

## <https://healthyngthu.com/shop/>

MyHep ALL

Viên nén bao phim Sofosbuvir và Velpatasvir 400  
mg/100 mg

### 1. TÊN THUỐC

Viên nén bao phim Sofosbuvir và Velpatasvir 400 mg/100 mg

### 2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Sofosbuvir.....400 mg.

Velpatasvir.....100 mg.

Tá dược được biết: Mỗi viên nén bao phim chứa 261,0 mg lactose monohydrat.

Để biết danh sách đầy đủ các tá dược, xem phần 6.1.

### 3. DẠNG DƯỢC PHẨM

Viên nén bao phim;

Viên nén bao phim có cạnh vát hai mặt lồi, có màu từ xanh nhạt đến xanh lục, hình viên nang cải tiến, có khắc chữ M ở một mặt và SFV ở mặt kia.

### 4. CHI TIẾT LÂM SÀNG

#### 4.1 Chỉ định điều trị

Viên Sofosbuvir và Velpatasvir được chỉ định để điều trị nhiễm virus viêm gan C (HCV) mãn tính ở người lớn (xem phần 4.2, 4.4 và 5.1).

#### 4.2 Liều lượng và cách dùng

Việc điều trị bằng thuốc Sofosbuvir và Velpatasvir nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc quản lý bệnh nhân nhiễm HCV.

liều lượng

Liều khuyến cáo của viên Sofosbuvir và Velpatasvir là một viên, uống, một lần mỗi ngày có hoặc không có thức ăn (xem phần 5.2).

Bảng 1: Khuyến cáo điều trị và thời gian điều trị cho tất cả các kiểu gen HCV

Dân số bệnh nhân	Điều trị và thời gian
Bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù	Viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần Việc bổ sung ribavirin có thể được xem xét cho bệnh nhân nhiễm kiểu gen 3 với

<https://healthyungthu.com/shop/>

	xơ gan còn bù (xem phần 5.1.)
Bệnh nhân xơ gan mất bù	Viên Sofosbuvir và Velpatasvir + ribavirin trong 12 tuần

<sup>M01</sup> Bao gồm những bệnh nhân đồng nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và những bệnh nhân mắc HCV tái phát sau ghép gan (xem phần 4.4.).

Khi sử dụng kết hợp với ribavirin, hãy tham khảo thêm Tóm tắt đặc tính sản phẩm của sản phẩm thuốc có chứa ribavirin.

Liều lượng sau đây được khuyến nghị khi chia ribavirin thành hai liều hàng ngày và dùng cùng với thức ăn:

Bảng 2: Hướng dẫn dùng thuốc ribavirin khi dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir cho bệnh nhân xơ gan mất bù

Kiên nhẫn	Liều Ribavirin
Xơ gan loại B Child-Pugh-Turcotte (CPT) trước ghép gan	1.000 mg mỗi ngày đối với bệnh nhân < 75 kg và 1.200 mg đối với những người nặng
Xơ gan CPT loại C trước ghép CPT loại B hoặc C sau ghép	≥ 75 kg Liều khởi đầu 600 mg, có thể tăng liều lên tối đa 1.000/1.200 mg (1.000 mg đối với bệnh nhân nặng < 75 kg và 1.200 mg đối với bệnh nhân nặng ≥ 75 kg) nếu dung nạp tốt. Nếu liều khởi đầu không được dung nạp tốt, nên giảm liều theo chỉ định lâm sàng dựa trên nồng độ hemoglobin.

Nếu sử dụng ribavirin ở bệnh nhân nhiễm kiểu gen 3 bị xơ gan còn bù (trước hoặc sau ghép tạng), liều ribavirin được khuyến nghị là 1.000/1.200 mg (1.000 mg cho bệnh nhân nặng < 75 kg và 1.200 mg cho bệnh nhân nặng ≥ 75 kg).

Để điều chỉnh liều ribavirin, hãy tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của sản phẩm thuốc có chứa ribavirin.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn rằng nếu nôn mửa xảy ra trong vòng 3 giờ sau khi dùng thuốc thì nên uống thêm một viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Nếu nôn mửa xảy ra hơn 3 giờ sau khi dùng thuốc, không cần dùng thêm viên Sofosbuvir và Velpatasvir (xem phần 5.1).

Nếu quên một liều thuốc Sofosbuvir và Velpatasvir trong vòng 18 giờ so với thời gian bình thường, bệnh nhân nên được hướng dẫn uống thuốc càng sớm càng tốt và sau đó bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào thời gian thông thường. Nếu sau 18 giờ thì bệnh nhân nên được hướng dẫn chờ đợi và dùng liều tiếp theo của viên Sofosbuvir và Velpatasvir vào thời gian thông thường. Bệnh nhân nên được hướng dẫn không dùng gấp đôi viên Sofosbuvir và Velpatasvir.

Những bệnh nhân trước đây đã điều trị thất bại với chế độ điều trị có chứa NS5A Sofosbuvir và viên Velpatasvir + ribavirin trong 24 tuần có thể được xem xét (xem phần 4.4).

Người

cao tuổi Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi (xem phần 5.2).

## <https://healthyungthu.com/shop/>

### Suy thận Không cần

điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Tính an toàn và hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo (xem phần 5.2).

### Suy gan Không cần điều

chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir đối với bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng (CPT loại A, B hoặc C) (xem phần 5.2). Tính an toàn và hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir đã được đánh giá ở những bệnh nhân xơ gan CPT Loại B, nhưng chưa đánh giá được ở những bệnh nhân xơ gan CPT Loại C (xem phần 4.4, 4.8 và 5.1).

### Trẻ em Sự an toàn và hiệu

quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

### Phương pháp điều trị

Để sử dụng bằng miệng.

Nên hướng dẫn bệnh nhân nuốt cả viên thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn (xem phần 5.2).

Do vị đắng nên không nên nhai hoặc nghiền viên thuốc bao phim.

### 4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1.

Sử dụng với chất gây cảm ứng P-gp mạnh và CYP mạnh

Các sản phẩm thuốc là chất gây cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) hoặc cytochrome P450 (CYP) mạnh (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenobarbital và phenytoin). Dùng đồng thời sẽ làm giảm đáng kể nồng độ sofosbuvir hoặc velpatasvir trong huyết tương và có thể dẫn đến mất hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir (xem phần 4.5).

### 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Không nên dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir đồng thời với các sản phẩm thuốc khác có chứa sofosbuvir.

### Nhịp tim chậm và block tim nặng

Các trường hợp nhịp tim chậm và block tim nghiêm trọng đã được quan sát thấy khi sử dụng sofosbuvir kết hợp với một loại thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp khác (DAA), được sử dụng đồng thời với amiodarone có hoặc không có các sản phẩm thuốc khác làm giảm nhịp tim. Cơ chế chưa được thiết lập.

Việc sử dụng đồng thời amiodarone bị hạn chế do sự phát triển lâm sàng của sofosbuvir cộng với DAA. Các trường hợp có khả năng đe dọa tính mạng, do đó chỉ nên sử dụng amiodarone ở những bệnh nhân

trên viên Sofosbuvir và Velpatasvir khi các phương pháp điều trị chống loạn nhịp tim thay thế khác không được dung nạp hoặc bị chống chỉ định.

Nếu việc sử dụng đồng thời amiodarone được coi là cần thiết, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Những bệnh nhân được xác định là có nguy cơ cao bị rối loạn nhịp tim chậm nên được theo dõi liên tục trong 48 giờ trong môi trường lâm sàng thích hợp.

Do thời gian bán hủy dài của amiodarone, nên tiến hành theo dõi thích hợp đối với những bệnh nhân đã ngừng sử dụng amiodarone trong vài tháng qua và bắt đầu sử dụng viên Sofosbuvir và Velpatasvir.

Tất cả các bệnh nhân dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir kết hợp với amiodarone có hoặc không có các sản phẩm thuốc khác làm giảm nhịp tim cũng nên được cảnh báo về các triệu chứng nhịp tim chậm và block tim và nên được tư vấn y tế khẩn cấp nếu họ gặp phải chúng.

Những bệnh nhân trước đây đã thất bại với liệu pháp điều trị có chứa NSA

Không có dữ liệu lâm sàng hỗ trợ hiệu quả của Sofosbuvir và Velpatasvir trong điều trị những bệnh nhân thất bại trong điều trị bằng chế độ có chứa chất ức chế NSA khác. Tuy nhiên, trên cơ sở các biến thể liên quan đến kháng NSA (RAV) thường thấy ở những bệnh nhân thất bại trong điều trị bằng các chế độ điều trị có chứa chất ức chế NSA khác, dược lý học in vitro của velpatasvir và kết quả của việc điều trị bằng Sofosbuvir và Velpatasvir ở những bệnh nhân chưa từng điều trị NSA với thời điểm ban đầu. NSA RAV được đăng ký vào nghiên cứu ASTRAL, điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV trong 24 tuần có thể được xem xét cho những bệnh nhân đã thất bại trong điều trị bằng chế độ có chứa NSA và những người được coi là có nguy cơ cao tiến triển bệnh trên lâm sàng và những người không có các lựa chọn điều trị thay thế.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Tính an toàn của viên Sofosbuvir và Velpatasvir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) hoặc ESRD cần chạy thận nhân tạo. Khi sử dụng viên Sofosbuvir và Velpatasvir kết hợp với ribavirin, hãy tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của ribavirin dành cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 mL/phút (xem phần 5.2).

Sử dụng với thuốc cảm ứng P-gp vừa phải hoặc thuốc cảm ứng CYP vừa phải

Các sản phẩm thuốc có tác dụng gây cảm ứng P-gp hoặc CYP vừa phải (ví dụ oxcarbazepine, modafinil hoặc efavirenz) có thể làm giảm nồng độ sofosbuvir hoặc velpatasvir trong huyết tương dẫn đến giảm tác dụng điều trị của viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Không nên dùng đồng thời các sản phẩm thuốc này với viên Sofosbuvir và Velpatasvir (xem phần 4.5).

Sử dụng với một số phác đồ điều trị kháng vi-rút HIV

Viên nén Sofosbuvir và Velpatasvir đã được chứng minh là làm tăng phơi nhiễm tenofovir, đặc biệt khi được sử dụng cùng với phác đồ điều trị HIV có chứa tenofovir disoproxil fumarate và dươc động học.

chất tăng cường (ritonavir hoặc cobicistat). Sự an toàn của tenofovir disoproxil fumarate khi dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir và chất tăng cường được động học chưa được thiết lập. Những rủi ro và lợi ích tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời viên Sofosbuvir và Velpatasvir với viên phối hợp liều cố định có chứa elvitegraver/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc tenofovir disoproxil fumarate được dùng kết hợp với thuốc ức chế protease HIV tăng cường (ví dụ atazanavir hoặc darunavir) ) nên được xem xét, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận cao hơn. Bệnh nhân dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir đồng thời với elvitegraver/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc với tenofovir disoproxil fumarate và thuốc ức chế protease HIV tăng cường nên được theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir. Tham khảo tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc elvitegraver/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm để biết các khuyến nghị về theo dõi thận.

Đông nhiễm HCV/HBV (vi rút viêm gan B)

Không có dữ liệu về việc sử dụng viên Sofosbuvir và Velpatasvir ở bệnh nhân đông nhiễm HCV/HBV. Việc loại bỏ HCV có thể dẫn đến tăng sự nhân lên của HBV ở những bệnh nhân đông nhiễm HCV/HBV. Cần theo dõi nồng độ HBV trong quá trình điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir và trong quá trình theo dõi sau điều trị.

Xơ gan loại C CPT

Tính an toàn và hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir chưa được đánh giá ở bệnh nhân xơ gan CPT Loại C (xem phần 4.8 và 5.1).

Bệnh nhân ghép gan

Tính an toàn và hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong điều trị nhiễm HCV ở những bệnh nhân sau ghép gan chưa được đánh giá. Việc điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir theo liều lượng khuyến cáo (xem phần 4.2) nên được hướng dẫn bằng cách đánh giá lợi ích và rủi ro tiềm ẩn đối với từng bệnh nhân.

Tá dược

Viên nén bao phim Sofosbuvir và Velpatasvir chứa lactose monohydrat. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucoselactose không nên dùng thuốc này.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Vì viên Sofosbuvir và Velpatasvir có chứa sofosbuvir và velpatasvir, nên bất kỳ tương tác nào đã được xác định với các hoạt chất này riêng lẻ đều có thể xảy ra với viên Sofosbuvir và Velpatasvir.

Khả năng viên Sofosbuvir và Velpatasvir ảnh hưởng đến các sản phẩm thuốc khác

Velpatasvir là chất ức chế chất vận chuyển thuốc P-gp, protein kháng ung thư vú (BCRP), polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP) 1B1 và OATP1B3. Việc sử dụng đồng thời viên Sofosbuvir và Velpatasvir với các sản phẩm thuốc là chất nền của các chất vận chuyển này có thể làm tăng

sự tiếp xúc của các sản phẩm thuốc đó. Xem Bảng 3 để biết ví dụ về tương tác với các cơ chất nhạy cảm của P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin) và OATP (pravastatin).

Khả năng các sản phẩm thuốc khác ảnh hưởng đến viên Sofosbuvir và Velpatasvir

Sofosbuvir và velpatasvir là chất nền của chất vận chuyển thuốc P-gp và BCRP. Velpatasvir cũng là chất nền của chất vận chuyển thuốc OATP1B. In vitro, đã quan sát thấy tốc độ trao đổi chất chậm của velpatasvir bởi CYP2B6, CYP2C8 và CYP3A4. Các sản phẩm thuốc là chất gây cảm ứng mạnh P-gp hoặc chất gây cảm ứng mạnh CYP2B6, CYP2C8 hoặc CYP3A4 (ví dụ rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital và phenytoin) có thể làm giảm nồng độ sofosbuvir hoặc velpatasvir trong huyết tương dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của Sofosbuvir và Velpatasvir. Chống chỉ định sử dụng các sản phẩm thuốc này với viên Sofosbuvir và Velpatasvir (xem phần 4.3). Các sản phẩm thuốc là thuốc gây cảm ứng P-gp vừa phải hoặc thuốc gây cảm ứng CYP vừa phải (ví dụ oxcarbazepine, modafinil hoặc efavirenz) có thể làm giảm nồng độ sofosbuvir hoặc velpatasvir trong huyết tương dẫn đến giảm tác dụng điều trị của viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Không nên dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc như vậy với viên Sofosbuvir và Velpatasvir (xem phần 4.4). Dùng đồng thời với các thuốc ức chế P-gp hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ sofosbuvir hoặc velpatasvir trong huyết tương. Các sản phẩm thuốc ức chế OATP, CYP2B6, CYP2C8 hoặc CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ velpatasvir trong huyết tương. Không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng với viên Sofosbuvir và Velpatasvir qua trung gian các chất ức chế P-gp, BCRP, OATP hoặc CYP450; Viên Sofosbuvir và Velpatasvir có thể được dùng cùng với các chất ức chế P-gp, BCRP, OATP và CYP.

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K

Vì chức năng gan có thể thay đổi trong quá trình điều trị bằng Sofosbuvir và Velpatasvir, nên theo dõi chặt chẽ các giá trị Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR).

Tương tác giữa viên Sofosbuvir và Velpatasvir và các thuốc khác

Bảng 3 cung cấp danh sách các tương tác thuốc đã được thiết lập hoặc có khả năng có ý nghĩa lâm sàng (trong đó khoảng tin cậy [CI] 90% của bình phương nhỏ nhất hình học có nghĩa là tỷ lệ [GLSM] nằm trong " ", mở rộng trên " " hoặc mở rộng bên dưới " " ranh giới interac được xác định trước). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc velpatasvir và sofosbuvir dưới dạng các tác nhân riêng lẻ hoặc được dự đoán là tương tác thuốc có thể xảy ra với Sofosbuvir và Velpatasvir. Bảng này không bao gồm tất cả.

Bảng 3: Tương tác giữa viên Sofosbuvir, Velpatasvir và các thuốc khác

Dược phẩm theo lĩnh vực điều trị/ Có thể Cơ chế của Sự tương tác	Ảnh hưởng đến mức độ sản phẩm thuốc. Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%)a,b				Khuyến nghị liên quan đến quản lý Sofosbuvir và viên Velpatasvir
	Tích cực	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
CHẤT KHỬ ACID					đồng- với Và

		Velpatasvir độ hòa giảm BẢNG tan pH tăng. thuốc các sản phẩm làm tăng pH dạ dày dự kiến sẽ làm giảm tới sự tập trung velpatasvir.			
Thuốc kháng axit					
ví dụ: Nhôm hoặc magiê hydroxit; canxi cacbonat  (Tăng pH dạ dày)	Tương tác không được nghiên cứu.  Hy vọng.  Sofosbuvir  Velpatasvir	Đó là khuyến khích để dùng thuốc kháng axit và thuốc Sofosbuvir và Velpatasvir riêng biệt trong 4 giờ.			
Thuốc đối kháng thụ thể H2					
Famotidine (liều đơn 40 mg)/ sofosbuvir/ velpatasvir (liều đơn 400/ 100 mg)c  Famotidine liều đồng thời với Sofosbuvir và viên Velpatasvir  Cimetidin Nizatidinee Ranitidine  (Tăng pH dạ dày)	Sofosbuvir  Velpatasvir	0,80 (0,70, 0,91)	0,81 (0,71, 0,91)		Thuốc đối kháng thụ thể H2 có thể được dùng đồng thời hoặc xen kẽ từ  Sofosbuvir Và Viên Velpatasvir với liều không vượt quá liều tương đương famotidine 40 mg hai lần mỗi ĐẾN ngày.
Famotidine (liều đơn 40 mg)/ sofosbuvir/ velpatasvir (liều đơn 400/ 100 mg)c  Famotidine liều 12 giờ trước khi Sofosbuvir và viên Velpatasvir  (Tăng pH dạ dày)	Sofosbuvir  Velpatasvir	0,77 (0,68, 0,87)	0,80 (0,73, 0,88)		
Thuốc ức chế bơm proton					

<p>Omeprazole (20 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg liều duy nhất lúc đói)c</p> <p>Omeprazole dùng đồng thời với Sofosbuvir và viên Velpatasvir</p> <p>Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazol Esomeprazole</p> <p>(Tăng pH dạ dày)</p>	<p>Sofosbuvir</p> <p>Velpatasvir</p>	<p>0,66 (0,55, 0,78)</p> <p>0,63 (0,50, 0,78)</p>	<p>0,71 (0,60, 0,83)</p> <p>0,64 (0,52, 0,79)</p>	<p>Phối hợp với thuốc ức chế bơm proton không được khuyến khích. Nếu như nó là được xem xét Khi cần ĐẾN đồng-thiết, nên sau dùng đó và Sofosbuvir viên thuốc Velpatasvir cùng với thức ăn và uống 4 giờ trước khi dùng thuốc ức chế bơm proton với liều tối đa tương đương với omeprazole 20 mg.</p>
<p>Omeprazole (20 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg dùng liều duy nhất)c</p> <p>Omeprazole dùng 4 giờ sau khi uống Sofosbuvir và Velpatasvir</p> <p>(Tăng pH dạ dày)</p>	<p>Sofosbuvir</p> <p>Velpatasvir</p>	<p>0,79 (0,68, 0,92)</p> <p>0,67 (0,58, 0,78)</p>	<p>0,74 (0,63, 0,86)</p>	
THUỐC KHÁNG NHIỆT ĐỘ				
<p>Amiodaron</p>	<p>Tương tác không được nghiên cứu.</p> <p>Chưa rõ tác dụng đối với nồng độ amiodarone, velpatasvir và sofosbuvir.</p>		<p>Chỉ sử dụng nếu không có lựa chọn thay thế nào khác. Nên theo dõi chặt chẽ nếu sản phẩm thuốc này được dùng cùng với Viên Sofosbuvir và Velpatasvir (xem phần 4.4 và 4.8).</p>	
<p>Digoxin</p>	<p>Tương tác chỉ được nghiên cứu với velpatasvir.</p> <p>Hy vọng:</p> <p>Sofosbuvir</p>		<p>Dùng đồng thời viên Sofosbuvir và Velpatasvir với digoxin có thể làm tăng nồng độ của digoxin. Cần thận là trọng Và nồng độ trị liệu giám sát digoxin là</p>	

		được khuyến khích khi đồng quản lý với Sofosbuvir và Viên nén Velpatasvir.
Digoxin (liều đơn 0,25 mg)/ velpatasvir (liều đơn 100 mg)  (Úc chế P-gp)	Tác dụng đối với phơi nhiễm velpatasvir chưa được nghiên cứu Hy vọng:  Velpatasvir  Được Quan sát:  Digoxin	
	1.9 (1.7, 2.1)	1.3 (1.1, 1.6)
<b>THUỐC KHÁNG ĐÔNG</b>		
Dabigatran etexilat (Úc chế P-gp)	Tương tác không được nghiên cứu.  Hy vọng:  Dabigatran  Sofosbuvir  Velpatasvir	Nên theo dõi lâm sàng, tìm kiếm các dấu hiệu chảy máu và thiếu máu khi dabigatran etexilate được dùng đồng thời với viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Xét nghiệm đông máu giúp xác định những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao hơn do tăng phơi nhiễm dabigatran.
Thuốc kháng vitamin K	Tương tác chưa được nghiên cứu	Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ INR với tất cả thuốc kháng vitamin K. Điều này là do gan chức năng thay đổi trong sự đối đãi khi sofosbuvir với và velpatasvir.
<b>THUỐC CHỐNG CO GIẬT</b>		
Carbamazepin phenytoin Phenobarbital (Cảm ứng P-gp và CYP)	Tương tác không được nghiên cứu.  Hy vọng:  Sofosbuvir  Velpatasvir	Viên nén Sofosbuvir và Velpatasvir chống chỉ định với carbamazepine, phenobarbital và phenytoin, các chất gây cảm ứng P-gp và CYP mạnh (xem phần 4.3).
Oxcarbazepin (Cảm ứng P-gp và CYP)	Tương tác không được nghiên cứu.  Hy vọng:	Dùng đồng thời viên của Sofosbuvir và Velpatasvir với oxcarbazepine là

	Sofosbuvir  Velpatasvir	dự kiến sẽ làm giảm nồng độ của sofosbuvir và velpatasvir, dẫn đến giảm tác dụng điều trị của viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Việc sử dụng đồng thời không khuyến nghị (nhìn thấy phần 4.4).
THUỐC KHÁNG NUNG		
Ketoconazol	Tương tác chỉ được nghiên cứu với velpatasvir  Hy vọng:  Tác dụng của	Không điều chỉnh liều lượng Sofosbuvir và Viên Velpatasvir hoặc ketoconazol là yêu cầu.
Ketoconazol (200 mg hai lần mỗi ngày)/ velpatasvir (100 mg liều duy nhất)  (Ức chế P-gp và CYP)	Sofosbuvir đối với việc tiếp xúc với ketoconazole chưa được nghiên cứu.  Hy vọng:  Ketoconazol	
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol	Được Quan sát:  Velpatasvir 1.3 (1.0, 1.6)	1.7 (1.4, 2.2)
		1.3 (1.0, 1.6)
KHÁNG VI KHUẨN		
Rifampicin (600 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir (400 mg liều duy nhất)  (Cảm ứng P-gp và CYP)	Rifampicin (600 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir (400 mg liều duy nhất)  (Cảm ứng P-gp và CYP)	Rifampicin (600 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir (400 mg liều duy nhất)  (Cảm ứng P-gp và CYP)
	Được Quan sát:  Sofosbuvir 0,23 (0,19, 0,28)	0,24, 0,29, 0,32)
Rifampicin (600 mg một lần mỗi ngày)/ velpatasvir (100 mg liều duy nhất)  (Cảm ứng P-gp và CYP)	Tác dụng đối với việc tiếp xúc với rifampicin chưa được nghiên cứu.  Hy vọng:  Rifampicin	
	Được Quan sát:  Velpatasvir 0,29 (0,23, 0,37)	0,18 (0,15, 0,22)
Rifabutin	Tương tác không được nghiên cứu.	Sofosbuvir và Viên Velpatasvir là

<p>Rifapentine</p> <p>(Cảm ứng P-gp và CYP)</p>	<p>Hy vọng:</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>Velpatasvir</p>			<p>chống chỉ định với rifabutin, một chất gây cảm ứng P-gp và CYP mạnh (xem phần 4.3).</p> <p>Đồng quản trị Sofosbuvir và Viên nén Velpatasvir với rifapentine dự kiến sẽ làm giảm nồng độ sofosbuvir của và velpatasvir dẫn đến giảm tác dụng điều trị của Sofosbuvir và viên thuốc Velpatasvir. Việc sử dụng đồng thời không khuyến nghị (nhìn thấy phần 4.4).</p>
<p>THUỐC KHÁNG VIRUS HIV: THUỐC ỨC CHẾ TRUYỀN BÀN NGƯỢC</p>				
<p>Tenofovir disoproxil fumarat</p>	<p>Viên Sofosbuvir và Velpatasvir đã được chứng minh là làm tăng phơi nhiễm tenofovir (ức chế P-gp). Sự gia tăng phơi nhiễm tenofovir (AUC và Cmax) là khoảng 40-80% khi điều trị đồng thời với viên Sofosbuvir và Velpatasvir và tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine như một phần của các phác đồ điều trị HIV khác nhau.</p> <p>Bệnh nhân dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và Sofosbuvir và Velpatasvir nên được theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil fumarate. Tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của sản phẩm chứa tenofovir disoproxil fumarate để biết các khuyến nghị về theo dõi thận (xem phần 4.4).</p>			
<p>Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/ 200/ 300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày)<sup>c, d</sup></p>	<p>Efavirenz</p>	<p>Sofosbuvir 1,2 (1,1, 1,7)</p> <p>Velpatasvir 0,53 (0,43, 0,64)</p>	<p>0,47 (0,39, 0,57)</p>	<p>Dùng đồng thời viên Sofosbuvir và Velpatasvir với efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate được cho là sẽ làm giảm nồng độ của velpatasvir. khuyến cáo sử dụng viên Sofosbuvir và Velpatasvir đồng- với chế độ điều trị có chứa efavirenz trong phần 4.4).</p> <p>không (nhìn thấy)</p>

Emtricitabine/rilpivirine e/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg một lần mỗi ngày) c, d	Rilpivirine			Không	cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir				
	Velpatasvir				
THUỐC KHÁNG HIV: THUỐC ỨC CHẾ PROTEASE HIV					
Atazanavir tăng cường bằng ritonavir (300/100 mg một lần mỗi ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày) c, d	Atazanavir		1,4	(1,2, 1,6)	Không điều chỉnh liều lượng Sofosbuvir và Velpatasvir viên atazanavir nén (ritonavir tăng hoặc cường) emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate là cần thiết.
	Ritonavir			1,3 (1,5, 1,4)	
	Sofosbuvir				
	Velpatasvir	1.6 (1.4, 1.7)	2.4 (2.2, 2.6)	4.0 (3.6, 4.5)	
Darunavir được tăng cường bằng ritonavir (800/100 mg một lần mỗi ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày)c, d	Darunavir			Không	cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir, darunavir (ritonavir tăng cường) hoặc emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir				
	Sofosbuvir	0,62 (0,54, 0,71)	0,72 (0,66, 0,80)		
	Velpatasvir	0,76 (0,65, 0,89)			
Lopinavir tăng cường bằng ritonavir (4x200 mg/ 50 mg một lần mỗi ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày)c, d	Lopinavir			Không	điều chỉnh liều lượng Sofosbuvir và Velpatasvir viên lopinavir nén (ritonavir tăng hoặc cường) cần phải có emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir				
	Sofosbuvir	0,59 (0,49, 0,71)	0,7 (0,6, 0,8)		
	Velpatasvir	0,70 (0,59, 0,83)		1,6 (1,4, 1,9)	
THUỐC KHÁNG HIV: THUỐC ỨC CHẾ TÍCH HỢP					
Raltegravir (400 mg hai lần mỗi ngày)g + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày)c, d	Raltegravir		0,79 (0,42, 1,5)		Không điều chỉnh liều lượng Sofosbuvir và Cần phải viên thuốc, có hoặc Velpatasvir raltegraver emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir				
	Velpatasvir				

Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir			Không	cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat		2,0	(1,7, 2,5)	
	Tenofovir alafenamide				
	Sofosbuvir	1,4 (1,2,		1.5)	
	Velpatasvir	1.3 (1.2, 1.5)	1,5 (1,4, 1,7)	1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg một lần mỗi ngày) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir			Không	điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate là bắt buộc.
	Cobicistat	1,2	(1,2, 1,3)	1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir				
	Velpatasvir		1,4	(1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg một lần mỗi ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg một lần mỗi ngày)	Dolutegravir			Không	điều chỉnh liều lượng Sofosbuvir và Cần có viên Velpatasvir hoặc dolutegravir.
	Sofosbuvir				
	Velpatasvir				
BỔ SUNG THẢO DƯỢC					
St. John's wort (Cảm ứng P-gp và CYP)	Tương tác không được nghiên cứu. Hy vọng: Sofosbuvir Velpatasvir			Viên Sofosbuvir và Velpatasvir chống chỉ định với St. John's wort là chất gây cảm ứng P-gp và CYP mạnh (xem phần 4.3).	
THUỐC ỨC CHẾ GIẢM HMG-CoA					
rosuvastatin	Tương tác chỉ được nghiên cứu với velpatasvir Hy vọng: Sofosbuvir			Đồng quản trị của Sofosbuvir và Viên Velpatasvir với rosuvastatin tăng nồng độ rosuvastatin, có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân.	
Rosuvastatin (10 mg liều duy nhất)/ velpatasvir (100 mg mỗi ngày một lần) <sup>d</sup> (Ức chế OATP1B và BCRP)	Được Quan sát: Rosuvastatin	2.6 (2.3, 2.9)			Rosuvastatin với liều lượng
	Tác dụng đối với phơi nhiễm velpatasvir chưa được nghiên cứu Hy vọng: Velpatasvir				

					Không vượt quá 10 mg, có thể dùng Sofosbuvir và Velpatasvir tablet.
Pravastatin	Tương tác chỉ được nghiên cứu với velpatasvir Hy vọng: Sofosbuvir				Không cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc pravastatin.
Pravastatin (liều duy nhất 40 mg)/ velpatasvir (100 mg mỗi ngày một lần) d (Ức chế OATP1B)	Được Quan sát: Pravastatin	1.3 (1.1, 1.5)	1.4 (1.2, 1.5)		
	Tác dụng đối với phơi nhiễm velpatasvir chưa được nghiên cứu Hy vọng: Velpatasvir				
Statin khác	Hy vọng: Stans				Không thể loại trừ khả năng tương tác với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác. Khi đồng quản lý với Sofosbuvir và Viên Velpatasvir, theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi của statin nên được thực hiện và giảm liều statin nên là được xem xét nếu cần thiết.
THUỐC GIẢM ĐAU MA TÍCH					
Methadone (Liệu pháp duy trì bằng methadone [30 đến 130 mg mỗi ngày])/ sofosbuvir (400 mg một lần mỗi ngày) d	R-methadone				Không cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc methadone.
	S-methadone				
	Sofosbuvir	1,3 (1,0,		1.7)	
Methadone	Tương tác chỉ được nghiên cứu với sofosbuvir Hy vọng: Velpatasvir				
THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH					
Ciclosporin (liều đơn 600 mg)/ sofosbuvir (liều đơn 400 mg)f	Cyclosporine				Không cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc ciclosporin.
	Sofosbuvir	2.5 (1.9, 3.5)	4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporin (liều đơn 600 mg)f/ velpatasvir (liều đơn 100 mg) d	Cyclosporine	0,88 (0,78,		1.0)	
	Velpatasvir	1.6 (1.2, 2.0)	2.0 (1.5, 2.7)		

Tacrolimus (liều đơn 5 mg)f/ sofosbuvir (liều đơn 400 mg)d	Tacrolimus	0,73 (0,59, 0,90)	1,1 (0,84, 1,4)		Không cần điều chỉnh liều của viên Sofosbuvir và Velpatasvir hoặc tacrolimus.
	Sofosbuvir	0,97 (0,65, 1,4)	1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimus	Tác dụng đối với phơi nhiễm velpatasvir chưa được nghiên cứu. Hy vọng: Velpatasvir				
Thuốc tránh thai đường uống					
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyl estradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg mỗi ngày một lần)d	Norelgestro phút			Không	cần điều chỉnh liều thuốc tránh thai.
	Norgestrel	1,2	(0,98, 1,5)	1,2 (1,0, 1,5)	
	Ethinyl estradiol				
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyl estradiol 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg mỗi ngày một lần)d	Norelgestro phút				
	Norgestrel				
	Ethinyl estradiol	1,4 (1,2, 1,7)	0,83 (0,65, 1,1)		

Một. Tỷ lệ trung bình (90% CI) của dược động học của thuốc dùng đồng thời của các sản phẩm thuốc nghiên cứu đơn lẻ hoặc kết hợp. Không có

hiệu lực = 1,00. b. Tất cả các nghiên cứu tương tác được thực

hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh. c. Dược dùng dưới

dạng viên Sofosbuvir và Velpatasvir. d. Thiếu giới hạn tương

tác dược động học 70-143%. đ. Đây là những sản phẩm thuốc cùng nhóm có thể dự đoán được các

tương tác tương tự. f. Ranh giới tương đương sinh học/

tương đương 80-125%. g. Thiếu giới hạn tương tác dược động học 50-200%.

#### 4.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

##### Thai kỳ

Không có hoặc có số lượng dữ liệu hạn chế (dưới 300 kết quả mang thai) về việc sử dụng viên sofosbuvir, velpatasvir hoặc Sofosbuvir và Velpatasvir ở phụ nữ mang thai.

##### Sofosbuvir

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản (xem phần 5.3).

Không thể ước tính đầy đủ tỷ lệ phơi nhiễm đạt được đối với sofosbuvir ở chuột so với mức phơi nhiễm ở người ở liều lâm sàng được khuyến nghị (xem phần 5.3).

#### Velpatasvir

Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra mối liên hệ có thể có với độc tính sinh sản (xem phần 5.3). Là một biện pháp phòng ngừa, không nên sử dụng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong thời gian thai kỳ.

#### Cho con bú

Người ta chưa biết liệu sofosbuvir, chất chuyển hóa của sofosbuvir hoặc velpatasvir có được bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Dữ liệu dược động học hiện có ở động vật cho thấy sự bài tiết velpatasvir và chất chuyển hóa của sofosbuvir vào sữa.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ sơ sinh. Vì vậy, không nên sử dụng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong thời gian cho con bú.

#### Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về con người về tác dụng của viên Sofosbuvir và Velpatasvir đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại của sofosbuvir hoặc velpatasvir đối với khả năng sinh sản.

Nếu ribavirin được dùng đồng thời với viên Sofosbuvir và Velpatasvir, hãy tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của ribavirin để biết các khuyến nghị chi tiết về việc mang thai, tránh thai và cho con bú.

#### 4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Viên Sofosbuvir và Velpatasvir không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

#### 4.8 Tác dụng không mong muốn

##### Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá độ an toàn của viên Sofosbuvir và Velpatasvir dựa trên dữ liệu nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3 tổng hợp từ những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 (có hoặc không có xơ gan còn bù) bao gồm 1.035 bệnh nhân đã dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần.

Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị vĩnh viễn do tác dụng phụ là 0,2% và tỷ lệ bệnh nhân gặp bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào là 3,2% đối với bệnh nhân dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần. Trong các nghiên cứu lâm sàng, nhức đầu, mệt mỏi và buồn nôn là những tác dụng phụ cấp cứu phổ biến nhất (tỷ lệ mắc  $\geq 10\%$ ) được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần. Những tác dụng phụ này và các tác dụng phụ khác đã được báo cáo với tần suất tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược so với những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc Sofosbuvir và Velpatasvir.

##### Bệnh nhân xơ gan mất bù

Hồ sơ an toàn của viên Sofosbuvir và Velpatasvir đã được đánh giá trong một nghiên cứu nhân mở trong đó bệnh nhân mắc bệnh xơ gan CPT Loại B đã dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần (n = 90), viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV trong 12 tuần (n = 87) hoặc viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 24 tuần (n = 90). Các tác dụng phụ được quan sát phù hợp với các di chứng lâm sàng dự kiến của bệnh gan mất bù hoặc độc tính đã biết của ribavirin đối với bệnh nhân dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir kết hợp với ribavirin.

Trong số 87 bệnh nhân được điều trị bằng Sofosbuvir và viên Velpatasvir + RBV trong 12 tuần, tỷ lệ bệnh nhân giảm hemoglobin xuống dưới 10 g/dL và 8,5 g/dL trong quá trình điều trị lần lượt là 23% và 7%. Ribavirin đã bị ngừng sử dụng ở 15% bệnh nhân được điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV trong 12 tuần do tác dụng phụ.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Rối loạn nhịp tim Các

trường hợp nhịp tim chậm và block tim đã được quan sát thấy khi sofosbuvir được sử dụng kết hợp với một loại thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp khác, được sử dụng đồng thời với amiodarone và/hoặc các sản phẩm thuốc khác làm giảm nhịp tim (xem phần 4.4 và 4.5).

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

#### 4.9 Quá liều

Liều cao nhất được ghi nhận của sofosbuvir và velpatasvir lần lượt là một liều duy nhất 1.200 mg và một liều duy nhất 500 mg. Trong các nghiên cứu tình nguyện khỏe mạnh này, không có tác dụng không mong muốn nào được quan sát thấy ở các mức liều này và các tác dụng phụ có tần suất và mức độ nghiêm trọng tương tự như những tác dụng phụ được báo cáo ở nhóm dùng giả dược. Tác dụng của liều lượng/phối nhiễm cao hơn chưa được biết đến.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều với viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi dấu hiệu ngộ độc. Điều trị quá liều bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Chạy thận nhân tạo có thể loại bỏ hiệu quả chất chuyển hóa tuần hoàn chiếm ưu thế của sofosbuvir, GS-331007, với tỷ lệ chiết xuất là 53%. Chạy thận nhân tạo không có khả năng loại bỏ đáng kể velpatasvir vì velpatasvir liên kết cao với protein huyết tương.

### 5. TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC

#### 5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp, mã ATC: chưa được chỉ định Namibia

Phân loại dược lý: 20.2.8 - Thuốc kháng vi-rút

Cơ chế hoạt động

Sofosbuvir là một chất ức chế kiểu gen pan của RNA polymerase phụ thuộc RNA HCV NS5B, rất cần thiết cho sự nhân lên của virus. Sofosbuvir là một tiền chất nucleotide trải qua quá trình chuyển hóa nội bào để tạo thành triphosphate tương tự uridine có hoạt tính dược lý (GS-461203), chất này có thể được NS5B polymerase tích hợp vào HCV RNA và hoạt động như một chất kết thúc chuỗi. GS-461203 (chất chuyển hóa có hoạt tính của sofosbuvir) không phải là chất ức chế DNA và RNA polymerase của con người cũng như không phải là chất ức chế RNA polymerase của ty thể.

Velpatasvir là một chất ức chế HCV nhắm vào protein HCV NS5A, protein này rất cần thiết cho cả quá trình sao chép RNA và sự lắp ráp các virion HCV. Các nghiên cứu lựa chọn kháng thuốc trong ống nghiệm và kháng chéo cho thấy velpatasvir nhắm mục tiêu NS5A là phương thức hoạt động của nó.

#### Hoạt động kháng virus

Giá trị nồng độ hiệu quả 50% (EC50) của sofosbuvir và velpatasvir so với các bản sao toàn phần hoặc bản sao khám mã hóa trình tự NS5B và NS5A từ các chủng trong phòng thí nghiệm được trình bày trong Bảng 4. Giá trị EC50 của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các phân lập lâm sàng được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 4: Hoạt tính của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các bản sao trong phòng thí nghiệm có chiều dài đầy đủ hoặc khám

Kiểu gen sao chép	Sofosbuvir EC50, nMa	Velpatasvir EC50, nMa
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016c
2b	15b	0,002-0,006c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
<sup>4</sup> ngày	VÀ	0,004
5a	15b	0,021-0,054d
6a	14b	0,006-0,009
6e	CÁI ĐÓ	0,130d

NA = Không có sẵn a.

Giá trị trung bình từ nhiều thí nghiệm của cùng một bản sao trong phòng thí nghiệm.

b. Các bản sao khám 1b ổn định mang gen NS5B từ kiểu gen 2b, 5a hoặc 6a đã được sử dụng để thử nghiệm.

c. Dữ liệu từ các chủng bản sao NS5A có chiều dài đầy đủ khác nhau hoặc bản sao NS5A khám mang gen NS5A có chiều dài đầy đủ chứa đa hình L31 hoặc M31. d. Dữ liệu từ bản sao NS5A khám mang axit amin NS5A 9-184.

Bảng 5: Hoạt tính của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các bản sao tạm thời có chứa NS5A hoặc NS5B từ các chủng phân lập trên lâm sàng

Kiểu gen sao chép	Bản sao chứa NS5B từ các chủng phân lập lâm sàng		Bản sao chứa NS5A từ các chủng phân lập lâm sàng	
	Số lượng	sofosbuvir trung bình	Số lượng	Median velpatasvir

	phân lập lâm sàng	EC50, nM (phạm vi)	phân lập lâm sàng	EC50, nM (phạm vi)
1a	67	vi) 62	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	(29-128) 102	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	(45-170) 29 (14-81)	NA	0,011 (0,006-0,364)
2b	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	5	0,002 (0,001-0,004)
4 ngày	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	10	0,007 (0,004-0,011)
4 năm	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	CÁI ĐÓ	CÁI ĐÓ	15	0,024 (0,005-0,433)

NA = Không có sẵn

Sự hiện diện của 40% huyết thanh người không ảnh hưởng đến hoạt tính kháng HCV của sofosbuvir nhưng làm giảm hoạt tính kháng HCV của velpatasvir tới 13 lần so với các bản sao HCV kiểu gen 1a.

Đánh giá sofosbuvir kết hợp với velpatasvir cho thấy không có tác dụng đối kháng trong việc giảm nồng độ HCV RNA trong các tế bào sao chép.

#### Sức chống cự

##### Trong nuôi cấy tế bào

Các bản sao HCV có độ nhạy cảm giảm với sofosbuvir đã được chọn lọc trong nuôi cấy tế bào cho nhiều kiểu gen bao gồm 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a và 6a. Giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir có liên quan đến sự thay thế NS5B chính S282T trong tất cả các kiểu gen bản sao được kiểm tra. Đột biến định hướng vị trí của sự thay thế S282T ở các bản sao của kiểu gen 1 đến 6 được trao 2- đến 18-

gấp làm giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir và giảm khả năng nhân lên của virus từ 89% đến 99% so với loại hoang dã tương ứng. Trong các thử nghiệm sinh hóa, khả năng triphosphate hoạt tính của sofosbuvir (GS-461203) ức chế NS5B polymerase tái tổ hợp từ các kiểu gen 1b, 2a, 3a và 4a biểu hiện sự thay thế S282T đã giảm so với khả năng ức chế NS5B polymerase tái tổ hợp kiểu hoang dã của nó, được biểu thị bằng mức tăng 8,5 đến 24 lần nồng độ ức chế 50% (IC50).

Việc chọn lọc in vitro các bản sao HCV có độ nhạy cảm giảm với velpatasvir đã được thực hiện trong nuôi cấy tế bào đối với nhiều kiểu gen bao gồm 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a và 6a. Các biến thể được chọn ở các vị trí liên quan đến tính kháng NS5A là 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 và 93. Các biến thể liên quan đến tính kháng (RAV) được chọn ở 2 kiểu gen trở lên là F28S, L31I/V và Y93H. Đột biến định hướng tại chỗ của NS5A RAV đã biết cho thấy rằng các thay thế làm giảm độ nhạy cảm với velpatasvir > 100 lần là M28G, A92K và Y93H/N/R/W ở kiểu gen 1a, A92K ở kiểu gen 1b, C92T và Y93H/N ở kiểu gen 2b, Y93H ở kiểu gen 3, L31V và P32A/L/Q/R ở kiểu gen 6. Không có sự thay thế riêng lẻ nào được thử nghiệm ở kiểu gen 2a, 4a hoặc 5a cho thấy độ nhạy cảm với velpatasvir giảm > 100 lần. Sự kết hợp của các biến thể này thường cho thấy mức độ nhạy cảm với velpatasvir giảm nhiều hơn so với các RAV đơn lẻ.

##### Trong các nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu ở bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù

Trong một phân tích tổng hợp các bệnh nhân không bị xơ gan hoặc xơ gan còn bù đã dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần trong ba nghiên cứu Giai đoạn 3, 12 bệnh nhân (2 bệnh nhân có kiểu gen 1 và 10 có kiểu gen 3) đủ tiêu chuẩn để phân tích kháng thuốc do thất bại về virus học. Thêm một bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 3 lúc ban đầu đã bị tái nhiễm HCV kiểu gen 1a khi thất bại về mặt virus học và bị loại khỏi phân tích virus học. Không có bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2, 4, 5 hoặc 6 nào gặp phải thất bại về mặt virus học.

Trong số 2 bệnh nhân thất bại về virus học kiểu gen 1, một bệnh nhân có virus NS5A RAV Y93N mới nổi và bệnh nhân còn lại có virus NS5A RAVs L31I/V và Y93H mới nổi khi thất bại về virus học. Cả hai bệnh nhân đều có virus chứa NS5A RAV lúc ban đầu. Không có RAV ức chế nucleoside NS5B (NI) nào được quan sát thấy thất bại ở 2 bệnh nhân.

Trong số 10 bệnh nhân thất bại về virus học kiểu gen 3, Y93H được quan sát thấy ở tất cả 10 bệnh nhân thất bại (6 bệnh nhân có Y93H xuất hiện sau điều trị và 4 bệnh nhân có Y93H lúc ban đầu và sau điều trị). Không có NS5B NI RAV nào được quan sát thấy thất bại ở 10 bệnh nhân.

Các nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan mất bù Trong một nghiên cứu Giai đoạn 3 ở những bệnh nhân xơ gan mất bù đã dùng Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV trong 12 tuần, 3 bệnh nhân (1 có kiểu gen 1 và 2 có kiểu gen 3) đủ điều kiện để phân tích kháng thuốc do thất bại về virus. Không có bệnh nhân nào bị nhiễm HCV kiểu gen 2 hoặc 4 trong nhóm dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV trong 12 tuần gặp phải tình trạng thất bại về mặt virus học.

Bệnh nhân thất bại về virus học đầu tiên có HCV kiểu gen 1 không có RAV NS5A hoặc NS5B khi thất bại.

Trong số 2 bệnh nhân thất bại về virus học kiểu gen 3, một bệnh nhân có NS5A RAV Y93H xuất hiện khi thất bại. Một bệnh nhân khác có vi rút Y93H ở thời điểm ban đầu và thất bại về mặt virus học, đồng thời cũng phát triển NS5B NI RAVs N142T và E237G ở mức thấp (< 5%) khi thất bại. Dữ liệu được động học từ bệnh nhân này phù hợp với việc không tuân thủ điều trị.

Trong nghiên cứu này, 2 bệnh nhân được điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 hoặc 24 tuần mà không dùng ribavirin đã xuất hiện NS5B S282T ở mức thấp (<5%) cùng với L159F.

Ảnh hưởng của các biến thể liên quan đến kháng HCV cơ bản đến kết quả điều trị

Các nghiên cứu ở bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù. Các phân tích được tiến hành để khám phá mối liên quan giữa NS5A RAV cơ bản có sẵn và kết quả điều trị ở bệnh nhân không xơ gan hoặc xơ gan còn bù trong ba nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 và ASTRAL-3). Trong số 1.035 bệnh nhân được điều trị bằng Sofosbuvir và Velpatasvir trong ba nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3, 1.023 bệnh nhân được đưa vào phân tích NS5A RAV; 7 bệnh nhân đã bị loại vì họ không đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR12) cũng như không thất bại về virus và 5 bệnh nhân khác bị loại do việc giải trình tự gen NS5A không thành công. Trong phân tích tổng hợp của các nghiên cứu Giai đoạn 3, virus của 380/1.023 (37%) bệnh nhân có NS5A RAV ban đầu.

Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2, 4 và 6 có tỷ lệ mắc NS5A RAV cao hơn (lần lượt là 70%, 63% và 52%) so với kiểu gen 1 (23%), kiểu gen 3 (16%) và kiểu gen 5 (18%) bệnh nhân nhiễm HCV.

RAV ban đầu không có tác động liên quan đến tỷ lệ SVR12 ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 4, 5 và 6, như được tóm tắt trong Bảng 6. Những bệnh nhân nhiễm kiểu gen 3 với NS5A RAV Y93H tại thời điểm ban đầu có tỷ lệ SVR12 thấp hơn so với những bệnh nhân không mắc bệnh. Y93H sau khi điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần, như được tóm tắt trong Bảng 7. Trong nghiên cứu ASTRAL-3, Y93H RAV được phát hiện lúc ban đầu ở 9% bệnh nhân được điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir.

Bảng 6: SVR12 ở bệnh nhân có hoặc không có NS5A RAV ban đầu theo kiểu gen HCV (nghiên cứu ASTRAL-1, ASTRAL-2 và ASTRAL-3)

Viên Sofosbuvir và Velpatasvir 12 tuần				
	Kiểu gen 1	Kiểu gen 3	Kiểu gen 2, 4, 5 hoặc 6	Tổng cộng
Với bất kỳ đường cơ sở NS5A nào RAV	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Không có đường cơ sở NS5A RAV	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Bảng 7: SVR12 ở bệnh nhân có và không có Y93H ban đầu, ngưỡng 1% (Phân tích kháng thuốc Tập hợp dân số) ASTRAL 3

Viên Sofosbuvir và Velpatasvir 12 tuần			
	Tất cả môn học (n=274)	Xơ gan (n=80)	Không xơ gan (n=197)
Tổng thể	95,3% (263/274)	91,3% (73/80)	97,9% (190/194)
KTC 95%	92,9% đến 98,0%	82,8% đến 96,4%	92,8% đến 98,6%
SVR với Y93H	84,0% (25/21)	50,0% (2/4)	90,5% (21/19)
KTC 95%	63,9% đến 95,5%	6,8% đến 93,2%	69,6% đến 98,8%
SVR không có Y93H	96,4% (242/249)	93,4% (71/76)	98,8% (171/173)
KTC 95%	94,3% đến 98,9%	85,3% đến 97,8%	95,9% đến 99,9%

NS5B NI RAV S282T không được phát hiện trong trình tự NS5B cơ bản của bất kỳ bệnh nhân nào trong nghiên cứu Giai đoạn 3. SVR12 đã đạt được ở tất cả 77 bệnh nhân có NS5B NI RAV ban đầu bao gồm N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I và S282G+V321I.

Nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan mất bù (CPT loại B)

Các phân tích được tiến hành để khám phá mối liên quan giữa NS5A RAV ban đầu có sẵn và kết quả điều trị cho bệnh nhân xơ gan mất bù trong một nghiên cứu Giai đoạn 3 (ASTRAL-4). Trong số 87 bệnh nhân được điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV, 85 bệnh nhân được đưa vào phân tích NS5A RAV; 2 bệnh nhân bị loại vì họ không đạt được SVR12 cũng như không thất bại về virus học. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng Sofosbuvir và viên Velpatasvir + RBV trong 12 tuần, 29% (25/85) bệnh nhân có virus ban đầu với NS5A RAV: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) và 50% (1/2) đối với bệnh nhân mắc HCV kiểu gen 1, 2, 3 và 4 tương ứng.

SVR12 ở những bệnh nhân có hoặc không có NS5A RAV cơ bản trong nhóm viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV 12 tuần trong nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 8.

<https://healthyngthu.com/shop/>

Bảng 8: SVR12 ở bệnh nhân có hoặc không có NS5A RAV ban đầu theo kiểu gen HCV (nghiên cứu ASTRAL-4)

Viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV 12 tuần				
	Kiểu gen 1	Kiểu gen 3	Kiểu gen 2 hoặc 4	Tổng cộng
Với bất kỳ đường cơ sở NS5A nào RAV	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Không có đường cơ sở NS5A RAV	98% (46/47)	91% (11/10)	100% (2/2)	98% (58/60)

Một bệnh nhân kiểu gen 3 có NS5A RAV ban đầu và không đạt được SVR12 có NS5A thay thế Y93H ở mức ban đầu; dữ liệu được động học từ bệnh nhân này phù hợp với việc không tuân thủ điều trị.

Ba bệnh nhân trong nhóm dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV 12 tuần có NS5B NI RAV ban đầu (N142T và L159F) và cả ba bệnh nhân đều đạt được SVR12.

#### Kháng chéo

Dữ liệu in vitro cho thấy phần lớn NS5A RAV có khả năng kháng ledipasvir và daclatasvir vẫn nhạy cảm với velpatasvir. Velpatasvir có hoạt tính hoàn toàn chống lại chất thay thế S282T liên quan đến kháng sofosbuvir trong NS5B trong khi tất cả các chất thay thế liên quan đến kháng thuốc velpatasvir trong NS5A đều hoàn toàn nhạy cảm với sofosbuvir. Cả sofosbuvir và velpatasvir đều có hoạt tính hoàn toàn chống lại sự thay thế liên quan đến đề kháng với các nhóm thuốc chống vi rút tác dụng trực tiếp khác với các cơ chế hoạt động khác nhau, chẳng hạn như thuốc ức chế không nucleoside NS5B và thuốc ức chế protease NS3. Hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân trước đây đã thất bại trong điều trị bằng các chế độ điều trị khác có chứa thuốc ức chế NS5A.

#### Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Hiệu quả của viên Sofosbuvir và Velpatasvir được đánh giá trong ba nghiên cứu Giai đoạn 3 ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 đến 6 có hoặc không có xơ gan còn bù và một nghiên cứu Giai đoạn 3 ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 đến 6 bị xơ gan mất bù, như được tóm tắt trong Bảng 9.

Bảng 9: Các nghiên cứu được thực hiện với viên Sofosbuvir và Velpatasvir ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6

Học	Dân số	Cánh tay nghiên cứu (Số lượng bệnh nhân được điều trị)
ASTRAL-1 Kiểu	gen 1, 2, 4, 5 và 6 TN và TE, không xơ gan hoặc xơ gan còn bù	Sofosbuvir và Velpatasvir viên 12 tuần (624) Giả dược 12 tuần (116)
ASTRAL-2 Kiểu	gen 2	Sofosbuvir và Velpatasvir

	TN và TE, không xơ gan hoặc có viên xơ gan còn bù 12 tuần (134)	SOF+RBV 12 tuần (132)
Kiểu gen ASTRAL-3 3	TN và TE, không xơ gan hoặc xơ gan còn bù	Sofosbuvir và Velpatasvir viên 12 tuần (277) SOF+RBV 24 tuần (275)
ASTRAL-4 Kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 và 6	TN và TE, với xơ gan mất bù CPT loại B	Sofosbuvir và Velpatasvir viên 12 tuần (90) Viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV 12 tuần (87) Viên Sofosbuvir và Velpatasvir 24 tuần (90)

TN = bệnh nhân chưa từng điều trị; TE = bệnh nhân đã từng điều trị (bao gồm cả những người đã thất bại với phác đồ dựa trên peginterferon alfa + ribavirin có hoặc không có chất ức chế protease HCV)

Liều ribavirin được tính dựa trên cân nặng (1.000 mg mỗi ngày chia làm hai lần cho bệnh nhân < 75 kg và 1.200 mg cho những người ≥ 75 kg) và chia làm hai lần khi dùng kết hợp với sofosbuvir trong nghiên cứu ASTRAL-2 và ASTRAL- 3 nghiên cứu hoặc kết hợp với viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong nghiên cứu ASTRAL-4.

Việc điều chỉnh liều ribavirin được thực hiện theo thông tin kê đơn của ribavirin. Giá trị HCV RNA trong huyết thanh được đo trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng xét nghiệm COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (phiên bản 2.0) với giới hạn định lượng (LLOQ) thấp hơn là 15 IU/mL. Đáp ứng virus kéo dài (SVR12), được định nghĩa là HCV RNA nhỏ hơn LLOQ vào lúc 12 tuần sau khi ngừng điều trị, là tiêu chí chính để xác định tỷ lệ chữa khỏi HCV.

Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù Genotype 1, 2, 4, 5 và 6 người lớn nhiễm HCV - ASTRAL-1 (nghiên cứu 1138)

ASTRAL-1 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, dùng giả dược nhằm đánh giá 12 tuần điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir so với 12 tuần dùng giả dược ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 4, 5 hoặc 6. Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 4 hoặc 6 được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 5:1 để điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần hoặc giả dược trong 12 tuần. Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5 được ghi danh vào nhóm viên Sofosbuvir và Velpatasvir. Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo kiểu gen HCV (1, 2, 4, 6 và không xác định) và sự hiện diện hay vắng mặt của bệnh xơ gan.

Nhân khẩu học và các đặc điểm cơ bản được cân bằng giữa nhóm dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir và nhóm giả dược. Trong số 740 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 56 tuổi (từ 18 đến 82); 60% bệnh nhân là nam giới; 79% là người da trắng, 9% là người da đen; 21% có chỉ số khối cơ thể cơ bản ít nhất là 30 kg/m<sup>2</sup>; tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 4, 5 hoặc 6 lần lượt là 53%, 17%, 19%, 5% và 7%; 69% có alen IL28B không CC (CT hoặc TT); 74% có mức HCV RNA ban đầu ít nhất là 800.000 IU/mL; 19% bị xơ gan còn bù; và 32% đã từng điều trị.

Bảng 10 trình bày SVR12 cho nghiên cứu ASTRAL-1 theo kiểu gen HCV. Không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược đạt được SVR12.

Bảng 10: SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-1 theo kiểu gen HCV

	Viên Sofosbuvir và Velpatasvir 12 tuần (n = 624)							
	Tổng cộng (tất cả GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT -1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Tổng cộng (n = 328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Kết quả đối với bệnh nhân không có SVR12								
trị 0/624 thất bại về virus học	điều	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
tái phát	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Khác	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = kiểu gen

- Mẫu số của sự tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA < LLOQ ở thời điểm cuối cùng của họ.  
đánh giá trong quá trình điều trị.
- Nhóm khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đạt được thất bại về virus học tiêu chuẩn.

Người lớn nhiễm HCV kiểu gen 2 - ASTRAL-2 (nghiên cứu 1139)

ASTRAL-2 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đánh giá 12 tuần điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir so với 12 tuần điều trị bằng SOF+RBV ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 2. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần hoặc SOF+RBV trong 12 tuần. Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo sự hiện diện hay vắng mặt của bệnh xơ gan và kinh nghiệm điều trị trước đó (chưa từng điều trị so với đã từng điều trị).

Nhân khẩu học và các đặc điểm cơ bản được cân bằng giữa hai nhóm điều trị. Trong số 266 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 58 tuổi (từ 23 đến 81); 59% bệnh nhân là nam giới; 88% là người da trắng, 7% là người da đen; 33% có chỉ số khối cơ thể cơ bản ít nhất là 30 kg/m<sup>2</sup>; 62% có alen IL28B không CC (CT hoặc TT); 80% có mức HCV RNA ban đầu ít nhất là 800.000 IU/mL; 14% bị xơ gan còn bù và 15% đã từng điều trị.

Bảng 11 trình bày SVR12 cho nghiên cứu ASTRAL-2

Bảng 11: SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-2 (HCV kiểu gen 2)

	Sofosbuvir và Viên nén	SOF+RBV 12 tuần (n = 132)
SVR12	Velpatasvir. 12 tuần (n = 134)	99% (133/134) 94% (124/132)
Kết quả đối với bệnh nhân không có SVR12		
Thất bại về virus trong điều trị	0/134	0/132
Tái phát	0/133	5% (6/132)

<https://healthyngthu.com/shop/>

Khác b	1% (1/134) 2% (2/132)	a. Mẫu số
--------	-----------------------	-----------

của sự tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA < LLOQ ở lần đánh giá điều trị cuối cùng của họ. b. Nhóm khác bao gồm những bệnh nhân

không đạt được SVR12 và không đạt được thất bại về virus học tiêu chuẩn.

Điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần đã chứng minh sự vượt trội về mặt thống kê ( $p = 0,018$ ) so với điều trị bằng SOF+RBV trong 24 tuần (chênh lệch điều trị +5,2%; khoảng tin cậy 95%: +0,2% đến +10,3%).

Người lớn nhiễm HCV kiểu gen 3 - ASTRAL-3 (nghiên cứu 1140)

ASTRAL-3 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đánh giá 12 tuần điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir so với 24 tuần điều trị bằng SOF+RBV ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 3. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần hoặc SOF+RBV trong 24 tuần. Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo sự hiện diện hay vắng mặt của bệnh xơ gan và kinh nghiệm điều trị trước đó (chưa từng điều trị so với đã từng điều trị).

Nhân khẩu học và các đặc điểm cơ bản được cân bằng giữa hai nhóm điều trị. Trong số 552 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 52 tuổi (từ 19 đến 76); 62% bệnh nhân là nam giới; 89% là người da trắng, 9% là người châu Á; 1% là người da đen; 20% có chỉ số khối cơ thể cơ bản ít nhất là 30 kg/m<sup>2</sup>; 61% có alen IL28B không CC (CT hoặc TT); 70% có nồng độ HCV RNA ban đầu ít nhất là 800.000 IU/mL, 30% bị xơ gan còn bù và 26% đã từng điều trị.

Bảng 12 trình bày SVR12 cho nghiên cứu ASTRAL-3.

Bảng 12: SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-3 (HCV kiểu gen 3)

	Sofosbuvir và Viên Velpatasvir 12 tuần (n = 277)	SOF+RBV 24 tuần (n = 275)
SVR12	95% (264/277) 80%	(221/275)
Kết quả đối với bệnh nhân không có SVR12		
Thất bại về virus trong điều trị	0/277 < 1% (1/275)	(1/275)
tái phát	4% (11/276) 14%	(38/272)
Khác b	1% (2/277) 5%	(15/275)

Một. Mẫu số của sự tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA < LLOQ ở thời điểm cuối cùng của họ. đánh giá trong quá trình điều trị.

b. Nhóm khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đạt được thất bại về virus học tiêu chuẩn.

Điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần cho thấy sự vượt trội về mặt thống kê ( $p < 0,001$ ) so với điều trị bằng SOF+RBV trong 24 tuần (chênh lệch điều trị +14,8%; khoảng tin cậy 95%: +9,6% đến +20,0%).

SVR12 cho các nhóm con được chọn được trình bày trong Bảng 13.

Bảng 13: SVR12 cho các phân nhóm được chọn trong nghiên cứu ASTRAL-3 (HCV kiểu gen 3)

SVR12	Viên Sofosbuvir và Velpatasvir 12 tuần		SOF+RBV 24 tuần	
	Sự đổi đời- ngày thơ (n = 206)	Đã từng điều trị (n=71)	Sự đổi đời- ngày thơ (n = 201)	Đã từng điều trị (n=69)
Không có xơ gan	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Bị xơ gan	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45) a	Năm bệnh nhân 58% (22/38)

không có tình trạng xơ gan trong nhóm SOF+RBV 24 tuần đã bị loại khỏi phân tích phân nhóm này.

Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan mất bù - ASTRAL-4 (nghiên cứu 1137)

ASTRAL-4 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 và xơ gan CPT Loại B. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 để điều trị bằng viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 12 tuần, viên Sofosbuvir và Velpatasvir + RBV trong 12 tuần hoặc viên Sofosbuvir và Velpatasvir trong 24 tuần. Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo kiểu gen HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 và không xác định).

Nhân khẩu học và các đặc điểm cơ bản được cân bằng giữa các nhóm điều trị. Trong số 267 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 59 tuổi (từ 40 đến 73); 70% bệnh nhân là nam giới; 90% là người da trắng, 6% là người da đen; 42% có chỉ số khối cơ thể cơ bản ít nhất là 30 kg/m<sup>2</sup>. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 3, 4 hoặc 6 lần lượt là 78%, 4%, 15%, 3% và < 1% (1 bệnh nhân). Không có bệnh nhân nào nhiễm HCV kiểu gen 5 được đưa vào nghiên cứu. 76% bệnh nhân có alen IL28B không CC (CT hoặc TT); 56% có mức HCV RNA ban đầu ít nhất là 800.000 IU/mL, 55% đã từng điều trị; 90% và 95% bệnh nhân mắc bệnh xơ gan CPT Loại B và mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) lần lượt có điểm ≤ 15 ở thời điểm ban đầu.

Bảng 14 trình bày SVR12 cho nghiên cứu ASTRAL-4 theo kiểu gen HCV.

Bảng 14: SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-4 theo kiểu gen HCV

	Sofosbuvir và Velpatasvir Velpatasvir 12 tuần (n = 90)	Sofosbuvir và Viên Velpatasvir + RBV 12 tuần (n = 87)	Sofosbuvir và viên viên thuốc 24 tuần (n = 90)
Tổng thể SVR12	83% (75/90) 94%	(82/87) 86% (77/90)	
Kiểu gen 1	88% (60/68) 96%	(65/68) 92% (65/71)	
Kiểu gen 1a	88% (44/50) 94%	(51/54) 93% (51/55)	
Kiểu gen 1b	89% (16/18) 100%	(14/14) 88% (14/16)	
Kiểu gen 3	50% (14/7) 85%	(13/11) 50% (12/6)	
Kiểu gen 2, 4 và 6	100% (8/8)a	100% (6/6)b	86% (6/7)c

Một. n = 4 đối với kiểu gen 2 và n = 4 đối với kiểu gen

4 b. n = 4 đối với kiểu gen 2 và n = 2 đối với kiểu gen

4 c. n = 4 đối với kiểu gen 2, n = 2 đối với kiểu gen 4 và n = 1 đối với kiểu gen 6.

Bảng 15 trình bày kết quả virus học đối với bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 hoặc 3 trong nghiên cứu ASTRAL-4.

Không có bệnh nhân nào nhiễm HCV kiểu gen 2, 4 hoặc 6 gặp phải thất bại về mặt virus học.

Bảng 15: Kết quả virus học ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 và 3 trong nghiên cứu ASTRAL-4

	Sofosbuvir và Viên Velpatasvir 12 tuần	Sofosbuvir và viên Velpatasvir + RBV 12 tuần	Sofosbuvir và Viên Velpatasvir 24 tuần
Thất bại về virus (tái phát và thất bại trong điều trị)			
Kiểu gen 1a 7% (5/68)	1% (1/68)		4% (3/71)
Kiểu gen 1a 6% (3/50)	2% (1/54)		4% (2/55)
Kiểu gen 1b 11% (2/18)	0% (0/14)	43% (14/6)	15% (2b/13)
Kiểu gen 3			6% (1/16)
Khác 5% (4/82)	2% (2/81)		42% (5c/12)
			5% (4/83)

Một. Không có bệnh nhân nào nhiễm HCV kiểu gen 1 bị thất bại về virus trong

điều trị. b. Một bệnh nhân đã thất bại về virus học trong quá trình điều trị; dữ liệu được động học từ bệnh nhân này phù hợp với việc không tuân thủ

điều trị. c. Một bệnh nhân đã thất bại về virus học

trong quá trình điều trị. d. Nhóm khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đạt được thất bại về virus học tiêu chuẩn.

Những thay đổi về các thông số trong hệ thống tính điểm CPT ở những bệnh nhân đạt được SVR12 trong ASTRAL-4 (cả 3 chế độ điều trị) được trình bày trong Bảng 16.

Bảng 16: Sự thay đổi các thông số điểm CPT từ lúc ban đầu đến tuần 12 và 24 sau điều trị ở bệnh nhân đạt được SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Cổ trướng	Bệnh não
Sau điều trị Tuần 12 (N=236), %(n/N)					
Giảm điểm (Sự cải tiến)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)		2,2% (5/229)	7,9% (18/229)
Không thay đổi	60,3% (221/229)	76,4% (12/229)	96,5% (138/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Tăng điểm (Xấu đi)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (13/229)		

KHÔNG đánh giá	7	7	7	7	7
Sau điều trị Tuần 24 (N=236),% (n/N)					
Giảm điểm (Sự cải tiến)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Không thay đổi	54,0% 80,8% (115/213) (172/213) 6,6%	(14/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)
Tăng điểm (Xấu đi)	2,8% (6/213)		2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
KHÔNG đánh giá	23	23	23	23	23

Lưu ý: Tần suất ban đầu của bệnh bàng bụng là: 20% không có, 77% nhẹ/trung bình, 3% nặng  
Tần suất ban đầu của bệnh não là: 38% không có, 62% độ 1-2.

#### Dân số trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã trì hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về viên Sofosbuvir và Velpatasvir ở một hoặc nhiều nhóm trẻ em trong điều trị viêm gan C mãn tính (xem phần 4.2 để biết thông tin về sử dụng ở trẻ em).

#### Người già

Các nghiên cứu lâm sàng về viên Sofosbuvir và Velpatasvir bao gồm 156 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (12% tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3). Tỷ lệ đáp ứng quan sát được ở bệnh nhân  $\geq$  65 tuổi tương tự như ở bệnh nhân  $<$  65 tuổi, ở các nhóm điều trị.

#### 5.2 Đặc tính dược động học

##### Hấp thụ

Các đặc tính dược động học của sofosbuvir, GS-331007 và velpatasvir đã được đánh giá ở những người trưởng thành khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị viêm gan C mãn tính. Sau khi uống viên Sofosbuvir và Velpatasvir, sofosbuvir được hấp thu nhanh chóng và đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương sau 1 giờ. -liều lượng. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của GS-331007 được quan sát thấy sau 3 giờ dùng thuốc. Nồng độ đỉnh trung bình của Velpatasvir được quan sát thấy sau 3 giờ dùng thuốc.

Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở bệnh nhân nhiễm HCV, AUC<sub>0-24</sub> ở trạng thái ổn định trung bình của sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1.428) và velpatasvir (n = 1.425) là 1.260, 13.970 và 2.970 ng<sup>h</sup>/mL tương ứng. C<sub>max</sub> ở trạng thái ổn định của sofosbuvir, GS-331007 và velpatasvir lần lượt là 566, 868 và 259 ng/mL. Sofosbuvir và GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> và C<sub>max</sub> tương tự nhau ở người trưởng thành khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm HCV. So với các đối tượng khỏe mạnh (n = 331), AUC<sub>0-24</sub> và C<sub>max</sub> của velpatasvir thấp hơn lần lượt là 37% và 41% ở bệnh nhân nhiễm HCV.

#### Tác dụng của thực phẩm

Liên quan đến điều kiện nhịn ăn, việc sử dụng một liều duy nhất viên Sofosbuvir và Velpatasvir với bữa ăn có lượng chất béo vừa phải (~600 kcal, 30% chất béo) hoặc bữa ăn có hàm lượng chất béo cao (~800 kcal, 50% chất béo) dẫn đến tỷ lệ 34% và 21%. Tăng velpatasvir AUC<sub>0-inf</sub> tương ứng và tăng velpatasvir C<sub>max</sub> lần lượt là 31% và 5%. Bữa ăn có hàm lượng chất béo vừa phải hoặc cao làm tăng AUC<sub>0-inf</sub> của sofosbuvir lần lượt là 60% và 78%, nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến C<sub>max</sub> của sofosbuvir. Bữa ăn có lượng chất béo vừa phải hoặc cao không làm thay đổi GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub>, nhưng làm giảm C<sub>max</sub> của nó lần lượt là 25% và 37%. Tỷ lệ đáp ứng trong các nghiên cứu ở Giai đoạn 3 là tương tự ở những bệnh nhân nhiễm HCV dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir cùng với thức ăn hoặc không cùng thức ăn. Viên Sofosbuvir và Velpatasvir có thể được dùng mà không cần quan tâm đến thức ăn.

#### Phân bố

Sofosbuvir liên kết với protein huyết tương người khoảng 61-65% và sự liên kết này không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong khoảng từ 1 µg/mL đến 20 µg/mL. Sự gắn kết với protein của GS-331007 là tối thiểu trong huyết tương người. Sau khi dùng một liều duy nhất 400 mg [14C]-sofosbuvir ở những đối tượng khỏe mạnh, tỷ lệ trong máu/huyết tương của chất phóng xạ [14C] là khoảng 0,7.

Velpatasvir liên kết > 99,5% với protein huyết tương người và sự liên kết này không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong khoảng từ 0,09 µg/mL đến 1,8 µg/mL. Sau một liều duy nhất 100 mg [14C]-velpatasvir ở những người khỏe mạnh, tỷ lệ trong máu/huyết tương của chất phóng xạ [14C] dao động trong khoảng 0,52 và 0,67.

#### Chuyển hóa sinh học

Sofosbuvir được chuyển hóa rộng rãi ở gan để tạo thành triphosphate tương tự nucleoside có hoạt tính dược lý GS-461203. Con đường hoạt hóa trao đổi chất bao gồm quá trình thủy phân tuần tự phần carboxyl ester được xúc tác bởi cathepsin A (CatA) của người hoặc carboxylesterase 1 (CES1) và sự phân cắt photphoramidate bằng protein liên kết với nucleotide histidine triad 1 (HINT1), sau đó là quá trình phosphoryl hóa bằng con đường sinh tổng hợp pyrimidine nucleotide. Quá trình khử phospho dẫn đến hình thành chất chuyển hóa nucleoside GS-331007 không thể tái phosphoryl hóa một cách hiệu quả và thiếu hoạt tính kháng HCV trong ống nghiệm. Sofosbuvir và GS-331007 không phải là chất nền hoặc chất ức chế của các enzyme UGT1A1 hoặc CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6. Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg [14C]-sofosbuvir, GS-331007 chiếm khoảng > 90% tổng lượng phơi nhiễm toàn thân.

Velpatasvir là chất nền của CYP2B6, CYP2C8 và CYP3A4 với tốc độ quay vòng chậm. Sau một liều duy nhất 100 mg [14C]-velpatasvir, phần lớn (> 98%) hoạt tính phóng xạ trong huyết tương là thuốc gốc. Velpatasvir monohydroxyl hóa và khử methyl là các chất chuyển hóa được xác định trong huyết tương người. Velpatasvir không biến đổi là loài chính hiện diện trong phân.

#### Loại bỏ

Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg [14C]-sofosbuvir, tổng lượng thu hồi trung bình của hoạt tính phóng xạ [14C] lớn hơn 92%, bao gồm khoảng 80%, 14% và 2,5% được tìm thấy trong nước tiểu, phân và hết hạn sử dụng. Không khí, tương ứng. Phần lớn liều sofosbuvir được tìm thấy trong nước tiểu là GS-331007 (78%) trong khi 3,5% được tìm thấy dưới dạng sofosbuvir. Những dữ liệu này chỉ ra rằng độ thanh thải qua thận là yếu tố chính

## <https://healthyngthu.com/shop/>

con đường loại bỏ GS-331007. Thời gian bán hủy trung bình của sofosbuvir và GS-331007 sau khi dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir lần lượt là 0,5 và 25 giờ.

Sau khi uống một liều duy nhất 100 mg [14C]-velpatasvir, tổng mức thu hồi trung bình của hoạt tính phóng xạ [14C] là 95%, bao gồm khoảng 94% và 0,4% được thu hồi tương ứng từ phân và nước tiểu. Velpatasvir không biến đổi là loài chính trong phân chiếm trung bình 77% liều dùng, tiếp theo là velpatasvir monohydroxyl hóa (5,9%) và velpatasvir khử methyl (3,0%). Những dữ liệu này chỉ ra rằng sự bài tiết qua mật của thuốc gốc là con đường thải trừ chính của velpatasvir. Thời gian bán hủy trung bình của velpatasvir sau khi dùng viên Sofosbuvir và Velpatasvir là khoảng 15 giờ.

### Tuyến tính/phi tuyến tính

Velpatasvir AUC tăng gần như tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều từ 25 mg đến 150 mg. Sofosbuvir và GS-331007 AUC gần như tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều từ 200 mg đến 1.200 mg.

### Tiềm năng in vitro của tương tác thuốc-thuốc Sofosbuvir và Velpatasvir

Sofosbuvir và velpatasvir là chất nền của chất vận chuyển thuốc P-gp và BCRP trong khi GS-331007 thì không. Velpatasvir cũng là chất nền của OATP1B. Trong ống nghiệm, đã quan sát thấy tốc độ trao đổi chất chậm của velpatasvir bởi CYP2B6, CYP2C8 và CYP3A4.

Velpatasvir là chất ức chế chất vận chuyển thuốc P-gp, BCRP, OATP1B1 và OATP1B3 và sự tham gia của nó vào tương tác thuốc với các chất vận chuyển này chủ yếu chỉ giới hạn ở quá trình hấp thu. Ở nồng độ trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng, velpatasvir không phải là chất ức chế bơm xuất khẩu muối mật của các chất vận chuyển qua gan (BSEP), protein đồng vận chuyển natri taurocholate (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 hoặc chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT) 1, các chất vận chuyển qua thận OCT2, OAT1, OAT3, protein liên quan đến đa kháng thuốc 2 (MRP2) hoặc protein đùn đa kháng thuốc và độc tố (MATE) 1, hoặc enzyme CYP hoặc uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Sofosbuvir và GS-331007 không phải là chất ức chế chất vận chuyển thuốc P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 và OCT1. GS-331007 không phải là chất ức chế OAT1, OCT2 và MATE1.

### Dược động học ở các nhóm dân số đặc biệt

#### Chủng tộc và giới

tính Không có sự khác biệt về dược động học có ý nghĩa lâm sàng do chủng tộc hoặc giới tính được xác định đối với sofosbuvir, GS-331007 hoặc velpatasvir.

#### Phân

tích dược động học ở người cao tuổi ở bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy rằng trong độ tuổi (18 đến 82) được phân tích, tuổi tác không có tác động liên quan đến lâm sàng đối với việc tiếp xúc với sofosbuvir, GS-331007 hoặc velpatasvir.

#### Suy thận Dược động

học của sofosbuvir đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân âm tính với HCV với mức độ suy thận nhẹ (eGFR  $\geq$  50 và < 80 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>), suy thận trung bình (eGFR  $\geq$  30 và < 50 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>), suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) và bệnh nhân mắc ESRD cần chạy thận nhân tạo sau 400 lần

## <https://healthyungthu.com/shop/>

liều mg sofosbuvir. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (eGFR > 80 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>), AUC<sub>0-inf</sub> của sofosbuvir cao hơn 61%, 107% và 171% ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, trong khi GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> lần lượt cao hơn 55%, 88% và 451%. Ở những bệnh nhân mắc ESRD, AUC<sub>0-inf</sub> của sofosbuvir cao hơn 28% khi dùng sofosbuvir 1 giờ trước khi chạy thận nhân tạo so với cao hơn 60% khi dùng liều 1 giờ sau khi chạy thận nhân tạo. AUC<sub>0-inf</sub> của GS-331007 ở bệnh nhân mắc ESRD dùng sofosbuvir 1 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi chạy thận nhân tạo cao hơn lần lượt ít nhất 10 lần và 20 lần. GS-331007 được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu với hệ số chiết khoảng 53%. Sau một liều sofosbuvir 400 mg duy nhất, quá trình chạy thận nhân tạo trong 4 giờ đã loại bỏ 18% liều dùng (xem phần 4.2).

Dược động học của velpatasvir đã được nghiên cứu với liều duy nhất 100 mg velpatasvir ở bệnh nhân âm tính với HCV bị suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút bởi Cockcroft-Gault). So với những người có chức năng thận bình thường, AUC<sub>inf</sub> của velpatasvir cao hơn 50% ở những người bị suy thận nặng (xem phần 4.2).

### Suy gan Dược động học

của sofosbuvir đã được nghiên cứu sau khi dùng liều 400 mg sofosbuvir trong 7 ngày ở những bệnh nhân nhiễm HCV bị suy gan vừa và nặng (CPT loại B và C). So với bệnh nhân có chức năng gan bình thường, AUC<sub>0-24</sub> của sofosbuvir cao hơn 126% và 143% ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng, trong khi GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> cao hơn lần lượt là 18% và 9%. Phân tích dược động học dân số ở bệnh nhân nhiễm HCV chỉ ra rằng bệnh xơ gan (bao gồm cả xơ gan mất bù) không có tác dụng liên quan đến lâm sàng đối với việc tiếp xúc với sofosbuvir và GS-331007.

Dược động học của velpatasvir đã được nghiên cứu với liều duy nhất 100 mg velpatasvir ở bệnh nhân âm tính với HCV bị suy gan vừa và nặng (CPT loại B và C). So với những người có chức năng gan bình thường, tổng lượng tiếp xúc trong huyết tương (AUC<sub>inf</sub>) của velpatasvir là tương tự ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng. Phân tích dược động học dân số ở bệnh nhân nhiễm HCV chỉ ra rằng bệnh xơ gan (bao gồm cả xơ gan mất bù) không có tác dụng liên quan đến lâm sàng đối với việc tiếp xúc với velpatasvir (xem phần 4.2).

### Trọng lượng cơ

thể Trọng lượng cơ thể không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng đối với việc tiếp xúc với sofosbuvir hoặc velpatasvir theo phân tích dược động học dân số.

### Trẻ em Dược động học của

sofosbuvir, GS-331007 và velpatasvir ở bệnh nhi chưa được thiết lập (xem phần 4.2).

## 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

### Sofosbuvir

Có khả năng không thể phát hiện phơi nhiễm với sofosbuvir trong các nghiên cứu ở loài gặm nhấm do hoạt tính esterase cao và thay vào đó, việc tiếp xúc với chất chuyển hóa chính GS-331007 được sử dụng để ước tính tỷ lệ phơi nhiễm. Sofosbuvir không gây độc gen trong một loạt các thử nghiệm in vitro hoặc in vivo, bao gồm gây đột biến vi khuẩn, quang sai nhiễm sắc thể bằng cách sử dụng tế bào lympho máu ngoại vi của con người và in vivo.

## <https://healthyngthu.com/shop/>

xét nghiệm micronucleus chuột. Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai trong các nghiên cứu về độc tính phát triển của chuột và thỏ khi sử dụng sofosbuvir. Sofosbuvir không có tác dụng phụ đối với hành vi, sinh sản hoặc sự phát triển của chuột con trong nghiên cứu phát triển trước và sau khi sinh ở chuột.

Sofosbuvir không phải là chất gây ung thư trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư ở chuột và chuột kéo dài 2 năm ở mức phơi nhiễm GS-331007 lần lượt lên tới 15 và 9 lần, cao hơn mức phơi nhiễm ở người.

### Velpatasvir

Velpatasvir không gây đột biến gen trong một loạt các thử nghiệm in vitro hoặc in vivo, bao gồm gây đột biến vi khuẩn, sai lệch nhiễm sắc thể bằng cách sử dụng tế bào lympho máu ngoại vi của con người và thử nghiệm vi nhân chuột in vivo.

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của velpatasvir đang được tiến hành.

Velpatasvir không có tác dụng phụ đối với việc giao phối và khả năng sinh sản. Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai trong các nghiên cứu về độc tính trên sự phát triển của chuột nhắt và chuột cống với velpatasvir ở mức phơi nhiễm AUC cao hơn tương ứng khoảng 31 và 6 lần so với mức phơi nhiễm ở người ở liều lâm sàng được khuyến nghị.

Tuy nhiên, tác dụng gây quái thai có thể xảy ra ở thỏ khi thấy sự gia tăng dị tật toàn bộ nội tạng ở động vật phơi nhiễm ở mức phơi nhiễm AUC lên tới 0,7 lần mức phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo trên lâm sàng. Sự liên quan của con người về phát hiện này vẫn chưa được biết đến. Velpatasvir không có tác dụng phụ đối với hành vi, sinh sản hoặc sự phát triển của con cái trong nghiên cứu phát triển trước và sau khi sinh ở chuột ở mức phơi nhiễm AUC cao hơn khoảng 5 lần so với mức phơi nhiễm ở người ở liều lâm sàng được khuyến nghị.

## 6. CHI TIẾT DƯỢC PHẨM

### 6.1 Danh mục tá dược

Máy tính bảng lõi

Copovidone, Lactose Monohydrat, Cellulose vi tinh thể, Croscarmellose Natri, keo Silicon Dioxide, Magiê Stearate

Áo phim

Rượu Polyvinyl, Polyethylene Glycol, Titanium Dioxide, Talc Indigo Carmine Aluminium Lake & Iron Oxit màu vàng

### 6.2 Sự không tương thích

Không áp dụng được.

### 6.3 Thời hạn sử dụng

24 tháng

### 6.4 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi bảo quản

<https://healthyngthu.com/shop/>

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Bảo quản trong thùng chứa ban đầu.

6.5 Bản chất và nội dung của thùng chứa

Chai 28's

6.6 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi thải bỏ

Không có những đòi hỏi đặc biệt.

Bất kỳ sản phẩm thuốc hoặc chất thải nào không được sử dụng phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

7. NGƯỜI GIỮ GIẤY PHÉP TIẾP THỊ

Phòng thí nghiệm Mylan Limited, Ấn Độ.

Sản xuất tại

Phòng thí nghiệm Mylan Limited  
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,  
Nashik - 422 113, Maharashtra, ẤN ĐỘ

8. NGÀY SỬA ĐỔI VĂN BẢN Tháng 5 năm 2017

NGƯỜI GIỚI THIỆU

1. Epclusa: EMA - Thông tin sản phẩm (Gilead Sciences Ireland UC)

Số vùng của Zambia:

Số vùng của Zimbabwe:

Botswana Số vùng:

Namibia Số vùng:

Namibia Tình trạng lập kế hoạch: NS2

Lịch trình POM 2 PP Danh sách - 1

