Rx

PTE. LTD. PHARMA QUELLIS SINGAPORE
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ALUVIA

Viên nén bao phim Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

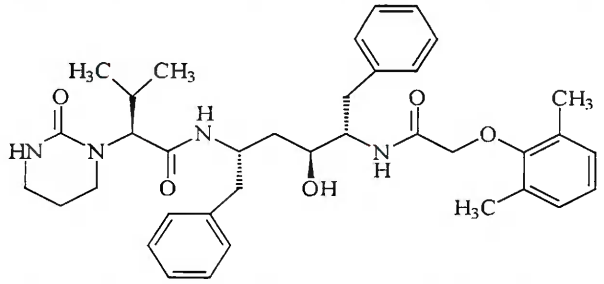
Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

Điều trị theo phác đồ hướng dẫn của chương trình phòng chống HIV-AIDS - Bộ Y tế

MÔ TẢ

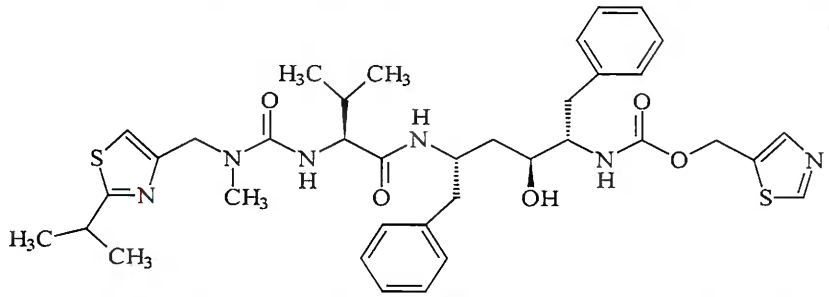
ALUVIA (Lopinavir/Ritonavir) là một công thức phối hợp của Lopinavir và Ritonavir. Lopinavir là một chất ức chế HIV protease. Khi dùng phối hợp trong ALUVIA, Ritonavir ức chế sự chuyển hóa qua trung gian CYP3A của Lopinavir, do đó làm tăng nồng độ lopinavir trong huyết tương.

Lopinavir có công thức hóa học là [1S-[1R*, (R*), 3R*, 4R*]]-N-[4-[[(2,6-dimethylphenoxy) acetyl] amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]telrahydro-alpha-(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide. Công thức phân tử của nó là $C_{37}H_{48}N_4O_5$, và phân tử lượng của nó là 628.80. Lopinavir có công thức cấu tạo như sau:



Ritonavir có công thức hóa học là 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)].

Công thức phân tử của nó là $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ và phân tử lượng của nó là 720.95. Ritonavir có công thức cấu tạo như sau:



Lopinavir là bột trắng đến nâu nhạt. Nó tan tự do trong methanol và ethanol, tan trong isopropanol và thực tế không tan trong nước.

THÀNH PHẦN: Viên nén bao phim ALUVIA dùng để uống chứa:

Dược chất: 100 mg Lopinavir và 25 mg Ritonavir

Tá dược: copovidone, sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica và natri stearyl fumarate. Các tá dược bao phim gồm: polyvinyl alcohol, titanium dioxid (E171), talc, macrogols 3350, sắt đỏ oxide E172.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH

Aluvia được chỉ định phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác điều trị cho bệnh nhân nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1) trên các đối tượng người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên.

Lựa chọn Aluvia để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 đã từng sử dụng thuốc ức chế protease nên dựa vào xét nghiệm đề kháng virus và tiền sử điều trị của bệnh nhân (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng, Dược lực học*)

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Nên sử dụng Aluvia theo chỉ định của bác sĩ đã có kinh nghiệm điều trị nhiễm HIV.

Viên nén Aluvia được nuốt trực tiếp, không nhai, bẻ vỡ hoặc nghiền nát.

LIỀU LƯỢNG: Điều trị theo phác đồ hướng dẫn của chương trình phòng chống HIV/AIDS - Bộ Y tế:

Sử dụng cho người lớn và trẻ vị thành niên

Aluvia được chỉ định với liều chuẩn là 400/100 mg (4 viên 100/25 mg) 2 lần mỗi ngày dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Ở bệnh nhân người lớn, trong những trường hợp cần thiết dùng liều 1 lần mỗi ngày, Aluvia có thể được chỉ định với liều 800/200 mg (4 viên nén 200/50 mg) 1 lần mỗi ngày dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Sử dụng liều 1 lần mỗi ngày nên giới hạn dùng cho những bệnh nhân có rất ít đột biến liên quan đến thuốc ức chế protease (nghĩa là ít hơn 3 đột biến liên quan đến thuốc ức chế protease được mô tả trong kết quả của thử nghiệm lâm sàng, xem phần Dược lực học để biết thông tin đầy đủ về các đối tượng bệnh

nhân) và nên chú ý đến những nguy cơ giảm khả năng duy trì hiệu quả tiêu diệt virus (xem phần Dược lực học) và nguy cơ cao bị tiêu chảy (xem phần *Tác dụng không mong muốn*) so với phác đồ chuẩn được khuyến cáo là dùng 2 lần mỗi ngày.

Sử dụng cho bệnh nhân nhi (trẻ từ 2 tuổi trở lên)
Liều dùng của Aluvia được chỉ định cho người lớn (400/100 mg 2 lần mỗi ngày) có thể sử dụng cho trẻ có trọng lượng bằng hoặc lớn hơn 40 kg hoặc có diện tích bề mặt cơ thể lớn hơn 1,4 m^2 (BSA)*. Trường hợp trẻ em có cân nặng dưới 40 kg hoặc diện tích bề mặt cơ thể từ 0,5 đến 1,4 m^2 và có thể dùng thuốc dạng viên nén, tham khảo liều dùng trong bảng hướng dẫn dưới đây. Trường hợp trẻ em không nuốt được cả viên, tham khảo hướng dẫn sử dụng của dạng dung dịch uống. Theo các dữ liệu sẵn có còn hạn chế, không nên dùng lopinavir/ritonavir phác đồ 1 lần mỗi ngày cho bệnh nhân nhi (xem phần *Dược lực học*)

Trước khi kê đơn viên nén Aluvia 100/25mg, nên xác định trẻ nhỏ có thể nuốt được toàn bộ viên nén hay không. Nếu không, nên sử dụng dạng dung dịch uống.

Bảng sau đây cho thấy hướng dẫn liều dùng của viên nén Aluvia 100/25 mg dựa theo trọng lượng cơ thể và diện tích bề mặt cơ thể (BSA).

Hướng dẫn sử dụng liều Aluvia cho trẻ em		
Trọng lượng (kg)	Diện tích bề mặt cơ thể (m^2)	Liều khuyến cáo của viên nén Aluvia 100/25 (mg) 2 lần mỗi ngày.
15 tới 25	≥ 0,5 đến < 0,9	2 viên (200/50 mg)
> 25 tới 35	≥ 0,9 đến < 1,4	3 viên (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 viên (400/100 mg)

**Liều dùng khuyến cáo theo trọng lượng dựa trên số lượng dữ liệu giới hạn.*

Để thuận tiện cho bệnh nhân, có thể dùng đơn độc Aluvia 200/50 mg hay dùng cùng với Aluvia 100/25 mg để đạt được tổng liều khuyến cáo.

*Diện tích bề mặt cơ thể được tính theo công thức sau:

$$BSA\ (m^2) = \sqrt{(Chiều\ cao\ (cm)\ X\ Cân\ nặng\ (kg)\ /\ 3600)}$$

Trẻ em dưới 2 tuổi
Tính an toàn và hiệu quả của Aluvia chưa được thiết lập cho trẻ dưới 2 tuổi. Dữ liệu hiện có được trình bày trong phần *Dược động học* nhưng không có bất cứ khuyến cáo về liều dùng có thể được đưa ra.

Liệu pháp kết hợp: Efavirenz hoặc nevirapine
Bảng hướng dẫn chuyển đổi liều Aluvia dựa trên diện tích bề mặt cơ thể khi sử dụng phối hợp với efavirenz hoặc nevirapin cho trẻ em.

Hướng dẫn sử dụng liều phối hợp với efavirenz hoặc nevirapine cho trẻ em	
Diện tích bề mặt cơ thể (m^2)	Liều khuyến cáo của viên nén Aluvia 100/25 (mg) 2 lần mỗi ngày.
≥ 0,5 đến < 0,8	2 viên (200/50 mg)
≥ 0,8 đến < 1,2	3 viên (300/75 mg)
≥ 1,2 đến < 1,4	4 viên (400/100 mg)
≥ 1,4	5 viên (500/125 mg)

Để thuận tiện cho bệnh nhân, có thể dùng đơn độc Aluvia 200/50mg hay dùng cùng với Aluvia 100/25 mg để đạt được tổng liều khuyến cáo.

Bệnh nhân suy gan
Ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy gan mức độ nhẹ và trung bình, nồng độ lopinavir tăng khoảng 30% nhưng sự tăng này không đem lại sự thay đổi nào có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Dược động học*). Không có dữ liệu về bệnh nhân suy gan nặng. Không được sử dụng Aluvia cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định*).

Bệnh nhân suy thận
Độ thanh thải tại thận của lopinavir và ritonavir không đáng kể nên có ít khả năng nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng ở bệnh nhân suy thận. Do lopinavir và ritonavir gắn mạnh với protein nên ít có khả năng thuốc có thể được loại bỏ đáng kể bằng thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc.
Phụ nữ có thai và sau sinh
- Không cần điều chỉnh liều lopinavir/ritonavir cho phụ nữ có thai và sau sinh
- Không khuyến cáo dùng liều 1 lần/mỗi ngày cho phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu lâm sàng và dược động học.

CÁCH DÙNG
Viên nén Aluvia được dùng đường uống và phải nuốt trực tiếp, không được nhai, bẻ vỡ hoặc nghiền nát. Viên nén Aluvia có thểdùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Aluvia chống chỉ định với bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với lopinavir, ritonavir hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Bệnh nhân bị suy gan nặng.

Aluvia chứa lopinavir và ritonavir là những chất ức chế CYP3A của hệ thống enzym chuyển hóa thuốc CYP450. Không nên phối hợp Aluvia với các thuốc có độ thanh thải phụ thuộc cao vào CYP3A vì nồng độ thuốc trong huyết tương cao liên quan đến những biến cố nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Các thuốc này bao gồm:

Nhóm thuốc	*Thuốc*	*Phân tích nguyên nhân*
Làm tăng nồng độ các thuốc sử dụng đồng thời		
Các thuốc đối vận alpha 1-adrenoceptor	Alfuzosin	Nồng độ alfuzosin huyết tương tăng có thể dẫn tới giảm huyết áp nghiêm trọng. Chống chỉ định dùng đồng thời Aluvia với alfuzosin (xem phần *Tương tác thuốc*).
Thuốc chống đau thắt ngực	Ranazolin	Nồng độ của ranolazin trong huyết tương tăng lên, có thể làm tăng khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (xem phần *Tương tác thuốc*)
Các thuốc chống loạn nhịp	Amiodarone, dronedarone	Nồng độ amiodaron và dronedaron huyết tương tăng. Do đó, tăng nguy cơ loạn nhịp hoặc các tác dụng bất lợi nghiêm trọng khác.
Các thuốc kháng khuẩn	Acid fusidic	Nồng độ acid fusidic huyết tương tăng. Chống chỉ định dùng đồng thời Aluvia và acid fusidic trong điều trị nhiễm trùng da (xem phần *Tương tác thuốc*).
Thuốc chống ung thư	Neratinib	Nồng độ huyết tương của neratinib tăng, có thể làm tăng nguy cơ của các phản ứng nghiêm trọng và hoặc đe dọa tính mạng (xem phần *Tương tác thuốc*).
	Venetoclax	Nồng độ trong huyết tương của venetoclax tăng. Dẫn đến tăng nguy cơ của hội chứng tiêu khối u ở liều khởi đầu và trong quá trình tăng liều (xem phần *Tương tác thuốc*)
Thuốc điều trị gout	Colchicin	Tăng nồng độ trong huyết tương của colchicin. Nguy cơ xảy ra phản ứng nghiêm trọng và/hoặc tử vong ở bệnh nhân suy gan, suy thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng* và phần *Tương tác thuốc*).
Các thuốc kháng histamin	Astemizol, Terfenadin	Nồng độ astemizole và terfenadine huyết tương tăng. Do đó, tăng nguy cơ loạn nhịp nghiêm trọng do các thuốc này.
Các thuốc chống loạn thần Các thuốc an thần kinh	Lurasidon	Nồng độ của lurasidon trong huyết tương tăng lên, có thể làm tăng khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (xem phần *Tương tác thuốc*)
	Pimozide	Nồng độ pimozide huyết tương tăng. Do đó, tăng nguy cơ các bất thường về máu nghiêm trọng, hoặc các tác dụng bất lợi nghiêm trọng khác của thuốc này.
	Quetiapine	Nồng độ quetiapine huyết tương tăng có thể dẫn tới hôn mê. Chống chỉ định dùng đồng thời với quetiapine (xem phần *Tương tác thuốc*).
Các dẫn xuất nấm cựa gà	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Nồng độ các dẫn xuất nấm cựa gà tăng dẫn tới ngộ độc nấm cựa gà cấp, bao gồm co thắt mạch máu và thiếu máu cục bộ.
Thuốc nhu động đường tiêu hóa	Cisapride	Nồng độ cisapride huyết tương tăng. Do đó, tăng nguy cơ loạn nhịp nghiêm trọng do thuốc này.
Thuốc kháng vi rút viêm gan C tác động trực tiếp	Elbasvir/grazoprevir	Tăng nguy cơ tăng cao enzym alanin transaminase (ALT) (xem phần *Tương tác thuốc*)
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có hoặc không có dasabuvir	Nồng độ paritaprevir trong huyết tương cao, do đó làm tăng nguy cơ tăng cao enzym alanin transaminase (ALT) cao (xem phần *Tương tác thuốc*)
Thuốc hạ lipid máu		
Các thuốc ức chế enzyme HMG-CoA reductase	Lovastatin, Simvastatin	Nồng độ lovastatin và simvastatin huyết tương tăng, do đó tăng nguy cơ các bệnh về cơ kể cả globin cơ niệu kịch phát (xem phần Tương tác thuốc).
Thuốc ức chế protein chuyển hóa microsomal triglyceride (MTTP)	Lomitapide	Nồng độ lomitapid huyết tương tăng (xem phần *Tương tác thuốc*)
Thuốc ức chế enzym PDE5	Avanafil	Nồng độ avanafil huyết tương tăng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng* và phần *Tương tác thuốc*)
	Sildenafil	Chống chỉ định chỉ khi sildenafil được sử dụng trong điều trị tăng áp động mạch phổi (PAH). Nồng độ sildenafil huyết tương tăng. Do đó tăng khả năng xuất hiện các tác dụng bất lợi liên quan đến sildenafile (hạ huyết áp, ngất). Xem phần Cảnh báo và Thận trọng, Tương tác thuốc về sử dụng đồng thời Aluvia với sildenafil cho bệnh nhân rối loạn cương dương.
	Vardenafil	Nồng độ vardenafil huyết tương tăng (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng, Tương tác thuốc*).
Thuốc an thần Thuốc ngủ	Thuốc uống Midazolam, Triazolam	Nồng độ thuốc uống midazolam và triazolam huyết tương tăng, do đó, tăng nguy cơ an thần quá mức và suy hô hấp do các thuốc này. Về chú ý khi sử dụng cùng midazolam tiêm, xem phần *Tương tác thuốc*.
Các thuốc sử dụng đồng thời làm giảm nồng độ Lopinavir/Ritonavir		

Thuốc có nguồn gốc dược liệu	Cỏ St John's wort (*Hypericum perforatum*)	Các thuốc chứa cỏ St.John's (*Hypericum peforatum*) có nguy cơ làm giảm nồng độ huyết tương và giảm tác dụng lâm sàng của lopinavir/ritonavir (xem phần *Tương tác thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Bệnh nhân có các bệnh mắc kèm

Suy gan: tính an toàn và hiệu quả của Aluvia chưa được thiết lập ở bệnh nhân rối loạn đáng kể chức năng gan. Aluvia chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định*). Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc viêm gan C mạn tính điều trị với liệu pháp phối hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng đe dọa tính mạng liên quan đến gan. Khi sử dụng phối hợp các thuốc kháng virus điều trị viêm gan B, C, cần tham khảo các thông tin liên quan của các chế phẩm này.

Bệnh nhân có tiền sử rối loạn chức năng gan bao gồm viêm gan mạn tính có các bất thường về chức năng gan tăng trong suốt quá trình điều trị bằng phác đồ phối hợp các thuốc kháng retrovirus và cần phải theo dõi theo các hướng dẫn thực hành

điều trị chuẩn. Nếu dấu hiệu bệnh gan trở nên trầm trọng hơn thì cần phải xem xét tạm dừng hoặc ngừng hẳn thuốc.

Tăng nồng độ enzym transaminase kèm theo có/hoặc không tăng nồng độ bilirubin đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm đơn HIV-1 đơn thuần và ở bệnh nhân điều trị dự phòng sau 7 ngày sử dụng lopinavir/ritonavir phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Một số trường hợp rối loạn chức năng gan nghiêm trọng cũng đã được ghi nhận.

Các xét nghiệm phù hợp nên được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị với lopinavir/ritonavir và theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Suy thận: do độ thanh thải tại thận của lopinavir và ritonavir không đáng kể nên có ít khả năng nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng ở bệnh nhân suy thận. Do lopinavir và ritonavir gắn mạnh với protein nên ít có khả năng thuốc được loại bỏ đáng kể bằng thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Bệnh máu khó đông: Đã có những báo cáo về sự gia tăng tình trạng chảy máu bao gồm tụ máu dưới da tự phát, tụ máu khớp ở bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông tuýp A và tuýp B sử dụng các thuốc ức chế protease. Một số bệnh nhân đã được bổ sung yếu tố VIII. Trong hơn một nửa số trường hợp được báo cáo, bệnh nhân vẫn tiếp tục được điều trị hoặc bắt đầu điều trị lại với các các thuốc ức chế protease nếu thuốc đã bị dừng trước đó. Mối quan hệ nhân quả đã được xác định mặc dù cơ chế tác dụng vẫn chưa được làm sáng tỏ. Vì vậy những bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông cần thận trọng với khả năng gia tăng tình trạng chảy máu.

Viêm tụy

Viêm tụy đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với Aluvia bao gồm cả những bệnh nhân có tăng triglycerid máu tiến triển. Đa số các trường hợp đã có tiền sử viêm tụy và/hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc khác có thể gây viêm tụy. Nồng độ triglycerid tăng rõ rệt là một nhân tố nguy cơ gây viêm tụy. Bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển có thể có nguy cơ tăng triglycerid máu và bị viêm tụy. Nên cân nhắc đến viêm tụy khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng (buồn nôn, nôn, đau bụng) hoặc các xét nghiệm cận lâm sàng bất thường (nồng độ amylase hoặc lipase trong huyết thanh tăng). Cần tiến hành đánh giá những bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng trên, nên ngừng sử dụng Aluvia nếu bệnh nhân được chẩn đoán viêm tụy (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Hội chứng hoạt hóa lại hệ miễn dịch

Các bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng khi bắt đầu liệu pháp phối hợp các thuốc kháng retrovirus (CART) có thể bị gia tăng phản ứng viêm đối với các tác nhân nhiễm trùng cơ hội không triệu chứng hoặc các nhiễm trùng cơ hội còn sót lại và gây ra tình trạng lâm sàng nghiêm trọng hoặc làm nặng thêm các triệu chứng. Thông thường những phản ứng này xảy ra trong vài tuần hoặc vài tháng đầu khi bắt đầu liệu pháp CART. Các bệnh thường gặp là viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trực khuẩn Mycobacterium tại chỗ và/hoặc toàn thân, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào nên được đánh giá và điều trị nếu cần thiết.

Đã có báo cáo về các rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves') xảy ra trong khi kích hoạt hệ miễn dịch; tuy nhiên, thời gian bắt đầu xuất hiện các rối loạn này là khác nhau và có thể xảy ra sau vài tháng điều trị.

Hoại tử xương

Mặc dù bệnh nguyên có sự tham gia của nhiều yếu tố (bao gồm việc sử dụng corticoid, rượu, suy giảm miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao) nhưng các trường hợp hoại tử xương đã được ghi nhận ở bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển và/hoặc sử dụng phối hợp các thuốc kháng retrovirus (CART). Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu có các triệu chứng đau, nhức, cứng khớp hoặc khó di chuyển.

Kéo dài khoảng PR

Lopinavir/ritonavir được ghi nhận gây kéo dài khoảng PR ở mức vừa phải không có triệu chứng ở người tình nguyện khỏe mạnh. Đã ghi nhận rất ít báo cáo về block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 ở bệnh nhân mắc bệnh tim cấu trúc hoặc có bất thường hệ thống dẫn truyền trước đó hoặc ở bệnh nhân sử dụng các thuốc gây kéo dài khoảng PR (chẳng hạn verapamil hay atazanavir) khi họ sử dụng lopinavir/ritonavir. Nên thận trọng khi sử dụng Aluvia cho những đối tượng bệnh nhân này (xem *Dược lực học*).

Các thông số về trong lượng và chuyển hóa:

Trong quá trình điều trị thuốc kháng virus có thể xuất hiện sự tăng trọng lượng và tăng nồng độ lipid và glucose huyết. Sự thay đổi này có thể là một phần liên quan đến việc kiểm soát bệnh và chế độ sinh hoạt. Với lipid, có một vài trường hợp cho thấy có ảnh hưởng đến việc điều trị, trong khi đó không có bằng chứng rõ ràng cho thấy việc tăng trọng lượng liên quan đến bất kỳ việc điều trị cụ thể nào. Sự kiểm tra nồng độ lipid và glucose huyết là căn cứ tham khảo cho việc xây dựng hướng dẫn điều trị HIV. Nên xử trí tình trạng rối loạn lipid bằng các biện pháp lâm sàng phù hợp.

Tương tác với các thuốc khác

Aluvia chứa lopinavir và ritonavir đều có tác dụng ức chế CYP3A của hệ thống enzym chuyển hóa thuốc CYP450. Aluvia có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A. Sự tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc dùng kèm có thể làm tăng hoặc kéo dài hiệu quả điều trị và các tác dụng không mong muốn của các thuốc này (xem *Chống chỉ định* và *Tương tác thuốc*).

Sử dụng đồng thời delamanid với chất ức chế CYP3A mạnh (như lopinavir/ritonavir) có thể làm tăng đáng kể sự chuyển hóa của delamanid, dẫn đến làm kéo dài khoảng QT. Vì vậy, nếu việc sử dụng đồng thời delamanid và lopinavir/ritonavir đã được đánh giá là cần thiết, thì khuyến cáo cần theo dõi điện tâm đồ (ECG) thường xuyên trong suốt quá trình sử dụng delamanid (xem mục *Tương tác thuốc* và tham khảo *Tóm tắt đặc tính sản phẩm của delamanid*).
Chất ức chế CYP3A4 mạnh như thuốc ức chế protease có thể làm tăng nồng độ bedaquilin dẫn đến làm tăng nguy cơ của các tác dụng không mong muốn liên quan đến bedaquilin. Vì vậy, nên tránh dùng đồng thời bedaquilin với lopinavir/ritonavir. Tuy nhiên, có thể sử dụng thận trọng sự kết hợp này khi lợi ích được đánh giá cao hơn nguy cơ. Khuyến cáo theo dõi điện tâm đồ thường xuyên và kiểm soát các enzym transaminase (xem phần *Tương tác thuốc* và tham khảo *Tóm tắt đặc tính sản phẩm của bedaquilin*).
Đã có báo cáo trong tương tác thuốc về việc ngừng hô hấp và tử vong ở bệnh nhân được điều trị với colchicin và thuốc ức chế CYP3A mạnh như ritonavir. Chống chỉ định sử dụng đồng thời với colchicine ở bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan (xem phần *Chống chỉ định* và *Tương tác thuốc*).

Tránh sử dụng đồng thời Aluvia với colchicine, đặc biệt ở bệnh nhân suy gan, suy thận (xem phần *Tương tác thuốc*).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia với:
- tadalafil, chỉ định điều trị tăng áp động mạch phổi (xem phần *Tương tác thuốc*).
- riociguat (xem phần *Tương tác thuốc*)
- vorapaxar (xem phần *Tương tác thuốc*)
- acid fusidic, chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn xương khớp (xem phần *Tương tác thuốc*).
- salmeterol (xem phần *Tương tác thuốc*).
- rivaroxaban (xem phần *Tương tác thuốc*).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia với atorvastatin. Nếu việc sử dụng atorvastatin là thực sự cần thiết thì nên sử dụng liều thấp nhất có thể và phải theo dõi cẩn thận tính an toàn. Cần thận trọng và cân nhắc giảm liều khi sử dụng phối hợp Aluvia với rosuvastatin. Nếu cần điều trị bằng thuốc ức chế HMG-CoA reductase, nên lựa chọn pravastatin hoặc fluvastatin (xem phần *Tương tác thuốc*).

Thuốc ức chế PDE5: Thận trọng đặc biệt khi chỉ định sildenafil, tadalafil hoặc vardenafil để điều trị rối loạn cương dương cho bệnh nhân đang sử dụng Aluvia. Sử dụng đồng thời Aluvia với các thuốc này làm tăng nồng độ của các thuốc và có thể gây ra các phản ứng có hại liên quan như hạ huyết áp, ngất, thay đổi thị giác và cương dương kéo dài (xem phần *Tương tác thuốc*). Chống chỉ định sử dụng đồng thời avanafil hoặc vardenafil và lopinavir/ritonavir (xem *Chống chỉ định*). Chống chỉ định sử dụng đồng thời sildenafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi với Aluvia (xem *Chống chỉ định*).

Thận trọng đặc biệt khi kê đơn Aluvia và các thuốc gây kéo dài khoảng QT như: chlorpheniramin, quinidin, erythromycin, clarithromycin. Thực vậy, Aluvia làm tăng nồng độ của các thuốc này khi dùng phối hợp và có thể làm tăng phản ứng có hại liên quan đến tim. Các biến cố trên tim đã được ghi nhận với Aluvia trong nghiên cứu tiền lâm sàng; do đó những ảnh hưởng trên tim của Aluvia không thể loại trừ (xem phần *Tác dụng không mong muốn* và *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia với rifampicin. Rifampicin khi phối hợp với Aluvia gây làm giảm nồng độ lopinavir dẫn đến giảm đáng kể hiệu quả điều trị của lopinavir. Nồng độ thích hợp của lopinavir/ritonavir có thể đạt được khi sử dụng Aluvia liều cao hơn nhưng điều này có liên quan đến nguy cơ cao gây độc trên gan và trên tiêu hóa. Do đó, nên tránh sử dụng phối hợp trừ khi thực sự cần thiết (xem phần *Tương tác thuốc*).

Việc sử dụng đồng thời Aluvia và fluticasone hoặc các glucocorticoid khác chuyển hóa qua CYP3A4 như budesonid và triamcinolon không được khuyến cáo trừ khi lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ tác dụng toàn thân của corticoid bao gồm cả hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận (xem phần *Tương tác thuốc*).

Lưu ý khác: Aluvia không phải thuốc điều trị tận gốc nhiễm virus HIV hay bệnh AIDS. Những bệnh nhân đang sử dụng Aluvia vẫn có thể tiến triển tình trạng nhiễm trùng hoặc các bệnh khác liên quan đến HIV và bệnh AIDS.

Natri: Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg)/viên, nên có thể nói là về cơ bản "thuốc không có natri".

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Aluvia chứa lopinavir và ritonavir đều có tác dụng ức chế CYP3A của hệ thống enzym chuyển hóa thuốc CYP450 trên *in vitro*. Sử dụng đồng thời Aluvia với các thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A có thể làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương dẫn tới tăng tác dụng điều trị và phản ứng có hại của chúng. Aluvia không ức chế CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 hoặc CYP1A ở nồng độ được ghi nhận trên lâm sàng (xem phần *Chống chỉ định*).

Nghiên cứu *in vivo* cho thấy Aluvia tự cảm ứng chuyển hóa của chính mình và làm tăng chuyển hóa sinh học của một số thuốc chuyển hóa qua enzym cytochrom P450 (bao gồm CYP2C9 và CYP2C19) và qua phản ứng liên hợp với acid glucuronic. Điều này làm giảm nồng độ trong huyết tương và giảm hiệu quả điều trị của các thuốc sử dụng đồng thời.

Các thuốc chống chỉ định đặc biệt do gây tương tác nghiêm trọng và có khả năng gây biến cố bất lợi nghiêm trọng được liệt kê trong phần *Chống chỉ định*.

Tất cả các nghiên cứu về tương tác, nếu không có mô tả đặc biệt nào khác đều được tiến hành với viên nang lopinavir/ritonavir thì nồng độ của lopinavir thấp hơn khoảng 20% so với khi dùng viên nén 200/50 mg.

Những tương tác lý thuyết và những tương tác đã được ghi nhận giữa các thuốc kháng retrovirus và các thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng tương tác

Tương tác giữa Aluvia với các thuốc sử dụng đồng thời được liệt kê trong bảng dưới đây. (Ký hiệu: "↑" là tăng, "↓" là giảm, "↔" là không thay đổi, "QD": dùng 1 lần một ngày, "BID": dùng 2 lần một ngày và "TID": dùng 3 lần một ngày).

Trừ các trường hợp có chú thích đặc biệt. các nghiên cứu mô tả dưới đây đã được thực hiện với liều liều khuyến cáo của lopinavir/ritonavir (tức là 400/100 mg 2 lần mỗi ngày).

Thuốc phối hợp phân loại theo mục đích điều trị	**Ảnh hưởng của nồng độ thuốc Thay đổi về giá trị trung bình (%) của AUC, C_{max}, C_{min} Cơ chế của tương tác**	**Khuyến cáo lâm sàng về sự phối hợp với Aluvia**
Thuốc kháng retrovirus		
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược có nguồn gốc nucleosid/nucleotid (NRTIs)		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Không cần hiệu chỉnh liều
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Giảm nồng độ do Aluvia làm tăng phản ứng liên hợp glucuronic.	ý nghĩa lâm sàng của việc giảm nồng độ abacavir và zidovudin chưa được biết rõ.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}:↑ 51% Lopinavir: ↔	Không cần hiệu chỉnh liều. Sử dụng liều cao tenofovir có thể làm tăng các biến cố bất lợi bao gồm rối loạn chức năng thận.
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không có nguồn gốc nucleoside (NNRTIs)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C_{max}: ↓ 13% C_{min}: ↓ 42%	Nên tăng liều Aluvia lên 500/125 mg 2 lần mỗi ngày khi sử dụng phối hợp với efavirenz Không sử dụng Aluvia 1 lần mỗi ngày khi phối hợp với efevirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (so với khi dùng liều 400/100 mg BID)	
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 19% C_{min}: ↓ 51%	Nên tăng liều Aluvia lên 500/125 mg 2 lần mỗi ngày khi sử dụng phối hợp với nevirapin. Không sử dụng Aluvia 1 lần mỗi ngày khi phối hợp với nevirapin.
Etravirine (Viên nén Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày)	Etravirine : AUC: ↓ 35% Cmin: ↓ 45% Cmax: ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ Cmin: ↓ 20% Cmax: ↔	Không cần thiết phải điều chỉnh liều
Rilpivirin (Viên nang Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% Cmin: ↑ 74% Cmax: ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ Cmin: ↓ 11% Cmax: ↔ (ức chế enzym CYP3A)	Sử dụng đồng thời lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ rilpivirin nhưng không cần điều chỉnh liều.
Thuốc kháng HIV CCR5		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97% Do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A	Liều dùng của maravivoc phải giảm tới 150 mg, 2 lần mỗi ngày khi sử dụng cùng với Aluvia 400/100 mg, 2 lần mỗi ngày.
Thuốc ức chế men tiếp hợp (integrase)		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30% Lopinavir: ↔	Không cần điều chỉnh liều
Phối hợp với các thuốc ức chế protease của virus HIV khác (PIs) Theo hướng dẫn điều trị hiện hành, không khuyến cáo liệu pháp kép với các thuốc ức chế protease.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID)	Fosamprenavir:	Sử dụng đồng thời fosamprenavir (1400 mg BID) với lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) cho bệnh nhân đã

(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) Hoặc Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Nồng độ của amprenavir giảm đáng kể.	từng sử dụng thuốc ức chế protease làm tăng tỷ lệ xuất hiện biến cố có hại trên tiêu hóa và tăng triglyceride máu mà không làm tăng hiệu quả kháng virus so với liều chuẩn của fosamprebavir/ritonavir. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này. Không sử dụng Aluvia 1 lần mỗi ngày khi phối hợp với amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3.5 lần C_{max}: ↓ (tương tự với liều đơn indinavir 800 mg TID) Lopinavir : ↔ (so với nhóm chứng lịch sử)	Chưa xác định được liều thích hợp cho phối hợp này để đảm bảo hiệu quả và tính an toàn.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir : ↔	Không cần hiệu chỉnh liều.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir : AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này.
Thuốc ức chế bài tiết acid		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol : ↔ Lopinavir : ↔	Không cần hiệu chỉnh liều.
Ranitidin (150 mg liều đơn)	Ranitidin : ↔	Không cần hiệu chỉnh liều.
Thuốc đối vận alpha 1-adrenoceptor		
Alfuzosin	Alfuzosin : Do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A, nồng độ alfuzosin có nguy cơ tăng	Chống chỉ định sử dụng Aluvia cùng Alfuzosin (xem phần *Chống chỉ định*) do có thể tăng biến cố gây độc của alfuzosin, kể cả giảm huyết áp.
Thuốc giảm đau		
Fentanyl	Fentanyl : Aluvia ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương vì vậy làm tăng nguy cơ xảy ra những tác dụng không mong muốn (ức chế hô hấp, an thần)	Theo dõi cẩn thận các tác dụng không mong muốn (đặc biệt là suy hô hấp và cả tác dụng an thần) khi sử dụng đồng thời fentanyl và Aluvia.
Thuốc chống đau thắt ngực		
Ranolazin	Do sự ức chế CYP3A của lopinavir/ritonavir, nồng độ ranolazin có thể tăng lên	Việc sử dụng đồng thời Aluvia với ranolazin là chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định*)
Thuốc chống loạn nhịp		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: nồng độ có thể tăng do CYP3A4 bị ức chế bởi Aluvia.	Chống chỉ định sử dụng Aluvia đồng thời với amiodaron hoặc dronedaron (xem phần *Chống chỉ định*) do có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim hoặc các phản ứng phụ nghiêm trọng khác.
Digoxin	Digoxin : Nồng độ trong huyết tương có thể tăng do sự ức chế P-glycoprotein gây ra bởi Aluvia. Sự tăng nồng độ digoxin có thể giảm sau một thời gian do cảm ứng Pgp	Cần thận trọng, theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin nếu làm được xét nghiệm này trong trường hợp phối hợp Aluvia và digoxin. Nên đưa ra cảnh báo đặc biệt khi kê đơn Aluvia cho bệnh nhân đang sử dụng digoxin vì tác dụng ức chế tức thì P-glycoprotein của Aluvia làm nồng độ digoxin tăng lên đáng kể. Đối với những bệnh nhân bắt đầu sử dụng digoxin khi đang được điều trị bằng Aluvia thì nồng độ digoxin có thể tăng thấp hơn.
Bepridil, Lidocain đường toàn thân và Quinidin	Bepridil, Lidocain đường toàn thân và Quinidin : Nồng độ có thể tăng khi sử dụng phối hợp với Aluvia.	Cần thận trọng và khuyến cáo theo dõi nồng độ thuốc nếu làm được xét nghiệm này.
Kháng sinh		
Clarithromycin	Clarithromycin : AUC của clarithromycin tăng vừa phải do sự ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia.	Bệnh nhân suy thận (CrCL < 30 ml/phút) nên giảm liều của clarithromycin (xem Cảnh báo và thận trọng). Cần thận trọng khi sử dụng clarithromycin phối hợp với Aluvia cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận.
Thuốc chống ung thư và các chất ức chế kinase		

Abemaciclib	Nồng độ huyết tương có thể tăng do ritonavir ức chế CYP3A	Nên tránh sử dụng đồng thời abemaciclib và Aluvia. Nếu sự kết hợp này là cần thiết, xem tờ Tóm tắt đặc tính sản phẩm của abemaciclib để điều chỉnh liều. Theo dõi các phản ứng phụ (ADR) liên quan đến abemaciclib.
Apalutamid	Apalutamid là một chất cảm ứng CYP3A4 từ trung bình đến mạnh và điều này có thể dẫn đến giảm nồng độ lopinavir/ritonavir. Nồng độ apalutamid trong huyết tương có thể tăng lên do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A.	Nồng độ Aluvia giảm có thể dẫn đến mất khả năng kháng virus. Ngoài ra, việc kết hợp apalutamid và Aluvia có thể dẫn đến các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm co giật do nồng độ apalutamid tăng cao hơn. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia với apalutamid.
Afatinib (Ritonavir 200 mg, ngày 2 lần)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Mức độ tăng phụ thuộc vào thời gian sử dụng ritonavir Do sự ức chế BCRP (protein kháng ung thư vú/ABCG2) và ức chế P-gp cấp tính bởi lopinavir/ritonavir	Cần thận trọng khi dùng afatinib với Aluvia. Xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SPC) afatinib để biết các khuyến cáo về điều chỉnh liều lượng. Theo dõi các phản ứng phụ (ADR) liên quan đến afatinib.
Ceritinib	Nồng độ trong huyết tương có thể tăng do sự ức chế CYP3A và P-gp bởi lopinavir/ritonavir	Cần thận trọng khi dùng ceritinib với Aluvia. Xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SPC) của ceritinib để biết các khuyến cáo về điều chỉnh liều lượng. Theo dõi các phản ứng phụ (ADR) liên quan đến ceritinib.
Thuốc ức chế enzym tyrosine kinase như dasatinib và nilotinib, vincristin, vinblastin	Thuốc ức chế enzym tyrosine kinase như dasatinib và nilotinib, vincristin, vinblastin: Tăng nguy cơ xảy ra phản ứng có hại do nồng độ các thuốc chống ung thư liên quan đến ức chế CYP3A4 gây ra bởi Aluvia.	Theo dõi cẩn thận độ dung nạp với các thuốc chống ung thư này.
Encorafenib	Nồng độ huyết tương có thể tăng do sự ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Sự kết hợp encorafenib và Aluvia có thể làm tăng nồng độ của encorafenib, điều đó có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính bao gồm nguy cơ của phản ứng phụ nghiêm trọng như kéo dài khoảng QT. Nên tránh kết hợp encorafenib và Aluvia. Cân nhắc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ và Aluvia cần phải được sử dụng, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận để đảm bảo an toàn.
Fostamatinib	Tăng nồng độ chất chuyển hóa R406 của fostamatinib	Sự kết hợp fostamatinib và Aluvia có thể làm tăng nồng độ chất chuyển hóa R406 của fostamatinib dẫn đến các tác dụng ngoại ý liên quan đến liều như nhiễm độc gan, giảm bạch cầu trung tính, tăng huyết áp hoặc tiêu chảy. Tham khảo hướng dẫn giảm liều trong SmPC của fostamatinib nếu các biến cố này xảy ra.
Ibrutinib	Nồng độ huyết tương có thể tăng do sự ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Sự kết hợp ibrutinib và Aluvia có thể làm tăng nồng độ của ibrutinib, điều đó có thể làm tăng nguy cơ độc tính bao gồm nguy cơ của hội chứng tiêu khối u. Nên tránh kết hợp ibrutinib và Aluvia. Cân nhắc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ và Aluvia cần phải được sử dụng thì giảm liều ibrutinib đến 140 mg và giám sát chặt chẽ về biểu hiện độc tính ở bệnh nhân.
Neratinib	Nồng độ huyết tương có thể tăng do sự ức chế CYP3A bởi ritonavir	Chống chỉ định kết hợp neratinib với Aluvia, do tiềm ẩn xảy ra phản ứng nghiêm trọng và hoặc đe dọa tính mạng, bao gồm độc tính trên gan (xem phần *Chống chỉ định*).
Venetoclax	Do sự ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Nồng độ huyết tương có thể tăng do ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir, kết quả làm tăng nguy cơ của hội chứng tiêu khối u ở liều khởi đầu và trong quá trình tăng liều (xem phần Chống chỉ định và tóm tắt sản phẩm của venetoclax). Đối với những bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạn tăng liều và đang dùng một liều venetoclax hàng ngày ổn định, giảm liều venetoclax ít nhất 75% khi dùng với thuốc ức chế CYP3A mạnh (xem hướng dẫn sử dụng

		thuốc venetoclax SPC). Bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu có liên quan đến độc tính của venetoclax.
Thuốc chống đông		
Warfarin	Warfarin: Nồng độ warfarin có thể bị tác động khi sử dụng phối hợp với Aluvia do cảm ứng CYP2C9.	Cần theo dõi chỉ số INR (chỉ số bình thường hóa quốc tế).
Vorapaxar	Nồng độ trong huyết tương có thể tăng do sự ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Không khuyến cáo dùng kết hợp vorapaxar với Aluvia (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng* và *Tóm tắt đặc tính sản phẩm của vorapaxar*)
Dabigatran etexilate, Edoxaban	Dabigatran etexilate, Edoxaban: Nồng độ trong huyết tương có thể tăng do sự ức chế P-gp bởi lopinavir/ritonavir.	Theo dõi trên lâm sàng và/hoặc giảm liều các thuốc chống đông trực tiếp đường uống (DOAC) nên được cân nhắc khi một DOAC được vận chuyển bởi P-gp không chuyển hóa qua CYP3A4, gồm có dabigatran etexilate và edoxaban, khi được dùng cùng với Aluvia
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg 2 lần/ngày)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% Cmax: ↑ 55% Do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A và P-gp	Sử dụng rivaroxaban cùng Aluvia có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban, tăng nguy cơ chảy máu. Khuyến cáo không nên dùng rivaroxaban cho bệnh nhân đang điều trị bằng Aluvia (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*)
Thuốc chống co giật		
Phenytoin	Phenytoin: Ở trạng thái cân bằng nồng độ trung bình của phenytoin giảm do cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19 gây ra bởi Aluvia. Lopinavir: Nồng độ lopinavir giảm do cảm ứng CYP3A gây ra bởi phenytoin.	Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời phenytoin và Aluvia. Theo dõi nồng độ phenytoin khi sử dụng phối hợp với lopinavir/ritonavir. Khi dùng phối hợp với phenytoin có thể phải tăng liều của Aluvia. Việc hiệu chỉnh liều chưa được đánh giá trong thực hành lâm sàng. Không sử dụng Aluvia 1 lần mỗi ngày khi dùng phối hợp với phenytoin.
Carbamazepin và Phenobarbital	Carbamazepin: Nồng độ có thể tăng do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia. Lopinavir: Nồng độ có thể giảm do cảm ứng CYP3A gây ra bởi carbamazepin và phenobarbital.	Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời carbamazepin hoặc phenobarbital với Aluvia. Theo dõi nồng độ carbamazepin và phenobarbital khi sử dụng phối hợp với lopinavir/ritonavir. Khi dùng phối hợp với carbamazepin hoặc phenobarbital có thể phải tăng liều của Aluvia. Việc hiệu chỉnh liều chưa được đánh giá trong thực hành lâm sàng. Không sử dụng Aluvia 1 lần mỗi ngày khi dùng phối hợp với carbamazepin và phenobarbital.
Lamotrigine và Valproate	Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 46% Do cảm ứng lamotrigine glucoronidation Valproate: ↓	Bệnh nhân phải được kiểm soát chặt chẽ tác dụng giảm VPA khi sử dụng đồng thời Aluvia và acid valproic. Ở bệnh nhân bắt đầu hoặc ngừng sử dụng Aluvia trong khi vẫn đang dùng liều duy trì lamotrigine: có thể cần tăng liều dùng của Lamotrigine nếu thêm Aluvia, hoặc giảm liều nếu ngừng sử dụng Aluvia; do vậy, phải kiểm tra nồng độ Lamotrigine trong máu, đặc biệt trước và trong 2 tuần sau khi bắt đầu sử dụng hoặc ngừng sử dụng Aluvia để biết có cần điều chỉnh liều dùng của Lamotrigine hay không. Ở các bệnh nhân đang dùng Aluvia, bắt đầu sử dụng Lamotrigine: không cần thiết điều chỉnh liều Aluvia, cần tăng dần liều của lamotrigine như khuyến cáo.
Thuốc chống trầm cảm và giải lo âu		
Trazodon liều đơn (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2.4 lần Những tác dụng không mong muốn như buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp và ngất đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời trazodon và ritonavir.	Chưa thể khẳng định sự phối hợp với lopinavir/ritonavir là nguyên nhân gây tăng nồng độ của trazodon. Cần thận trọng khi phối hợp hai thuốc này và nên cân nhắc sử dụng liều thấp trazodon.
Thuốc kháng nấm		
Ketoconazol và Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Nồng độ có thể giảm do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia.	Không sử dụng ketoconazol và itraconazol liều cao (>200 mg/ngày)
Voriconazol	Voriconazol: Nồng độ có thể giảm	Tránh phối hợp voriconazol với ritonavir liều thấp trong Aluvia (100 mg BID), trừ khi đã đánh giá lợi ích /nguy cơ của việc dùng voriconazol cho bệnh nhân.

Thuốc điều trị Gout		
Colchicin liều đơn (Ritonavir 200mg, 2 lần/ngày)	Colchicine: AUC: ↑ 3 lần C_{max}: ↑ 1.8 lần Do Ritonavir ức chế P-gp và/hoặc CYP3A4	Chống chỉ định sử dụng đồng thời Aluvia và colchicine trên bệnh nhân suy gan, suy thận do tăng nguy cơ các phản ứng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng liên quan tới colchicine như độc tính trên thần kinh cơ (bao gồm cả ly giải cơ vân) (xem phần *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng*). Nên giảm liều colchicine hoặc ngừng điều trị ở bệnh nhân có chức năng thận và chức năng gan bình thường nếu việc sử dụng Aluvia được khuyến cáo. Xem thêm thông tin kê đơn của colchicine.
Thuốc kháng histamine		
Astemizole Terfenadine	Nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể tăng do ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Chống chỉ định dùng kết hợp Aluvia và astemizole và terfenadine do làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp tim nghiêm trọng của những tác nhân này (xem phần *Chống chỉ định*)
Thuốc kháng khuẩn		
Acid Fusidic	Acid Fusidic: Nồng độ Acid Fusidic có thể tăng do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A.	Không được sử dụng Aluvia cùng acid fusidic trong các chỉ định da liễu do nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn của acid fusidic, đặc biệt ly giải cơ vân (xem phần Chống chỉ định) Đối với các bệnh nhân đang điều trị bằng Aluvia mắc các nhiễm khuẩn xương khớp, cần thiết sử dụng phối hợp, phải kiểm soát lâm sàng chặt chẽ đối với tác dụng không mong muốn về cơ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).
Thuốc kháng mycobacterium		
Bedaquilin (liều đơn) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày, liều phối hợp).	Bedaquilin: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔ Nồng độ bedaquilin huyết tương có thể bị tác động rõ rệt khi sử dụng phối hợp với lopinavir/ritonavir trong thời gian dài. Do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A4	Nên tránh dùng đồng thời bedaquilin và lopinavir/ritonavir do nguy cơ của các biến cố bất lợi liên quan đến bedaquilin. Có thể dùng phối hợp bedaquilin và lopinavir/ritonavir một cách thận trọng khi lợi ích của sự phối hợp này được đánh giá cao hơn nguy cơ. Khuyến cáo theo dõi điện tâm đồ thường xuyên và kiểm soát các enzym transaminase (xem phần *Tương tác thuốc* và tham khảo *Tóm tắt đặc tính sản phẩm của bedaquilin*).
Delamanid 100 mg, 2 lần/ngày (Loinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, 2 lần/ngày)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (kích thích chuyển hóa delamanid) AUC: ↑ 30% Có thể thấy rõ sự ảnh hưởng lên DM-6705 khi kéo dài việc sử dụng đồng thời với lopinavir/ritonavir	Do nguy cơ của việc kéo dài khoảng QT liên quan đến DM-6705, nên nếu việc sử dụng đồng thời delamanid và lopinavir/ritonavir được đánh giá là cần thiết, thì khuyến cáo cần theo dõi điện tâm đồ (ECG) thường xuyên trong suốt quá trình sử dụng delamanid (xem mục *Tương tác thuốc* và tham khảo *Tóm tắt đặc tính sản phẩm của delamanid*).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (chất mẹ và chất chuyển hóa 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5.7 lần C_{max}: ↑ 3.5 lần	Khi sử dụng với Aluvia, liều rifabutin khuyến cáo là 150 mg, dùng cách ngày 3 lần một tuần (ví dụ Thứ 2 -Thứ 4 -Thứ 6). Tăng cường kiểm soát các phản ứng phụ liên quan đến rifabutin bao gồm giảm bạch cầu trung tính và viêm màng bồ đào, được cảnh báo là tăng lên với rifampicin. Sau đó giảm liều rifabutin xuống 150 mg hai lần một tuần được khuyến cáo cho các bệnh nhân không dung nạp liều 150 mg, dùng 3 lần một tuần. Cần lưu ý rằng, liều rifabutin 150 mg 2 lần một tuần có thể không là lựa chọn ưu tiên vì có nguy cơ kháng thuốc và thất bại điều trị. Không cần điều chỉnh liều Aluvia.
Rifampicin	Lopinavir: Nồng độ của lopinavir giảm mạnh do tác dụng gây cảm ứng CYP3A của rifampicin	Không sử dụng phối hợp Aluvia với rifampicin vì làm giảm nồng độ của lopinavir dẫn đến làm làm đáng kể tác dụng điều trị của lopinavir. Hiệu chỉnh liều của Aluvia thành 400 mg/400 mg (tức là Aluvia 400/100 mg + ritonavir 300 mg) 2 lần mỗi ngày đã được chấp nhận để bù trừ lại tác động gây cảm ứng CYP3A4 của rifampicin. Tuy nhiên, việc hiệu chỉnh liều có thể dẫn đến sự tăng ALT/AST và có thể làm tăng các rối loạn tiêu hóa. Do đó, tránh phối hợp trừ khi thực sự cần thiết. Nếu sự phối hợp không thể tránh được, tăng liều của Alivia lên mức 400 mg/400 mg 2 lần mỗi ngày có thể phối hợp với rifampicin trong trường hợp theo dõi chặt

		chẽ tính an toàn và giám sát nồng độ thuốc trong máu. Liều dùng của Aluvia nên được thăm dò chỉ sau khi đã bắt đầu sử dụng rifampicin. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*)
Thuốc chống loạn thần		
Lurasidon	Nồng độ lurasidon có thể tăng do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A	Việc sử dụng đồng thời với lurasidon là chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định*).
Pimozide	Nồng độ pimozid có thể tăng do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A	Chống chỉ định dùng đồng thời Aluvia và pimozide vì có thể tăng khả năng gây bất thường về huyết học nghiêm trọng hoặc các phản ứng phụ nghiêm trọng khác liên quan đến quetiapin (xem phần *Chống chỉ định*)
Quetiapin	Nồng độ quetiapin có thể tăng do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A	Chống chỉ định dùng đồng thời Aluvia và quetiapin vì có thể tăng độc tính liên quan đến quetiapin.
Benzodiazepin		
Midazolam	Midazolam đường uống: AUC: ↑ 13 lần Midazolam đường tiêm: AUC: ↑ 4 lần Do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia	Không phối hợp Aluvia với midazolam đường uống (xem phần *Chống chỉ định*). cần thận trọng khi sử dụng phối hợp Aluvia và midazolam đường tiêm. Trường hợp phối hợp Aluvia với midazolam đường tiêm nên chỉ được tiến hành tại đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) hoặc các điều kiện chăm sóc tương tự để đảm bảo việc theo dõi chặt về lâm sàng và xử trí thích hợp trong trường hợp suy hô hấp và/hoặc an thần kéo dài. Cần cân nhắc hiệu chỉnh liều của midazolam, đặc biệt nếu sử dụng nhiều hơn một liều đơn midazolam.
Thuốc chủ vận Bet_2-adrenoceptor (tác dụng kéo dài)		
Salmeterol	Salmeterol: Nồng độ có khả năng tăng do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A	Sử dụng salmeterol cùng Aluvia có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn về tim mạch lên quan đến salmeterol như kéo dài khoảng QT, nhịp xoang nhanh. Do vậy, khuyến cáo không sử dụng Aluvia cùng salmeterol. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).
Thuốc chẹn kênh calci		
Felodipin, Nifedipin và Nicardipin	Felodipin, Nifedipin Nicardipin: Nồng độ tăng do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia	Theo dõi hiệu quả điều trị và những tác dụng không mong muốn của các thuốc này khi sử dụng đồng thời với Aluvia.
Thuốc corticosteroid		
Dexamethason	Lopinavir: Nồng độ giảm do dexamethason cảm ứng CYP3A.	Theo dõi lâm sàng hiệu quả kháng virus của các thuốc này khi sử dụng đồng thời với Aluvia.
Fluticason propionat, budesonid, triamcinolon dạng xông hít, dạng dung dịch tiêm, dạng xịt mũi	Fluticason propionat, 50µg xịt mũi 4 lần mỗi ngày: Nồng độ trong huyết tương ↑ Nồng độ cortisol ↓ 86%	Có thể làm tăng hiệu quả điều trị của fluticason propionat khi dùng qua đường xông hít. Tác dụng toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng đồng thời ritonavir với fluticason propionat đường xông hít hoặc xịt; tác dụng tương tự cũng có thể xảy ra với các corticosteroid khác chuyển hóa qua đường P450 3A như budesonid và triamcinolon. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia với các glucocorticoid này trừ khi lợi ích điều trị hơn hẳn nguy cơ tác dụng toàn thân của corticosteroid (xem Cảnh báo và thận trọng). Nên giảm liều glucocorticoid đồng thời theo dõi chặt tác dụng tại chỗ và tác dụng toàn thân của thuốc hoặc thay thế bằng một glucocorticoid khác không phải là cơ chất của CYP3A4 (ví dụ: beclomethason). Ngoài ra khi ngừng glucocorticoid, việc giảm liều từ từ cần được tiến hành trong một khoảng thời gian dài hơn.
Thuốc ức chế phosphodiesterase (PDE5)		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 lần Do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A	Chống chỉ định dùng avanafil với Aluvia (xem phần *Chống chỉ định*)
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 lần Do ức chế CYP3A gây ra bởi lopinavir/ritonavir	<u>Điều trị tăng áp lực động mạch phổi:</u> Chống chỉ định dùng đồng thời Aluvia với sildenafil (xem phần *Chống chỉ định*). Khuyến cáo không nên sử dụng Aluvia cùng với tadalafil <u>Điều trị rối loạn cương dương:</u>
Sildenafil	Sildenafil:	

	AUC: ↑ 11 lần Do ức chế CYP3A gây ra bởi lopinavir/ritonavir	Cần đặc biệt thận trọng khi kê đơn sildenafil hoặc tadalafil cho bệnh nhân đang điều trị bằng Aluvia, bao gồm việc tăng cường theo dõi những tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, ngất, rối loạn thị giác và cương cứng kéo dài (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*) Khi sử dụng đồng thời với Aluvia, không sử dụng liều sildenafil vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ và liều tadalafil vượt quá 10 mg trong vòng 72 giờ.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 lần Do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia	Chống chỉ định dùng đồng thời vardenafil với Aluvia (xem phần *Chống chỉ định*).
Các dẫn xuất nấm cựa gà		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Nồng độ huyết tương có thể tăng do ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Chống chỉ định dùng kết hợp Aluvia và dẫn xuất nấm cựa gà do khả năng gây ra độc tính nấm cựa gà cấp, bao gồm co mạch và thiếu máu cục bộ (xem phần *Chống chỉ định*)
Thuốc tăng nhu động ruột		
Cisapride	Nồng độ huyết tương có thể tăng do ức chế CYP3A bởi lopinavir/ritonavir	Chống chỉ định dùng kết hợp Aluvia và cisapride do làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp tim nghiêm trọng từ tác nhân này (xem phần *Chống chỉ định*)
Thuốc kháng HCV tác động trực tiếp		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑2,71 lần Cmax: ↑1,87 lần C24: ↑3,58 lần Grazoprevir: AUC: ↑11,86 lần Cmax: ↑6,31 lần C24: ↑ 20,70 lần (kết hợp các cơ chế bao gồm ức chế CYP3A) Lopinavir: ↔	Kết hợp sử dụng elbasvir/grazoprevir với Aluvia là chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định*)
Glecaprevir/pibrentasvir	Nồng độ huyết tương có thể tăng do sự ức chế P-glycoprotein, BCRP và OATP1B bởi lopinavir/ritonavir	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời glecaprevir/pibrentasvir và Aluvia do tăng nguy cơ làm tăng ALT (alanin transaminase) dẫn đến tăng tác dụng của glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100mg QD + 400mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑2,17 lần Cmax: ↑2,04 lần Ctrough: ↑2,36 lần (ức chế CYP3A/các chất vận chuyển bài tiết) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Sự kết hợp là chống chỉ định. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD đã được dùng đồng thời với ombitasvir/paritaprevir ritonavir có hoặc không có dasabuvir. Tác dụng trên các thuốc DAAs và lopinavir cũng tương tự như trường hợp đã thấy khi dùng lidoconavir/ritonavir 400/100mg BID (xem phần *Chống chỉ định*)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑6.10 lần Cmax: ↑4.76 lần Ctrough: ↑12.33 lần (ức chế CYP3A/các chất vận chuyển bài tiết) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Nồng độ trong huyết tương của sofosbuvir, velpatasvir và voxilaprevir có thể tăng do sự ức chế P-glycoprotein, BCRP và OATP1B1/3 bởi lopinavir/ritonavir. Tuy nhiên, chi	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia và sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

	tăng nồng độ voxilaprevir là có liên quan lâm sàng.	
Thuốc ức chế HCV Protease		
Boceprevir 800 mg, 3 lần/ngày	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia và boceprevir
Simeprevir 200 mg dùng hàng ngày (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7.2 lần Cmax: ↑ 4.7 lần Cmin: ↑ 14.4 lần	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia và simeprevir
Telaprevir 750mg, 3 lần/ngày	Tealaprevir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Lopinavir: ↔	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia và telaprevir
Các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu		
Cỏ St John wort (*Hypericum perforatum*)	Lopinavir: Nồng độ giảm do cỏ St John's wort gây cảm ứng CYP3A.	Không sử dụng đồng thời các chế phẩm nguồn gốc dược liệu có chứa cỏ St John's wort với lopinavir và ritonavir. Với những bệnh nhân đang sử dụng cỏ St John's wort, ngừng ngay việc dùng cỏ St John's wort và kiểm tra số phiên bản virus trong máu nếu có thể. Nồng độ liponavir và ritonavir có thể tăng lên khi ngừng sử dụng cỏ St John's wort. Vì vậy, cần hiệu chỉnh liều của Aluvia. Tác dụng cảm ứng của cỏ St John's wort có thể kéo dài trong ít nhất 2 tuần sau khi ngừng sử dụng (xem phần *Chống chỉ định*). Do đó, Aluvia bắt đầu sử dụng an toàn 2 tuần sau khi ngừng dùng cỏ St John' wort.
Thuốc ức chế miễn dịch		
Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin) và Tacrolimus	Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus: Nồng độ tăng do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia	Theo dõi thường xuyên nồng độ của các thuốc này trong huyết tương cho đến khi nồng độ đạt trạng thái ổn định.
Thuốc hạ lipid máu		
Lomitapide	Sự ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ lomitapide, với chất ức chế mạnh có thể làm tăng khoảng 27 lần. Do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A4, nồng độ trong huyết tương của lomitapide có thể tăng.	Sử dụng đồng thời Aluvia và lomitapide là chống chỉ định (xem thông tin kê đơn của lomitapide) (xem phần *Chống chỉ định*).
Lovastatin và Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: Nồng độ tăng rõ rệt do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia	Nồng độ của các thuốc ức chế HMG-CoA reductase tăng lên có thể gây ra bệnh cơ bao gồm cả tiêu cơ vân. Vì vậy chống chỉ định phối hợp các thuốc này với Aluvia (xem phần *Chống chỉ định*).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5.9 lần C_{max}: ↑ 4.7 lần Do ức chế CYP3A gây ra bởi Aluvia	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Aluvia với atorvastatin. Nếu việc sử dụng atorvastatin là thực sự cần thiết thì phải dùng liều thấp nhất có thể và kèm theo sự theo dõi cẩn thận tính an toàn. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*)
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 lần C_{max}: ↑ 5 lần Trong khi rosuvastatin ít được chuyển hóa qua CYP3A, sự tăng nồng độ trong máu của rosuvastatin đã được ghi nhận. Cơ chế của tương tác này có thể là do ức chế protein vận chuyển.	Thận trọng và cân nhắc giảm liều khi sử dụng đồng thời Aluvia với rosuvastatin (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*)
Fluvastatin và pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Không xảy ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng.	Nếu cần điều trị bằng thuốc ức chế HMG-CoA reductase thì nên lựa chọn pravastatin và fluvastatin.

	Pravastatin không chuyển hóa qua CYP450 Fluvastatin chỉ chuyển hóa một phần qua CYP2C9.	
Thuốc giảm đau opioid		
Buprenorphin 16 mg QD	Buprenorphin: ↔	Không cần hiệu chỉnh liều
Methadon	Methadon: ↓	Khuyến cáo nên theo dõi nồng độ methadone trong huyết tương
Thuốc tránh thai đường uống		
Ethinyl Oestradiol	Ethinyl Oestradiol: ↓	Trong trường hợp sử dụng đồng thời Aluvia với thuốc tránh thai có chứa ethinyl oestradiol (bất kỳ cách thức tránh thai nào: uống hay miếng dán lên da) nên sử dụng thêm các biện pháp tránh thai khác.
Thuốc hỗ trợ cai nghiện thuốc lá		
Bupropion	Buproprion và chất chuyển hóa có hoạt tính hydroxybupropion: AUC và C_{max} ↓ ~50% Tác dụng này có thể do cảm ứng chuyển hóa của bupropion	Trong trường hợp việc sử dụng đồng thời lopinavir/ritonavir với bupropion là không tránh được nên theo dõi hiệu quả điều trị của bupropion, không vượt quá liều khuyến cáo cho dù đã biệt đến hiện tượng cảm ứng thuốc ở trên.
Liệu pháp thay thế hormone tuyến giáp		
Levothyroxine	Một số trường hợp được báo cáo sau lưu hành đã chỉ ra khả năng tương tác giữa thuốc chứa ritonavir và levothyroxine	Nên theo dõi hormone kích thích tuyến giáp (TSH) ở bệnh nhân sử dụng levothyroxine ít nhất một tháng sau khi bắt đầu và/hoặc kết thúc việc điều trị bằng lopinavir/ritonavir.
Các thuốc giãn mạch		
Bosentan	Lopinavir/Ritonavir: Nồng độ lopinavir/ritonavir máu có thể giảm do bonsentan cảm ứng CYP3A4 Bosentan: AUC: ↑ 5 lần C_{max}: ↑ 6 lần Lúc đầu, bosentan C_{min}: ↑ khoảng 48 lần, do lopinavir/ritonavir ức chế CYP3A4.	Cần trọng khi sử dụng đồng thời Aluvia với bosentan. Khi sử dụng đồng thời Aluvia và bosentan, phải kiểm tra hiệu quả điều trị HIV, phải quan sát bệnh nhân chặt chẽ về ngộ độc bosentan, đặc biệt trong tuần đầu sử dụng phối hợp.
Riociguat	Nồng độ trong huyết tương có thể tăng do sự ức chế CYP3A và P-gp bởi lopinavir/ritonavir	Không khuyến cáo dùng kết hợp riociguat với Aluvia (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng* và *Tóm tắt đặc tính sản phẩm của riociguat*)
Các thuốc khác		
Dựa vào thông tin hiện có về chuyển hóa của thuốc giữa Aluvia với dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azithromycin hoặc fluconazol không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.		

TƯƠNG KỴ THUỐC

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Theo nguyên tắc chung, khi quyết định sử dụng thuốc kháng retrovirus để điều trị nhiễm HIV ở phụ nữ có thai và để hạn chế nguy cơ lây nhiễm HIV trực tiếp sang trẻ sơ sinh, các dữ liệu về sử dụng thuốc trên động vật cũng như kinh nghiệm lâm sàng trên phụ nữ có thai cần được đưa vào để mô tả tính an toàn cho thai nhi.

Lopinavir/ritonavir đã được đánh giá trên bệnh nhân mang thai với số lượng lớn hơn 3000 người, trong đó có trên 1000 người ở giai đoạn ba tháng đầu thai kỳ.

Theo dõi hậu marketing thông qua Dữ liệu đăng ký sử dụng thuốc kháng retrovirus ở phụ nữ có thai – được thành lập từ tháng 01 năm 1989 cho thấy không có báo cáo nào về sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ở hơn 1000 phụ nữ sử dụng Aluvia trong ba tháng đầu thai kỳ. Tỷ lệ dị tật bẩm sinh sau khi sử dụng lopinavir ở bất kỳ giai đoạn thai kỳ nào ngang bằng với tỷ lệ dị tật bẩm sinh quan sát được trong quần thể chung. Không có trường hợp dị tật bẩm sinh gợi ý nguyên nhân gây ra bởi thuốc. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Dựa vào những dữ liệu đã mô tả ở trên, nguy cơ dị tật không chắc chắn xảy ra trên người. Lopinavir có thể sử dụng cho phụ nữ mang thai nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Nghiên cứu trên chuột cho thấy lopinavir được bài tiết qua sữa. Hiện chưa rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Theo nguyên tắc, người mẹ nhiễm HIV nên được khuyến cáo không cho con bú dưới bất kỳ hình thức nào để tránh lây nhiễm HIV.

Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Hiện không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của lopinavir/ritonavir trên khả năng sinh sản ở người.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về tác dụng đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc được công bố. Bệnh nhân nên được thông báo về tác dụng không mong muốn là buồn nôn, giảm thị lực, ù tai, chóng mặt, đau đầu đã được báo cáo khi sử dụng Aluvia (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ về tính an toàn

Tính an toàn của lopinavir/ritonavia được đánh giá trên hơn 2600 bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng pha II-IV, trong đó có hơn 700 bệnh nhân sử dụng liều 800/200 mg 1 lần mỗi ngày (6 viên nang hoặc 4 viên nén). Cùng với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược có nguồn gốc nucleosid (NRTIs), trong một số nghiên cứu lopinavir/ritonavir được sử dụng phối hợp với efavirenz hoặc nevirapin.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất liên quan đến liệu pháp lopinavir/ritonavir trong các thử nghiệm lâm sàng là tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng triglycerid máu và tăng cholesterol máu. Nguy cơ tiêu chảy cao hơn khi dùng Aluvia liều 1 lần mỗi ngày. Tiêu chảy, buồn nôn, nôn có thể xảy ra ở giai đoạn đầu điều trị, trong khi tăng triglycerid máu và tăng cholesterol máu có thể xảy ra muộn hơn. Có 7% số bệnh nhân đã phải ngừng tham gia trước hạn các nghiên cứu pha II-IV do xuất hiện các biến cố bất lợi cần phải điều trị.

Cần lưu ý rằng một số trường hợp viêm tụy đã được báo cáo ở bệnh nhân đang sử dụng lopinavir/ritonavir, bao gồm cả những bệnh nhân tăng triglycerid tiến triển. Hơn nữa, kéo dài khoảng PR cũng được báo cáo trong khi điều trị với lopinavir/ritonavir (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Bảng phân loại phản ứng có hại

Các phản ứng có hại từ thử nghiệm lâm sàng và theo dõi hậu mãi ở bệnh nhân trưởng thành và bệnh nhân nhi:

Những biến cố sau đây đã được xác định là phản ứng có hại. Tất cả các biến cố từ mức độ trung bình đến nặng đã được đưa vào để tính tần suất, cho dù mối quan hệ nhân quả đã được đánh giá hay không. Các phản ứng có hại được trình bày theo nhóm cơ quan hệ thống. Trong mỗi nhóm, tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần của độ nghiêm trọng: hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥1/10000 đến < 1/1000) và không rõ (không thể ước lượng được từ các dữ liệu sẵn có).

Tác dụng không mong muốn ở người trưởng thành được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và theo dõi hậu mãi		
Nhóm cơ quan hệ thống	**Tần suất**	**Phản ứng có hại**
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Hay gặp Thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn da bao gồm viêm mô tế bào, viêm nang lông và nhọt
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, bệnh lympho bạch huyết
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp Ít gặp	Phản ứng quá mẫn bao gồm mày đay và phù mạch Hội chứng tái tạo miễn dịch
Rối loạn nội tiết	Ít gặp	Giảm năng tuyến sinh dục
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp Ít gặp	Rối loạn đường huyết bao gồm cả đái thái đường, tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, giảm cân, giảm cảm giác ngon miệng Tăng cân, tăng cảm giác ngon miệng
Rối loạn tâm thần	Thường gặp Ít gặp	Lo âu Giấc mơ bất thường, giảm ham muốn tình dục
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp Ít gặp	Đau đầu (bao gồm đau nửa đầu), bệnh thần kinh (bao gồm bệnh thần kinh ngoại vi), chóng mặt, mất ngủ Tai biến mạch máu não, co giật, loạn vị giác, mất vị giác, run
Rối loạn mắt	Ít gặp	Giảm thị lực
Rối loạn tai và mê đạo	Ít gặp	Ù tai, chóng mặt
Rối loạn tim	Ít gặp	Xơ vữa động mạch như nhồi máu cơ tim, block nhĩ thất, suy van ba lá
Rối loạn mạch máu	Thường gặp Ít gặp	Tăng huyết áp Huyết khối tĩnh mạch sâu
Rối loạn đường tiêu hóa	Hay gặp Thường gặp Ít gặp	Tiêu chảy, buồn nôn Viêm tụy[1], trào ngược dạ dày thực quản, viêm dạ dày-ruột và viêm đại tràng, nôn, đau bụng (trên và dưới), căng phồng bụng, khó tiêu, bệnh trĩ, đầy hơi Xuất huyết tiêu hóa bao gồm loét tiêu hóa, viêm tá tràng, viêm dạ dày và xuất huyết trực tràng, viêm miệng và loét miệng, rối loạn đại tiện, táo bón, khô miệng.
Rối loạn gan mật	Thường gặp Ít gặp	Viêm gan bao gồm tăng AST, ALT và GGT Vàng da Gan nhiễm mỡ, gan to, viêm đường mật, tăng bilirubin huyết
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Thường gặp Ít gặp Hiếm gặp	Phát ban bao gồm ban sần, viêm da/ban bao gồm eczema và viêm tiết bã nhờn, mồ hôi đêm, ngứa Rụng tóc, viêm mao mạch, viêm mạch

		Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp Ít gặp	Đau cơ, đau bộ cơ xương bao gồm đau khớp và đau lưng, rối loạn cơ như yếu cơ và co cứng cơ Tiêu cơ vân, hoại tử xương
Rối loạn thận và đường tiết niệu	Ít gặp Không rõ	Giảm độ thanh thải creatinin, viêm thận, huyết niệu Sỏi thận
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Thường gặp	Rối loạn chức năng cương dương, rối loạn kinh nguyệt – mất kinh, rong kinh.
Rối loạn chung và tình trạng của vị trí đưa thuốc	Thường gặp	Mệt mỏi bao gồm suy nhược

[1] Xem phần *Cảnh báo và thận trọng*: Viêm tụy và lipid

Mô tả một số phản ứng có hại

Hội chứng Cushing đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng đồng thời ritonavir và fluticason propionate đường xông hít hoặc xịt mũi; tác dụng tương tự cũng có thể xảy ra với các corticosteroid khác chuyển hóa qua con đường CYP3A4 như budesonid (xem phần *Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc*).

Tăng creatine phosphokinase (CPK), đau cơ, viêm cơ và hiếm gặp hơn là tiêu cơ vân đã được ghi nhận với các thuốc ức chế protease, đặc biệt trong trường hợp sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược có nguồn gốc nucleoside.

Các thông số chuyển hóa

Trọng lượng cơ thể và nồng độ lipid và glucose huyết có thể tăng trong quá trình điều trị thuốc kháng vius (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*).

Bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng có thể tăng phản ứng viêm đối với các nhiễm trùng cơ hội không triệu chứng hoặc các nhiễm trùng cơ hội còn sót lại khi bắt đầu điều trị với liệu pháp phối hợp các thuốc kháng retrovirus. Đã có báo cáo về các rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves') xảy ra trong khi kích hoạt hệ miễn dịch; tuy nhiên, thời gian bắt đầu xuất hiện các rối loạn này là khác nhau và có thể xảy ra sau vài tháng điều trị (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*).

Một số trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ đã biết, nhiễm HIV tiến triển hoặc thời gian điều trị bằng liệu pháp phối hợp thuốc kháng retrovirus (CART) kéo dài. Tần suất của tác dụng không mong muốn này vẫn chưa được rõ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Trẻ em

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên, tính an toàn tương tự như đã quan sát được trên người lớn.

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục kiểm soát sự cân bằng lợi ích/nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo của quốc gia.

QUÁ LIỀU

Cho đến nay, dữ liệu về quá liều Aluvia cấp tính ở người còn hạn chế.

Những triệu chứng lâm sàng đã được ghi nhận trên chó bao gồm tăng tiết nước bọt, nôn và tiêu chảy/phân bất thường. Các dấu hiệu ngộ độc đã được ghi nhận trên chuột nhắt, chuột cống và chó bao gồm giảm hoạt động, mất điều hòa, gầy mòn, mất nước và run.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều Aluvia. Nên xử trí quá liều Aluvia bằng các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi dấu hiệu sinh tồn và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Khi có chỉ định cần loại bỏ lượng thuốc chưa hấp thu qua niêm mạc ruột bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Sử dụng than hoạt cũng có thể giúp loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu. Aluvia gắn mạnh với protein vì vậy thẩm tích có thể không hiệu quả trong việc loại bỏ đáng kể thành phần có hoạt tính.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu: Thuốc kháng virus đường dùng toàn thân, điều trị nhiễm HIV, dạng thuốc phối hợp, mã ATC: J05AR10

Cơ chế tác dụng: Hoạt chất kháng virus của Aluvia là lopinavir. Lopinavir là chất ức chế enzym protease của virus HIV-1 và HIV-2. Sự ức chế protease của HIV ngăn cản thủy phân gag-pol polyprotein dẫn đến hình thành ra các virus không hoàn chỉnh và không lây nhiễm.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ: Ảnh hưởng của thuốc lên khoảng QTcF được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, có kiểm soát, chéo đôi, dùng đối chứng placebo và moxifloxacin 400 mg 1 lần mỗi ngày, tiến hành trên 39 người tình nguyện khỏe mạnh với 10 lần ghi điện tâm đồ trong vòng 12 giờ vào ngày thứ 3. Giá trị trung bình khác biệt (khoảng tin cậy 95%) của khoảng QTcF so với placebo là 3.6 (6.3) với liều 400/100 mg 2 lần mỗi ngày và 13.1 (15.8) với liều lớn hơn liều điều trị 800/200 mg 2 lần mỗi ngày. Liponavir/ritonavir liều cao (800/200 mg 2 lần mỗi ngày) làm kéo dài khoảng QRS từ 6 mili giây lên 9.5 mili giây góp phần kéo dài khoảng QT. Giá trị khoảng QTcF ghi nhận được trong ngày thứ 3 tương ứng với 2 chế độ liều trên cao hơn gấp 1.5 lần và 3 lần so với liều khuyến cáo của liponavir/ritonavir sử dụng 1 lần mỗi ngày hoặc 2 lần mỗi ngày ở trạng thái cân bằng. Không bệnh nhân nào có mức tăng QTcF ≥ 60 mili giây so với giá trị nền hoặc khoảng QTcF vượt quá ngưỡng có thể gây biểu hiện trên lâm sàng là 500 mili giây.

Cùng trong nghiên cứu này, sự tăng nhẹ khoảng PR cũng được ghi nhận ở các bệnh nhân dùng liponavir/ritonavir vào ngày thứ 3. Mức thay đổi trung bình so với giá trị nền của khoảng PR nằm trong khoảng 11.6 đến 24.4 mili giây được ghi nhận trong vòng 12

giờ sau khi dùng thuốc. Khoảng PR tối đa ghi nhận được là 286 mili giây và không ghi nhận được trường hợp nào có giá trị hàng giây trong hay block tim độ 2 hoặc độ 3 nào (xem phần Cảnh báo và thận trọng).

Hoạt tính kháng virus trên in vitro: Hoạt tính kháng virus trên *in vitro* của lopinavir với chủng HIV phòng thí nghiệm và phân lập từ lâm sàng đã được đánh giá tương ứng trên các dòng nguyên bào lympho và các tế bào lympho máu ngoại biên gây nhiễm. Trong trường hợp không có mặt huyết thanh người, IC_{50} trung bình của lopinavir với 5 chủng HIV-1 phòng thí nghiệm là 19 nM. Trong trường hợp không có mặt và có 50% huyết thanh người thì giá trị IC_{50} trung bình của lopinavir với chủng $HIV\text{-}1_{IIIB}$ trên dòng tế bào MT4 tương ứng là 17 nM và 102 nM. Ở trường hợp không có mặt huyết thanh người, giá trị EC_{50} trung bình của liponavir với một số chủng HIV-1 được phân lập từ lâm sàng là 6.5 nM.

Kháng thuốc

Chọn lọc kháng thuốc trên in vitro

Một số chủng phân lập HIV-1 giảm nhạy cảm với lopinavir đã được chọn lọc trên *in vitro*. HIV-1 được nuôi cấy trong môi trường có chứa lopinavir đơn độc và chứa liponavir kết hợp ritonavir ở các tỷ lệ nồng độ tương ứng với khoảng nồng độ được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng Aluvia. Phân tích kiểu gen và kiểu hình các virus được chọn lọc trong môi trường này cho thấy sự có mặt của ritonavir, với các nồng độ thử không ảnh hưởng đến việc chọn lọc virus kháng lopinavir. Nhìn chung, phân tích đặc điểm kiểu hình đề kháng chéo trên *in vitro* giữa lopinavir và các thuốc ức chế protease khác cho thấy sự giảm nhạy cảm với lopinavir có mối tương quan chặt chẽ với sự giảm nhạy cảm với ritonavir và indinavir, nhưng không có mối tương quan chặt chẽ nào với sự giảm nhạy cảm với amprenavir, saquinavir và nelfinavir.

Phân tích kháng thuốc ở bệnh nhân chưa điều trị thuốc ARV

Trong các nghiên cứu lâm sàng với số lượng hạn chế chủng phân lập được lựa chọn để kháng lopinavir chưa được ghi nhận ở bệnh nhân mới không có kháng ức chế protease ở mức nền. Xem thêm thông tin chi tiết trong các thử nghiệm lâm sàng.

Phân tích kháng thuốc ở bệnh nhân đã điều trị thuốc ức chế protease

Chọn lọc đề kháng với lopinavir ở bệnh nhân bị thất bại với phác đồ điều trị bằng thuốc ức chế protease trước đó được mô tả bằng phân tích dọc các chủng phân lập được từ 19 bệnh nhân đã điều trị với thuốc ức chế protease trong 2 nghiên cứu pha II và một nghiên cứu pha III, đối tượng nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân không ức chế được hoàn toàn sự phát triển của virus hoặc có sự tăng số lượng virus bật lại sau khi đã có đáp ứng ban đầu với thuốc và những bệnh nhân có tăng kháng thuốc trên *in vitro* giữa mức nền và mức bật lại (được định nghĩa là sự xuất hiện đột biến mới hoặc thay đổi 2 lần nhạy cảm kiểu hình với lopinavir). Sự kháng thuốc tăng lên phổ biến nhất ở bệnh nhân mà chủng phân lập nền đã có một số đột biến khác liên quan đến các thuốc ức chế protease, nhưng mức độ nhạy cảm với lopinavir < 40 lần so với mức nền. Những đột biến thường gặp nhất là V82A, I54V và M46I. Các đột biến L33F, I50V và V32I phối hợp với I47V/A cũng đã được ghi nhận. 19 chủng phân lập có IC_{50} tăng 4.3 lần so với các chủng phân lập nền (từ 6.2 đến 43 lần so với virus hoang dại).

Kiểu gen liên quan đến kiểu hình giảm nhạy cảm với lolinavir ở những virus được chọn lọc bởi các thuốc ức chế protease khác. Hoạt tính kháng virus trên *in vitro* của lopinavir trên đã được đánh giá trên 112 chủng phân lập từ các bệnh nhân đã được đánh giá thất bại điều trị với một hoặc nhiều thuốc ức chế protease. Trong phạm vi các chủng này, các đột biến trên HIV protease liên quan đến giảm nhạy cảm với lopinavir trên *in vitro* là: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V và L90M. Giá trị EC_{50} trung bình của lopinavir với các chủng phân lập đột biến ở các vị trí acid amin 0-3, 4-5, 6-7, và 8-10 trên amino acid tương ứng cao hơn gấp 0,8; 2,7; 13,5 và 44,0 lần so với EC_{50} của chủng HIV hoang dại. Trên 16 virus có sự thay đổi lớn hơn 20 lần đều chứa các đột biến ở các vị trí 10, 54, 63 cộng 82 và/hoặc 84. Ngoài ra, chúng còn chứa trung bình khoảng 3 đột biến tại các vị trí acid amin số 20, 24, 46, 53, 71 và 90. Ngoài các đột biến được mô tả ở trên, đột biến V32I và I47A đã được ghi nhận ở các chủng bật lại có giảm nhạy cảm với lopinavir ở bệnh nhân đã sử dụng thuốc ức chế protease đang sử dụng lopinavir/ritonavir. Các đột biến I47A, L76V đã được ghi nhận ở các chủng bật lại giảm nhạy cảm với lopinavir ở bệnh nhân đang sử dụng lopinavir/ritonavir.

Kết luận liên quan đến ý nghĩa của các đột biến riêng biệt hoặc các đột biến chung có thể thay đổi với các dữ liệu bổ sung do đó nên tham khảo các hệ thống phân tích hiện tại kiểm tra kháng thuốc.

Hoạt tính kháng virus của lopinavir/ritonavir ở những bệnh nhân đã thất bại điều trị với thuốc ức chế protease

Ý nghĩa lâm sàng của sự giảm nhạy cảm với lopinavir trên *in vitro* được đánh giá thông qua đáp ứng virus với liệu pháp lopinavir/ritonavir so với giá trị nền kiểu gen và kiểu hình virus ở 56 bệnh nhân đã thất bại điều trị với nhiều thuốc ức chế protease trước đó. Giá trị EC_{50} của lopinavir với 56 chủng virus phân lập nền cao hơn từ 0,6 đến 96 lần giá trị EC_{50} với chủng HIV hoang dại. Sau 48 tuần điều trị với lopinavir/ritonavir, efavirenz và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược có nguồn gốc nucleoside, tại lượng ARN của virus HIV ≤ 400 phiên bản/ml đã được ghi nhận 93% (25/27), 73% (11/15) và 25% (2/8) số bệnh nhân có sự giảm nhạy cảm với lopinavir so với giá trị nền tương ứng ≤ 10 lần, từ 10 đến 40 lần và ≥ 40 lần. Ngoài ra, đáp ứng virus đã được ghi nhận ở 91% (21/23), 71% (15/21) và 33% (2/6) bệnh nhân có 0-5, 6-7 và 8-10 đột biến trên HIV protease liên quan đến giảm nhạy cảm với lopinavir trên *in vitro*. Do những bệnh nhân không phơi nhiễm với Aluvia hoặc efavirenz trước đó, một phần đáp ứng có thể do hoạt tính kháng virus của efavirenz, đặc biệt ở bệnh nhân mang virus có đề kháng cao với lopinavir. Nghiên cứu này không có nhóm bệnh nhân đối chứng không sử dụng lopinavir/ritonavir.

Kháng chéo

Hoạt tính của các thuốc ức chế protease với các chủng phân lập có sự tăng đề kháng với lopinavir sau khi điều trị lopinavir/ritonavir ở bệnh nhân đã từng sử dụng thuốc ức chế protease: Sự có mặt của hiện tượng kháng chéo với các thuốc ức chế protease khác đã được phân tích trên 18 chủng phân lập bật lại cho thấy có sự tiến triển của đề kháng lopinavir trong 3 nghiên cứu pha II và 1 nghiên cứu pha III của lopinavir/ritonavir trên bệnh nhân đã từng sử dụng thuốc ức chế protease. Giá trị IC_{50} trung bình của lopinavir với 18 chủng phân lập nền và bật lại tương ứng gấp 6.9 và 63 lần so với chủng HIV hoang dại. Nhìn chung, các chủng phân lập bật lại đều lưu giữ được (nếu kháng chéo ở mức nền) hoặc phát triển kháng chéo đáng kể với indinavir, saquinavir và atazanavir. Giảm nhẹ sinh hoạt tính của amprenavir giảm nhẹ đã được ghi nhận với giá trị IC_{50} trung bình tăng từ 3.7 đến 8 lần tương ứng với các chủng nền và chủng bật lại. Những chủng phân lập còn nhạy cảm với tipranavir tăng giá trị IC_{50} trung bình tương ứng 1.9 và 1.8 lần với

các chủng nền và chủng bật lại so với chủng virus hoang dại. Nên tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của Aptivus để bổ sung thêm thông tin sử dụng tipranavir bao gồm các yếu tố kiểu hình dự đoán đáp ứng trong điều trị HIV-1 đã kháng lại lopinavir.

Kết quả nghiên cứu lâm sàng

Tác dụng của lopinavir/ritonavir (phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) lên các chất chỉ điểm sinh học (hàm lượng ARN của virus HIV trong huyết tương và số lượng tế bào T CD4+) đã được đánh giá trong các nghiên cứu đối chứng có kiểm soát có sử dụng lopinavir/ritonavir trong khoảng thời gian từ 48 đến 360 tuần.

Sử dụng thuốc cho người lớn

Với bệnh nhân chưa từng điều trị thuốc kháng virus

Nghiên cứu M98-863 có phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi tiến hành trên 653 bệnh nhân chưa từng điều trị thuốc kháng virus được sử dụng lopinavir/rotinavir (400/100 mg 2 lần mỗi ngày) được so sánh với nelfinavir (750 mg 3 lần mỗi ngày), stavudin và lamivudin. Số lượng tế bào T CD4+ trung bình ở mức nền là 259 tế bào/mm^3 (dao động từ 2 đến 949 tế bào/mm^{3+}) và hàm lượng ARN của virus HIV-1 ở mức nền là 4.9 log_{10} phiên bản/ml (dao động từ 2.6 đến 6.8 log_{10} phiên bản/ml).

Bảng 1

Kết quả ở tuần thứ 48: Nghiên cứu M98-863		
	Lopinavir/ritonavir (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
Hàm lượng ARN của HIV < 400 phiên bản/ml*	75%	63%
Hàm lượng ARN của HIV < 50 phiên bản/ml*†	67%	52%
Số lượng tế bào T CD4+ trung bình tăng so với nền (tế bào/mm^3)	207	195

*Trong đó, những bệnh nhân thiếu kết quả xét nghiệm được coi là thất bại về mặt virus học.
†p<0.001

113 bệnh nhân điều trị bằng nelfinavir và 74 bệnh nhân điều trị bằng lopinavir/ritonavir có hàm lượng ARN của HIV trên 400 phiên bản/ml trong khoảng thời gian điều trị từ tuần 24 đến tuần 96. Trong số đó, các chủng phân lập từ 96 bệnh nhân điều trị với nelfinavir và 51 bệnh nhân điều trị lopinavir/ritonavir có thể được khuyếch đại để đánh giá kháng thuốc. Kháng nelfinavir được định nghĩa bởi sự có mặt của gen đột biến D30N hoặc L90M đã được ghi nhận ở 41/96 bệnh nhân (43%). Kháng lopinavir được định nghĩ bởi sự có mặt của bất kỳ đột biến ở vị trí khởi đầu hoặc ở vị trí hoạt động trên protease (xem phần trên) đã được ghi nhận 0/50 bệnh nhân (0%). Sự vắng mặt của virus kháng lopinavir đã được xác nhận qua phân tích kiểu hình.

Nghiên cứu M05-730 là thử nghiệm phân nhóm ngẫu nhiên, mở, đa trung tâm tiến hành so sánh điều trị với lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1 lần mỗi ngày kết hợp tenofovir DF, emtricitabin và lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần mỗi ngày kết hợp tenofovir DF, emtricitabin trên 664 bệnh nhân chưa từng điều trị thuốc kháng virus. Do tương tác dược động học đã công bố giữa lopinavir/ritonavir và tenofovir (xem phần 4.5), kết quả của nghiên cứu này không thể ngoại suy hoàn toàn khi sử dụng các phác đồ khác của lopinavir/rotinavir. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để sử dụng lopinavir/ritonavir liều 800/200 mg 1 lần mỗi ngày (n=333) hoặc sử dụng lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần mỗi ngày (n=331). Hơn nữa sự phân thành từng nhóm (viên nén và viên nang mềm) là theo tỷ lệ 1:1. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc dạng viên nén hoặc viên nang mềm trong 8 tuần sau đó tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc dạng viên nén 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày trong phần sau của nghiên cứu. Bệnh nhân được điều trị bằng emtricitabin 200 mg 1 lần mỗi ngày và tenofovir DF 300 mg 1 lần mỗi ngày. Nghiên cứu đã định nghĩa sự không thua kém của chế độ liều dùng 1 lần mỗi ngày so với liều 2 lần mỗi ngày được chứng minh nếu cận dưới của khoảng tin cậy 95% về sự khác biệt của tỷ lệ đối tượng đáp ứng (liều 1 lần mỗi ngày trừ đi liều 2 lần mỗi ngày) thấp hơn -12% ở tuần 48. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 39 (dao động từ 19 đến 71), 75% là người da trắng, nam giới chiếm 78%. Số lượng tế bào T CD4+ trung bình ở mức nền là 216 tế bào/mm^3 (dao động từ 20 đến 775 tế bào/mm^3) và hàm lượng ARN của HIV-1 trung bình ở mức nền là 5.0 log_{10} phiên bản/ml (dao động từ 1.7 đến 7.0 log_{10} phiên bản/ml).

Bảng 2

Đáp ứng virus học của các đối tượng nghiên cứu ở tuần 48 và tuần 96						
	Tuần 48			**Tuần 96**		
	QD	**BID**	**Sự khác biệt [Khoảng tin cậy 95%]**	**QD**	**BID**	**Sự khác biệt [Khoảng tin cậy 95%]**
NC=Thất bại	257/333 (77.2%)	251/331 (75.8%)	1.3% [-5.1 ; 7.8]	216/333 (64.9%)	229/331 (69.2%)	-4.3% [-11.5 ; 2.8]
Dữ liệu đã ghi nhận	257/295 (81.1%)	250/280 (89.3%)	-2.2% [-7.4 ; 3.1]	216/247 (87.4%)	229/248 (92.3%)	-4.9% [10.2 ; 0.4]
Mức tăng trung bình của số lượng tế bào T CD4+ so với nền (tế bào/mm^3)	186	198		238	254	

Sau 96 tuần, kết quả xét nghiệm kiểu gen kháng thuốc thu được từ các bệnh nhân đáp ứng virus không hoàn chỉnh gồm 25 bệnh nhân trong nhóm sử dụng liều 1 lần mỗi ngày và 26 bệnh nhân trong nhóm sử dụng liều 2 lần mỗi ngày. Trong nhóm sử dụng liều 1 lần mỗi ngày không có bệnh nhân nào có đề kháng lopinavir và trong nhóm sử dụng thuốc liều 2 lần mỗi ngày có 1 bệnh nhân có kháng ức chế protease rõ rệt ở mức nền đã giải thích sự xuất hiện đề kháng với lopinavir trong nghiên cứu.

Sự duy trì đáp ứng virus với lopinavir/ritobavir (phối hợp với thuốc ức chế enzym phiên mã ngược có nguồn gốc nucleosid/nucleotid) cũng đã được ghi nhận trong 1 nghiên cứu nhỏ ở pha II (M97-720) trong suốt 360 tuần điều trị. Nghiên cứu gồm 100 bệnh nhân được bắt đầu điều trị với lopinavir/ritonavir (bao gồm 51 bệnh nhân sử dụng liều 400/100 mg 2 lần mỗi ngày và 49 bệnh nhân sử dụng liều 200/100 mg 2 lần mỗi ngày hoặc 400/200 mg 2 lần mỗi ngày). Tất cả bệnh nhân được công khai đổi liều lopinavir/ritonavir

ở mức liều 400/100 mg 2 lần mỗi ngày vào khoảng giữa tuần 48 và tuần 72. 39 bệnh nhân (39%) không tiếp tục nghiên cứu, trong đó 16 bệnh nhân (16%) dừng điều trị do gặp các biến cố bất lợi, một bệnh nhân trong số đó đã tử vong. 61 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu (35 bệnh nhân sử dụng liều khuyến cáo 400/100 mg 2 lần mỗi ngày trong suốt quá trình nghiên cứu).

Bảng 3

Kết quả ở tuần 360: Nghiên cứu M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N=100)
Hàm lượng ARN của HIV < 400 phiên bản/ml	61%
Hàm lượng ARN của HIV < 50 phiên bản/ml	59%
Mức tăng trung bình của số lượng tế bào T CD4+ so với nền (tế bào/mm^3)	501

Sau 360 tuần, phân tích kiểu gen của các chủng virus phân lập đã được tiến hành ở 19 trong 28 bệnh nhân được xác nhận có hàm lượng ARN của HIV trên 400 phiên bản/ml cho thấy không có đột biến ở vị trí khởi đầu hay ở vị trí hoạt động trên protease (amino acid ở các vị trí 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 và 90) hoặc sự kháng thể hiện trên kiểu hình của thuốc ức chế protease.

Bệnh nhân đã điều trị thuốc kháng retrovirus trước đó

Một nghiên cứu mở có phân nhóm ngẫu nghiên M06-802 so sánh tính an toàn, khả năng dung nạp và hoạt tính kháng virus của viên nén lopinavir/ritonavir với liều dùng 1 lần mỗi ngày và 2 lần mỗi ngày trên 599 bệnh nhân có tải lượng virus phát hiện được khi điều trị kháng virus hiện tại. Những bệnh nhân chưa điều trị với lopinavir/ritonavir trước đó được phân nhóm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 vào nhóm sử dụng lopinavir/ritonavir liều 800/200 mg 1 lần mỗi ngày (n=300) hoặc liều 400/100 mg 2 lần mỗi ngày (n=299). Bằng ít nhất 2 thuốc ức chế enzym phiên mã ngược tương tự nucleoside/nucleotide được các nghiên cứu viên kê đơn thêm cho bệnh nhân. Các bệnh nhân tham gia phơi nhiễm ở mức đó. Trung bình với thuốc ức chế protease có nhiều hơn nửa bệnh nhân chưa bao giờ sử dụng thuốc ức chế protease trước đó và khoảng 80% bệnh nhân mang 1 chủng virus có ít hơn 3 đột biến trên protease. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân đưa vào nghiên cứu là 41 tuổi (dao động từ 21 đến 73 tuổi); 51% là người da trắng và 66% là nam giới. Số lượng tế bào T CD4+ trung bình ở mức nền là 254 tế bào/mm^3 (dao động từ 4 đến 952 tế bào/mm^3) và hàm lượng ARN của HIV-1 trung bình ở mức nền là 4.3 $\log_{10}$ phiên bản/ml (dao động từ 1.7 đến 6.6 $\log_{10}$ phiên bản/ml). Khoảng 85% bệnh nhân có tải lượng virus < 100 000 phiên bản/ml.

Bảng 4

Đáp ứng virus học của các đối tượng trong nghiên cứu 802 ở tuần 48			
	QD	**BID**	**Sự khác biệt [Khoảng tin cậy 95%]**
NC=Thất bại	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8% ; 11,1%]
Dữ liệu đã ghi nhận	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,8%; 11,9%]
Mức tăng trung bình của số lượng tế bào T CD4+ so với nền (tế bào/mm^3)	135	122	

Sau 48 tuần, kết quả xét nghiệm gen kháng thuốc có được từ những bệnh nhân đáp ứng virus không hoàn chỉnh gồm 75 bệnh nhân trong nhóm sử dụng thuốc 1 lần mỗi ngày và 75 bệnh nhân trong nhóm sử dụng thuốc 2 lần mỗi ngày. Ở nhóm sử dụng thuốc 1 lần mỗi ngày 6/75 bệnh nhân (8%) có xuất hiện các đột biến mới trên protease (các vị trí mã hóa 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90). 12/77 (16%) bệnh nhân trong nhóm sử dụng liều 2 lần mỗi ngày cũng xuất hiện các đột biến tương tự.

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân nhi

Một nghiên cứu mở M98-940 về dạng bào chế lỏng của lopinavir/ritonavir tiến hành trên 100 bệnh nhi trong đó có 44% bệnh nhi chưa điều trị với thuốc kháng retrovirus và 56% bệnh nhi đã điều trị với thuốc kháng retrovirus. Tất cả các bệnh nhân đều chưa từng sử dụng thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không có nguồn gốc nucleoside. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nghiên vào 1 trong 2 nhóm sử dụng liều 230 mg lopinavir/ 57.5 mg ritonavir trên 1 m^2 diện tích bề mặt cơ thể và nhóm sử dụng liều 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir trên 1 m^2 diện tích bề mặt cơ thể. Những bệnh nhân chưa điều trị với thuốc kháng retrovirus được sử dụng thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nguồn gốc nucleosid. Còn những bệnh nhân đã từng điều trị với thuốc kháng virus thì được sử dụng nevirapin kết hợp với 2 thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nguồn gốc nucleoside. Tính an toàn, hiệu quả và các đặc tính dược động học của hai chế độ liều được đánh giá sau 3 tuần điều trị ở mỗi bệnh nhân. Sau đó, tất cả các bệnh nhân được tiếp tục sử dụng liều 300/75 mg trên 1 m^2 diện tích bề mặt cơ thể. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 5 tuổi (dao động từ 6 tháng đến 12 tuổi), trong đó 14 bệnh nhân dưới 2 tuổi và 6 bệnh nhân 1 tuổi. Số lượng tế bào T CD4+ trung bình ở mức nền là 838 tế bào/mm^3 và hàm lượng ARN của HIV-1 trung bình ở mức nền là 4,7 $\log_{10}$ phiên bản/ml.

Bảng 5

Kết quả nghiên cứu M98-940 ở tuần 48		
	Bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc kháng retrovirus trước đó (N=44)	**Bệnh nhân đã được điều trị với thuốc kháng retrovirus (N=56)**
Hàm lượng ARN của HIV < 400 phiên bản/ml	84%	75%
Mức tăng trung bình của số lượng tế bào T CD4+ so với nền (tế bào/mm^3)	404	284

KONCERT/PENTA 18 là một nghiên cứu nhãn mở, ngẫu nhiên, đa trung tâm nhằm đánh giá dược động học, hiệu lực và tính an toàn của viên nén lopinavir/ritonavir 100/25 mg tính liều theo cân nặng dùng 2 lần/ ngày so với 1 lần/ ngày trong phác đồ điều trị phối hợp với các thuốc kháng HIV (cART) ở trẻ em nhiễm HIV-1 đã ức chế được virus (n=173). Trẻ nhiễm đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu khi dưới 18 tuổi, cân nặng ≥ 15 kg, đang điều trị cART bao gồm lopinavir/ritonavir, tải lượng virus ARN HIV-1 <

50 bản sao/ml trong ít nhất 24 tuần và có thể nuốt được viên thuốc. Tại tuần thứ 24, hiệu lực và tính an toàn ở bệnh nhi sử dụng viên nén lopinavir/ritonavir 100/25 mg liều 2 lần/ ngày (n=87) cho kết quả tương đồng với hiệu lực và tính an toàn thấy được ở các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân trưởng thành và bệnh nhân nhi dùng lopinavir/ritonavir liều 2 lần/ ngày. Cũng tại tuần 24, phần trăm bệnh nhân có tải lượng virus ARN HIV-1 < 50 bản sao/ml ở bệnh nhi sử dụng viên nén lopinavir/ritonavir liều 1 lần/ ngày (88,2%) thấp hơn ở bệnh nhân sử dụng liều 2 lần/ngày (96,6%, p=0,040), chủ yếu là do sự gắn thấp hơn của nhóm 1 lần/ngày. Hiệu quả của chế độ liều 2 lần/ngày tăng lên do có sự khác biệt rõ rệt về các thông số dược động học của chế độ liều này (xem phần *Dược động học*).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học của lopinavir phối hợp với ritonavir được đánh giá trên người tình nguyện khỏe mạnh và trên bệnh nhân bị nhiễm HIV, không có sự khác biệt đáng kể được ghi nhận giữa hai nhóm này. Lopinavir được chuyển hóa chủ yếu hoàn toàn qua CYP3A. Ritonavir ức chế quá trình chuyển hóa của lopinavir, do đó làm tăng nồng độ của lopinavir trong huyết tương. Các nghiên cứu cho thấy, điều trị bằng Aluvia 400/100 mg 2 lần mỗi ngày tạo nồng độ lopinavir ở trạng thái cân bằng trong huyết tương cao hơn gấp 15 đến 20 lần nồng độ của ritonavir ở bệnh nhân bị nhiễm HIV. Nồng độ ritonavir ít hơn 7% so với nồng độ thu được sau khi dùng ritonavir liều 600 mg 2 lần mỗi ngày. Nghiên cứu kháng virus trên *in vitro* cho thấy giá trị EC_{50} của lopinavir thấp hơn gần 10 lần so với ritonavir. Do đó hoạt tính kháng virus của Aluvia là do lopinavir.

Hấp thu

Dùng đa liều 400/100 mg lopinavir/ritonavir 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần với điều kiện không hạn chế về chế độ ăn cho thấy nồng độ đỉnh của lopinavir trong huyết tương (C_{max}) (giá trị trung bình ± SD) là 12.3 ± 5.4 µg/ml, xuất hiện khoảng 4 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định thu được trước khi sử dụng liều buổi sáng là 8.1 ± 5.7 µg/ml. Giá trị AUC của lopinavir với khoảng cách liều là 12 giờ đạt trung bình là 113.2 ± 60.5 µg.h/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối của lopinavir khi phối hợp với ritonavir chưa được thiết lập trên người.

Ảnh hưởng của thức ăn đến hấp thu qua đường uống: Sử dụng liều đơn viên nén Aluvia 400/100 mg với chế độ ăn đầy đủ (giàu chất béo, 872 kcal, 56% lượng calo được cung cấp từ chất béo) được so sánh với khi dùng thuốc lúc đói cho thấy không có sự thay đổi đáng kể giá trị về C_{max} và AUC_{inf}. Do đó, viên nén Aluvia có thể sử dụng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Viên nén Aluvia ít bị biến đổi dược động học do điều kiện ăn uống hơn so với viên nang mềm Aluvia.

Phân bố

Ở trạng thái ổn định, tỷ lệ lopinavir gắn với protein trong huyết tương khoảng 98 – 99%. Lopinavir gắn với cả alpha-1-acid glycoprotein (AAG) và albumin, tuy nhiên lopinavir có ái lực cao hơn với AAG. Ở trạng thái ổn định, liên kết lopinavir với protein vẫn hằng định trong khoảng nồng độ đã được ghi nhận sau khi sử dụng Aluvia liều 400/100 mg 2 lần mỗi ngày và tỷ lệ này là tương tự giữa nhóm người tình nguyện khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân nhiễm HIV.

Chuyển hóa

Thử nghiệm *in vitro* tiến hành trên microsom gan người cho thấy lopinavir chủ yếu được chuyển hóa bằng quá trình oxy hóa khử. Lopinavir chuyển hóa chủ yếu bởi hệ thống cytochrom P450 tại gan, phần lớn là do nhóm isozym CYP3A. Ritonavir là một thuốc ức chế mạnh CYP3A, ức chế quá trình chuyển hóa của lopinavir vì vậy làm tăng nồng độ của lopinavir trong huyết tương. Một nghiên cứu sử dụng liponavir gắn đồng vị phóng xạ ^{14}C-lopinavir tiến hành trên người cho thấy 89% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương sau khi dùng 1 liều Aluvia 400/100 mg là do chất mẹ. Có ít nhất 13 dẫn chất chuyển hóa chất oxy hóa từ liponavir được tìm thấy trên người. Cặp đồng phân epime của chất chuyển hóa tại các vị trí 4-oxo và 4-hydro là chất chuyển hóa chính có hoạt tính kháng virus nhưng hoạt tính phóng xạ trong huyết tương rất thấp. Ritonavir có tác dụng cảm ứng enzym dẫn đến tự cảm ứng chuyển hóa của chính nó và có thể cảm ứng sự chuyển hóa của lopinavir. Nồng độ lopinavir từ liều dùng trước giảm trong suốt thời gian dùng đa liều và nồng độ này ổn định sau khoảng 10 ngày đến 2 tuần.

Thải trừ

Sau khi sử dụng ^{14}C-lopinavir/ritonavir liều 400/100 mg có khoảng 10.4 ± 2.3% và 82.6 ± 2.5% liều dùng của ^{14}C-lopinavir được phát hiện trong nước tiểu và phân. Lượng lopinavir không bị biến đổi chiếm khoảng 2.2% và 19.8% liều dùng xuất hiện tương ứng trong nước tiểu và phân. Sau khi sử dụng đa liều, có ít hơn 3% lượng lopinavir bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không bị biến đổi. Thời gian bán thải của lopinavir với khoảng cách đưa liều 12 giờ trung bình khoảng 5-6 giờ, độ thanh thải đường uống biểu kiến (CL/F) của lopinavir là 6 đến 7 l/h.

Chế độ liều dùng 1 lần mỗi ngày: dược động học của lopilavir/ritonavir liều dùng 1 lần mỗi ngày được đánh giá trên bệnh nhân bị nhiễm HIV chưa từng điều trị với thuốc kháng retrovirus. Lopinavir/ritonavir liều 800/200 mg được dùng phối hợp với emtricitabin 200mg và tenofovir DF 300mg thành một chế độ liều dùng 1 lần mỗi ngày. Sử dụng đa liều lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1 lần mỗi ngày trong 2 tuần trong điều kiện hạn chế về chế độ ăn cho nồng độ đỉnh của lopinavir trong huyết tương (C_{max}) (giá trị trung bình ± SD) là 14.8 ± 3.5 µg/ml, xuất hiện khoảng 6 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định trước khi sử dụng liều buổi sáng là 5.5 ± 5.4 µg/ml. Giá trị AUC của lopinavir với khoảng cách liều 24 giờ trung bình là 206.5 ± 89.7 µg.h/ml.
So với chế độ liều 2 lần mỗi ngày, liều dùng một lần mỗi ngày làm giảm giá trị C_{min}/C_{trough} xấp xỉ khoảng 50%.

Những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân nhi

Dữ liệu về dược động học ở trẻ em dưới 2 tuổi còn hạn chế. Dược động học của dung dịch uống lopinavir/ritonavir liều 300/75 mg/m^2 2 lần mỗi ngày và 230/57.5 mg/m^2 2 lần mỗi ngày được nghiên cứu trên 53 bệnh nhân nhi, có tuổi dao động từ 6 tháng đến 12 tuổi. Ở trạng thái ổn định giá trị các thông số AUC, C_{max} và C_{min} của lopinavir tương ứng là 72.6 ± 31.1 µg.h/ml, 8.2 ± 2.9 µg/ml và 3.4 ± 2.1 µg/ml sau khi uống dung dịch lopinavir/ritonavir liều 230/57.5 mg/m^2 2 lần mỗi ngày không phối hợp nevirapin (n=12); giá trị các thông số tương ứng là 85.8 ± 36.9 µg.h/ml, 10.0 ± 3.3 µg/ml và 3.6 ± 3.5 µg/ml sau khi uống dung dịch lopinavir/ritonavir liều 300/75 mg/m^2 2 lần mỗi ngày có phối hợp nevirapin (n=12). Chế độ liều 230/57.5 mg/m^2 2 lần mỗi ngày không phối hợp nevirapin và chế độ liều 300/75 mg/m^2 2 lần mỗi ngày có phối hợp nevirapin đều cho nồng độ lopinavir trong huyết tương tương tự như giá trị thu được ở bệnh nhân người lớn trưởng thành sử dụng liều 400/100 mg 2 lần mỗi ngày không phối hợp nevirapin.

Giới tính, chủng tộc và tuổi

Dược động học của Aluvia chưa được nghiên cứu ở người cao tuổi. Không có mối liên quan giữa tuổi, giới tính với sự khác nhau về dược động học được ghi nhận ở bệnh nhân trưởng thành. Không nhận thấy có sự khác nhau về dược động học do chủng tộc.

Phụ nữ thời kỳ có thai và sau sinh:

Trong nghiên cứu nhãn mở, 12 phụ nữ nhiễm HIV đang mang thai dưới 20 tuần bắt đầu điều trị phối hợp thuốc ARV dùng lopinavir/ritonavir 400mg/100mg (2 viên nén 200mg/50mg) 2 lần/ngày cho tới 30 tuần thai. Tại thời điểm 30 tuần thai, liều được tăng lên tới 500/125mg (2 viên 200mg/50mg và 1 viên 100mg/25mg), 2 lần/ngày cho tới khi sau sinh 2 tuần. Nồng độ lopinavir huyết tương được đo trên 4 lần, chu kỳ 12 giờ trong 3 tháng giữa thai kỳ (tuổi thai 20-24 tuần), 3 tháng cuối thai kỳ trước khi tăng liều (tuổi thai 30 tuần), 3 tháng cuối thai kỳ sau khi tăng liều (tuổi thai 32 tuần) và tại thời điểm tuần thứ 8 sau khi sinh. Việc tăng liều dùng này không làm tăng đáng kể nồng độ lopinavir huyết tương.

Trong một nghiên cứu nhãn mở khác, 19 phụ nữ nhiễm HIV sử dụng lopinavir/ritonavir 400mg/100mg, 2 lần/ngày từ trước khi có thai như là một phần của liệu trình điều trị phối hợp thuốc ARV cho phụ nữ có thai. Một loạt các mẫu máu đã được thu thập trước khi dùng thuốc, tại các thời điểm chu kỳ 12 giờ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, tại thời điểm sinh, và 4-6 tuần sau khi sinh (đối với phụ nữ tiếp tục điều trị sau khi sinh) để phân tích dược động học của nồng độ lopinavir huyết tương.

Dữ liệu dược động học của các bệnh nhân có thai nhiễm HIV dùng lopinavir/ritonavir 400mg/100mg, 2 lần/ngày được trình bày trong bảng 6 (xem phần Liều dùng)

Bảng 6

Mean (%CV) Steady-State Pharmacokinetic Parameters of Lopinavir in HIV-Infected Pregnant Women
Thông số dược động học trung bình của lopinavir ở phụ nữ có thai nhiễm HIV

Thông số dược động học	3 tháng giữa thai kỳ n = 17*	3 tháng cuối thai kỳ n = 23	Sau khi sinh n = 17**
AUC_{0-12} µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C_{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{predose}$ µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

* n = 18 đối với C_{max}
** n = 16 đối với $C_{predose}$

Suy giảm chức năng thận

Dược động học của Aluvia chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận; tuy nhiên do độ thanh thải thận của lopinavir không đáng kể nên có ít khả năng độ thanh thải toàn phần của cơ thể bị giảm ở bệnh nhân suy thận.

Suy giảm chức năng gan

Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định của lopinavir trên bệnh nhân nhiễm HIV có suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình được so sánh với bệnh nhân bị nhiễm HIV có chức năng gan bình thường trong một nghiên cứu đa liều sử dụng lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần mỗi ngày. Nồng độ trong máu của lopinavir tăng khoảng 30% đã được ghi nhận nhưng sự tăng này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về độc tính của liều lặp lại tiến hành trên động vật gặm nhấm và chó đã xác định được những cơ quan đích chính là gan, thận, tuyến giáp, lách và hồng cầu lưu hành trong máu. Sự thay đổi tại gan cho thấy có sự phồng lên của tế bào kèm theo thái hóa trung tâm. Mặc dù phơi nhiễm gây ra những thay đổi trên là tương đương hoặc thấp hơn nồng độ trên lâm sàng ở người, nhưng liều dùng trên động vật cao hơn 6 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng. Thoái hóa nhẹ ống thận đã quan sát được trên nồng chuột nhắt đã phơi nhiễm gấp ít nhất 2 lần so với nồng độ khuyến cáo trên người; trong khi đó thận không bị ảnh hưởng ở chuột cống và chó. Nồng độ thyroxin trong huyết thanh giảm dẫn đến tăng giải phóng TSH làm phì đại các tế bào nang tuyến dù được quan sát ở chuột cống. Sự thay đổi này có tính chất thuận nghịch khi ngừng dùng thuốc và ko xuất hiện ở chuột nhắt và chó. Xét nghiệm Coomb âm tính hồng cầu không đều và hồng cầu biến dạng được quan sát thấy ở chuột cống nhưng không thấy ở chuột nhắt và chó. Lách to kết hợp với chứng mô bào huyết đã được phát hiện ở chuột cống những không thấy ở các loài khác. Nồng độ cholesterol trong huyết thanh tăng lên ở động vật gặm nhấm nhưng không tăng ở chó, trong khi đó nồng độ triglycerid lại chỉ tăng ở chuột nhắt.

Trên *in vitro*, kênh kali ở dòng tế bào tim người (HERG) đã bị ức chế 30% với nồng độ cao nhất của lopinavir/ritonavir được thử tương ứng gấp 7 lần nồng độ trong huyết thanh toàn phần và 15 lần nồng độ đỉnh của dạng tự do trong huyết tương đạt được ở người với liều khuyến cáo cao nhất. Ngược lại, nồng độ tương tự của lopinavir/ritonavir không làm chậm lại sự tái cực ở các sợi Purkinje của cơ tim. Nồng độ thấp hơn lopinavir/ritonavir không gây phong bế rõ rệt dòng kali (HERG). Nghiên cứu phân bố mô được tiến hành trên chuột cống cho thấy khả năng lưu giữ của thuốc trong tim là không đáng kể. Sau 72 giờ giá trị AUC trong tim đạt xấp xỉ 50% giá trị AUC đo được trong huyết tương. Do đó, có thể cho rằng nồng độ lopinavir trong tim cao hơn không đáng kể nồng độ trong huyết tương.

Ở chó, các sóng lồi hình chữ U trên điện tâm đồ đã được xác nhận là có liên quan đến kéo dài khoảng PR và làm chậm nhịp tim. Tác động này là do khả năng ảnh hưởng đến nồng độ các chất điện giải.

Ý nghĩa lâm sàng của các dữ liệu tiền lâm sàng nói trên chưa được biết đến, tuy nhiên không thể loại trừ tác động trên tim người của thuốc (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*, *Tác dụng không mong muốn*).

Ở chuột cống gây độc tố trên bào thai (hỏng thai, giảm khả năng sống của bào thai, giảm cân nặng bào thai, tăng sự biến đổi bộ xương) và độc tính tăng trưởng sau khi sinh (giảm khả năng sống sót của chó con) đã được ghi nhận liều gây độc cho các thể mẹ. Nồng độ toàn thân của lopinavir/ritonavir ở các thể mẹ và liều gây độc ảnh hưởng đến phát triển của cá thể con thấp hơn nồng độ điều trị mong đợi ở người.

Nghiên cứu về khả năng gây ung thư của lopilovir/ritonavir trên chuột nhắt cho thấy thuốc không độc hại gen, không kích thích phân bào khởi tạo khối u gan, do đó được coi là không có nguy cơ trên người.

Nghiên cứu khả năng sinh ung thư trên chuột cống không tìm thấy khả năng sinh khối u của thuốc. Lopinavir/ritonavir không gây đột biến gen trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* bao gồm thử nghiệm đảo ngược đột biến trên vi khuẩn Ames, xét nghiệm u lympho ở chuột nhắt, xét nghiệm vi nhân trên chuột nhắt và xét nghiệm sự sai lệch nhiễm sắc thể ở tế bào lympho của người.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Viên nén ALUVIA (lopinavir/ritonavir) là viên nén hình oval bao phim màu hồng nhạt. ALUVIA có dạng viên nén 100 mg lopinavir/25 mg ritonavir dưới dạng đóng gói chai 60 viên nén.

BẢO QUẢN
Bảo quản viên nén bao phim ALUVIA ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Cơ sở sản xuất: **AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG**
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany (Đức).

AluPe 11-20 *cpi-0005 v38.0/CCDS03080220.*