạo*

Tăng thính lực, ù tai và chóng mặt.

#### *Rối loạn nội tiết*

Suy giáp và hội chứng Cushing.

#### *Rối loạn mắt*

Rối loạn mắt và rối loạn thị giác.

#### *Rối loạn tiêu hóa*

Đau bụng, đầy bụng, đau bụng dưới, táo bón, viêm tá tràng, khô miệng, viêm ruột non, viêm tiểu kết tràng, xuất huyết ruột, ợ hơi, viêm thực quản, tiểu không tự chủ phân, rối loạn dạ dày, loét dạ dày, viêm dạ dày, chứng trào ngược dạ dày, bệnh trĩ, loét miệng, viêm tụy, viêm nha chu, xuất huyết trực tràng, dạ dày khó chịu, và viêm miệng.

#### *Rối loạn chung*

Đau ngực, u nang, tương tác thuốc, phù, phù ngoại biên, phù mắt, mệt mỏi, phù đại và tình trạng bất ổn.

#### *Rối loạn gan mật*

Viêm đường mật, viêm túi mật, viêm gan tiêu tế bào, gan nhiễm mỡ, viêm gan, gan to, vàng da, và đau gan.

#### *Rối loạn hệ miễn dịch*

Quá mẫn thuốc, nhạy cảm và hội chứng phục hồi miễn dịch.

#### *Nhiễm trùng và ký sinh trùng*

*MAS*



Nhiễm trùng do vi khuẩn, viêm phế quản phổi, viêm mô tế bào, viêm nang lông, mụn nhọt, viêm dạ dày ruột, cúm, viêm tai giữa, áp xe tầng sinh môn, viêm họng, viêm mũi, viêm tuyến nước bọt, viêm xoang và nhiễm virus.

*Điều tra*

Tăng nồng độ thuốc, giảm dung nạp glucose và tăng thể trọng.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng*

Chán ăn, mất nước, đái tháo đường, thiếu vitamin, tăng sự thèm ăn, nhiễm acid lactic, bệnh u mỡ và béo phì.

*Rối loạn cơ xương và mô liên kết*

Đau khớp, bệnh khớp, đau lưng, yếu cơ, viêm xương khớp, hoại tử xương và đau ở cực các chi.

*U lạnh tính, ác tính và không xác định*

*(bao gồm u nang và polyp)*

Khô u lạnh tính của da, u mỡ và khối u.

*Rối loạn hệ thần kinh*

Mất vị giác, mất trí nhớ, mất điều hòa, rối loạn cân bằng dịch, nhồi máu não, co giật, chóng mặt, loạn vị giác, rối loạn vận động, bệnh não, rối loạn ngoại tháp, liệt mặt, tăng trương lực, đau nửa đầu, bệnh thần kinh, bệnh thần kinh ngoại vi, buồn ngủ và run.

*Rối loạn tâm thần*

Giấc mơ bất thường, trạng thái bất ổn, kích động, lo âu, thờ ơ, trạng thái lú lẫn, mất phương hướng, thay đổi tâm trạng, căng thẳng và suy nghĩ bất thường.

*Rối loạn thận và tiết niệu*

Tiểu máu, viêm thận, sỏi thận, rối loạn thận, nước tiểu bất thường và nước tiểu có mùi bất thường.

*Rối loạn hệ sinh dục và vú*

Vú to, rối loạn xuất tinh, rối loạn cương dương, nữ hóa tuyến vú và rong kinh.

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*

Hen suyễn, ho, khó thở và phù phổi.

*Rối loạn da và các mô dưới da*

Mụn trứng cá, rụng tóc, viêm da dạng nang lông, viêm da dị ứng, viêm da tróc vảy da khô, chàm, bệnh nhiều mồ hôi, viêm mao mạch vô căn, rối loạn móng tay, ngứa, phát ban toàn thân, phát ban dát sần, tăng tiết bã nhờn, đổi màu da, phù đại da, da có nhiều vân, loét da và sưng mắt.

*Rối loạn mạch máu*

Huyết khối tĩnh mạch sâu, hạ huyết áp tư thế, viêm tắc tĩnh mạch, giãn tĩnh mạch và viêm mạch.

**- Kinh nghiệm sau tiếp thị**

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo trong quá trình sử dụng sau tiếp thị kết hợp "L+R". Do những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ dân số kích thước không rõ nên không thể ước tính tần số đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả khi phơi nhiễm với kết hợp "L+R".

*Tác dụng toàn thân*

Tái phân bố/tích lũy mỡ trong cơ thể đã được báo cáo.

*Tim mạch*

Loạn nhịp tim chậm. Block nhĩ thất độ một, block nhĩ thất độ hai, block nhĩ thất độ ba, kéo dài khoảng QTc, xoắn đỉnh.

*Da và phản phụ*

Hoại tử biểu bì độc hại (TEN), hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Khi gặp các dấu hiệu của tác dụng không mong muốn, nên ngưng thuốc và tham vấn với bác sĩ điều trị ngay



## QUÁ LIỀU

Đã có báo cáo về quá liều, nhưng thường xảy ra với dung dịch uống của kết hợp “L+R”. Kinh nghiệm quá liều cấp tính ở người với kết hợp “L+R” còn hạn chế. Điều trị quá liều với kết hợp “L+R” nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung như giám sát các dấu hiệu quan trọng và quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều kết hợp “L+R”. Nếu có chỉ định, nên thực hiện việc xúc rửa dạ dày để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu. Cũng có thể được sử dụng than hoạt để hỗ trợ cho việc loại bỏ thuốc không được hấp thu. Do lopinavir gắn rất chặt với protein, nên thẩm phân không có lợi trong việc loại bỏ đáng kể thuốc. Tuy nhiên, lọc máu có thể loại bỏ cả ethanol và propylene glycol trong trường hợp quá liều với dung dịch uống của kết hợp “L+R”.

## ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi x 10 viên.  
Hộp 1 chai x 60 viên  
Hộp 1 chai x 120 viên

## BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

## TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

## HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



*Để xa tầm tay của trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*

### Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI ( **SaVipharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 04 tháng 8 năm 2015

**KT. TỔNG GIÁM ĐỐC**

Phó Tổng Giám Đốc (KH - CN)



ĐS: Nguyễn Hữu Minh



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG

Lỗ Minh Hùng