

NR/10185

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 29/10/2018

D

Ledipasvir & Sofosbuvir Tablets
90 mg & 400 mg
Hepcinat - LP

50x50x95 mm
xxxxxx

Rx Prescription only

28 Tablets

Hepcinat - LP

Ledipasvir & Sofosbuvir Tablets
90 mg & 400 mg



Each film coated tablet contains:
Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg
Do not store above 30°C.
Store in the original container
Dosage: As directed by the physician.
Not to exceed prescribed dosage.
Keep out of the reach and sight of children.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.
Rx Thuốc kê đơn
Hepcinat - LP
Ledipasvir & Sofosbuvir Tablets 90 mg & 400 mg
Hoạt chất, hàm lượng: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg
Quy cách đóng gói: Hộp 28 viên
SDK:
Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
Bảo quản: Dưới 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc.
Số lô SX, NSX, HD, xem "Batch No.", "Mfg. date", "Exp. date" trên bao bì.
Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Sản xuất bởi: **Natco Pharma Limited, Ấn Độ.**

Rx Prescription only

28 Tablets

Hepcinat - LP

Ledipasvir & Sofosbuvir Tablets
90 mg & 400 mg



Batch No.:
Mfg. date:
Exp. date:

M. L. : 164/MN/AP/95/F/R
Under license from Gilead Sciences
Ireland UC.



Manufactured by:
Natco Pharma Limited
Kothur - 509 228
Mahaboobnagar District
Telangana, India

Marketed by:
MEGA LIFESCIENCES
Public Company Ltd.
Thailand

DNNK:



A/s: 50 x 50 x 95 mm
15/10/12 old die

HepcinatLP Carton-ASEAN 8/01/16
50x50x95 mm

- PANTONE 032 C
- PANTONE 814 C
- PANTONE 130 C
- PATONE 072 CBlack C




Rx Prescription only

28 Tablets

Hepcinat - LP

Ledipasvir & Sofosbuvir Tablets
90 mg & 400 mg



Each film coated tablet contains:
Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg

Do not store above 30°C.
Store in the original container.
Dosage: As directed by the physician.
Not to exceed prescribed dosage.
Keep out of the reach and sight of children.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.

Rx Thuốc kê đơn
Hepcinat - LP
Ledipasvir & Sofosbuvir Tablets 90 mg & 400 mg
Hoạt chất, hàm lượng: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg
Qui cách đóng gói: Hộp 28 viên

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và các thông tin khác: Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
Bảo quản: Dưới 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc
Số SX, NSX, HD, xem "Batch No.", "Mfg. date", "Exp. date" trên bao bì.
Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng tiếp theo.
Độc xa tầm bay trẻ em.
Sử dụng kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Sản xuất bởi: Natco Pharma Limited, Ấn Độ.


Batch No.:
Mfg. date:
Exp. date:

Under license from Gilead Sciences Ireland UC.

Manufactured by:
Natco Pharma Limited
Kothur - 509 228
Mahabubnagar District
Telangana, India



Marketed by:
MEGA LIFESCIENCES
Public Company Ltd.
Thailand



We care

M. L. : 164/MN/AP/95/R

XXXXXX

19



A/s: 98x38 mm Hepcinat - LP ASEAN Lable 18/01/16

PANTONE 032 C **PANTONE 814 C**
PANTONE 022 C, 130 C, Black C

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cho cán bộ y tế

Rx- Thuốc bán theo đơn

HEPCINAT – LP

Ledipasvir 90mg & Sofosbuvir 400mg

Thành phần, hàm lượng

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Ledipasvir..... 90 mg

Sofosbuvir.....400 mg

Tá dược: colloidal silicon dioxid, copovidon, croscarmellose natri, lactose monohydrat, magnesi stearat, cellulose vi tinh thể, oxid sắt vàng, polyethylen glycol, polyvinyl alcohol, talc, xanh FD&C số 2 và titan dioxid.

Mô tả sản phẩm

Mỗi viên nén bao phim hình bầu dục, màu xanh lá cây, một mặt khắc “SL”, một mặt tron.

Dược lực học

Nhóm dược lý: Chất kháng virus tác động trực tiếp.

Mã ATC: J05AX65

Cơ chế tác dụng

Ledipasvir là một chất ức chế virus gây viêm gan siêu vi C (HCV) trên protein HCV NS5A, chất cần thiết cho tổng hợp RNA và sự sao chép của virus HCV.

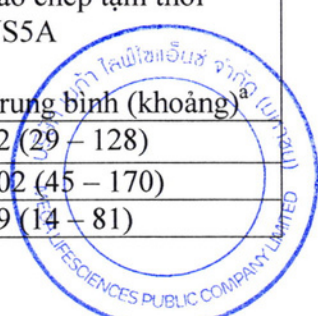
Sofosbuvir là chất kháng virus tác động trực tiếp, nó ức chế HCV NS5B RNA-phụ thuộc RNA-polymerase là tác nhân chính yếu cho sự nhân đôi của virus. Sofosbuvir là một tiền chất nucleotide, nó trải qua quá trình chuyển hóa nội bào để tạo nên chất có tác dụng dược lý uridin analogue triphosphate (GS-461203), chất này có thể được tích hợp vào HCV RNA bởi enzym NS5B polymerase và đóng vai trò như một chất kết thúc chuỗi phản ứng. GS-461203 (chất chuyển hóa có hoạt tính của sofosbuvir) không phải là một chất ức chế DNA và enzym RNA-polymerase ở người cũng không phải là một chất ức chế ty thể enzyme RNA polymerase.

Hoạt tính kháng virus

Các giá trị EC₅₀ của chất đối kháng ledipasvir và sofosbuvir hoặc sao chép gen mã hóa chuỗi NS5A và NS5B từ phân lập lâm sàng được nêu chi tiết trong bảng sau. Sự hiện diện của 40% huyết thanh người không có ảnh hưởng đến tác động kháng virus HCV của sofosbuvir nhưng làm giảm tác động kháng virus HCV tuýp 1a của ledipasvir đến 12 lần.

Tác động kháng virus của ledipasvir và sofosbuvir:

Kiểu sao chép của virus	Tác động của Ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Tác động của Sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Dạng sao chép ổn định	Sao chép tạm thời NS5A Trung bình (khoảng) ^a	Dạng sao chép ổn định	Sao chép tạm thời NS5A Trung bình (khoảng)
Tuýp 1a	0,031	0,018 (0,009 – 0, 85)	40	62 (29 – 128)
Tuýp 1b	0,004	0,006 (0,004 – 0,007)	110	102 (45 – 170)
Tuýp 2a	21249	-	50	29 (14 – 81)



Tuýp 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Tuýp 3a	168	-	50	81 (24 – 181)
Tuýp 4a	0,39	-	40	-
Tuýp 4d	0,60	-	-	-
Tuýp 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Tuýp 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Tuýp 6e	264 ^b	-	-	-

^a Sao chép tạm thời mang NS5A hoặc NS5B từ các nhóm bệnh nhân.

^b Sao chép kiểu gen mang gen NS5A từ kiểu gen 2b, 5a, 6a và 6e đã được sử dụng để thử nghiệm ledipasvir trong khi sao chép kiểu gen mang gen NS5B từ kiểu gen 2b, 5a hoặc 6a đã được sử dụng để thử nghiệm sofosbuvir.

Đề kháng

Trong nuôi cấy tế bào

Sự sao chép HCV đề kháng với ledipasvir được chọn lọc trong môi trường nuôi cấy virus kiểu gen 1a và 1b. Sự đề kháng với ledipasvir liên quan tới sự thay thế NS5A nguyên thủy bởi Y93H ở cả hai kiểu gen 1a và 1b. Hơn nữa, sự thay thế Q30E tăng lên ở sự sao chép kiểu gen 1a. Sự đột biến tại điểm tác động của NS5A RAVs cho thấy sự thay thế Q30H/R, L311/M/V, P32L và Y93T ở kiểu gen 1a và P58D và Y93S ở kiểu gen 1b làm thay đổi > 100 và ≤ 1000 lần mức đáp ứng của ledipasvir và sự thay thế M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S ở kiểu gen 1a và A92K và Y93H ở kiểu gen 1b làm thay đổi > 1000 lần.

Sự sao chép HCV đề kháng với sofosbuvir được chọn lọc trong môi trường nuôi cấy virus cho nhiều kiểu gen gồm 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a và 6a. Sự đề kháng với sofosbuvir liên quan tới sự thay thế NS5B nguyên thủy bởi S282T trong sao chép các kiểu gen đã được kiểm chứng. Sự đột biến tại điểm tác động của sự thay thế S282T trong sự sao chép của 8 kiểu gen làm giảm 2 đến 18 lần mức đáp ứng sofosbuvir và giảm khả năng sao chép virus từ 89 đến 99 lần so với chủng không đột biến tương ứng.

Dược động học

Hấp thu

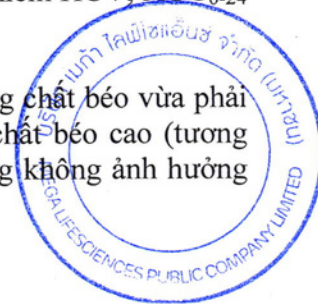
Đặc tính dược động học của ledipasvir, sofosbuvir và chất chuyển hóa chính GS-331007 được đánh giá ở người trưởng thành khỏe mạnh và bệnh nhân bị nhiễm viêm gan C mãn.

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của ledipasvir trong huyết tương đạt sau 4 giờ ở liều cuối. Sofosbuvir được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt xấp xỉ sau 1 giờ ở liều cuối. Nồng độ đỉnh của GS-331007 trong huyết tương đạt sau 4 giờ ở liều cuối.

Dựa trên các phân tích dược động học ở bệnh nhân bị nhiễm HCV, diện tích dưới đường cong ở trạng thái ổn định trung bình AUC₀₋₂₄ đối với ledipasvir (N=2113), sofosbuvir (N=1542), và GS-331007 (N=2113) là 7290, 1320, và 12000 ng.giờ/ml. Trạng thái ổn định C_{max} của ledipasvir, sofosbuvir, và GS-331007 là 323, 618, và 707 ng/ml. AUC₀₋₂₄ và C_{max} của Sofosbuvir và GS-331007 giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân bị nhiễm HCV là tương đương. Tương quan giữa người khỏe mạnh (N=191) và bệnh nhân bị nhiễm HCV, AUC₀₋₂₄ và C_{max} của ledipasvir lần lượt thấp hơn 24% và 32%.

Ảnh hưởng bởi thức ăn:

Lúc đói, sử dụng đơn liều của ledipasvir và sofosbuvir với bữa ăn lượng chất béo vừa phải (tương đương 600kcal, 25% đến 30% chất béo) hoặc bữa ăn lượng chất béo cao (tương đương 1000kcal, 50% chất béo) làm tăng AUC_{0-inf} khoảng 2 lần nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến C_{max} của sofosbuvir.



Hấp thu của ledipasvir và GS-331007 không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Tỷ lệ đáp ứng ở thử nghiệm lâm sàng pha 3 thì tương đương ở những đối tượng bị nhiễm HCV dùng ledipasvir + sofosbuvir cùng với thức ăn hoặc không. Vì vậy việc sử dụng ledipasvir + sofosbuvir không liên quan tới thức ăn.

Phân bố

Ledipasvir gắn kết trên 99,8% với protein huyết tương người. Ở người khỏe mạnh, sau khi uống liều đơn 90mg [¹⁴C]-ledipasvir, tỷ lệ đồng phân hoạt động ¹⁴C trong máu và huyết tương đạt khoảng 0,51 và 0,66.

Khoảng 61%-65% sofosbuvir gắn kết với protein huyết tương và sự gắn kết này không phụ thuộc liều trong khoảng từ 1µg/ ml đến 20µg/ ml. GS-331007 gắn kết với protein huyết tương rất ít. Ở người khỏe mạnh, sau khi uống liều đơn 400 mg ¹⁴C-sofosbuvir, tỷ lệ đồng phân hoạt động ¹⁴C trong máu và huyết tương xấp xỉ khoảng 0,7.

Chuyển hóa

Trong thử nghiệm *in vitro*, không phát hiện sự chuyển hóa của ledipasvir bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, và CYP3A4. Đã có bằng chứng của sự chuyển hóa bởi sự oxy hóa chậm thông qua một cơ chế chưa biết. Sử dụng liều đơn 90mg [¹⁴C]-ledipasvir, sự chuyển hóa toàn thân hầu như do hoạt chất chính (trên 98%). Chất không chuyển hóa của ledipasvir được đào thải chủ yếu qua phân.

Sofosbuvir chuyển hóa chủ yếu qua gan dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý là chất tương tự nucleotid triphosphat GS-461203. Cách chuyển hóa chất có hoạt tính liên quan đến chuỗi thủy phân các carboxyl bán ester xúc tác bởi cathepsin A (CatA) hoặc carboxylesterase 1 (CES1) và phosphoramidat được phân tách bởi histidin hóa trị 3 nucleotid gắn kết với protein 1 (HINT1) theo cách phosphoryl hóa sinh tổng hợp pyrimidin nucleotide. Kết quả của quá trình phosphoryl hình thành các chất chuyển hóa nucleotid GS-331007 mà chất này có thể không bị phosphoryl hóa trở lại và làm yếu đi tác động chống HCV trong thử nghiệm *in vitro*.

Sau khi uống liều đơn 400 mg của [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 được tính khoảng trên 90% tổng chuyển hóa toàn thân.

Thải trừ

Khi uống liều đơn 90mg [¹⁴C]-ledipasvir, tổng trung bình phát hiện của đồng phân hoạt tính ¹⁴C trong phân và nước tiểu xấp xỉ khoảng 87%, hầu hết là ở phân (khoảng 86%). Chất không chuyển hóa ledipasvir được đào thải qua phân trung bình khoảng 70% và chất chuyển hóa oxy hóa M19 khoảng 2,2% liều uống. Điều này cho thấy rằng ledipasvir dạng không đổi được đào thải chủ yếu qua mật, một ít qua thận (khoảng 1%). Thời gian bán thải trung bình của ledipasvir khoảng 47 giờ sau khi uống phối hợp ledipasvir + sofosbuvir.

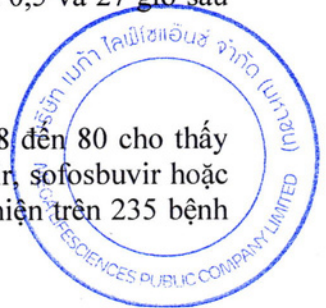
Sau khi uống liều đơn 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, tổng trung bình phát hiện liều khoảng hơn 92%, bao gồm khoảng 80% có trong nước tiểu, 14% trong phân và 2,5% thải trừ qua mô hôi. Chất thải trừ chủ yếu của sofosbuvir qua nước tiểu là GS-331007 (78%) trong khi chỉ có 3,5% dưới dạng sofosbuvir. Điều này cho thấy rằng GS-331007 được đào thải chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải trung bình của sofosbuvir và GS-331007 là 0,5 và 27 giờ sau khi uống phối hợp ledipasvir + sofosbuvir.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Phân tích dược động học ở những bệnh nhân nhiễm HCV độ tuổi từ 18 đến 80 cho thấy tuổi tác không có một ảnh hưởng về mặt lâm sàng khi sử dụng ledipasvir, sofosbuvir hoặc GS-331007. Nghiên cứu lâm sàng của ledipasvir/sofosbuvir được thực hiện trên 235 bệnh nhân (8,6% tổng số bệnh nhân) từ 65 tuổi trở lên.

Bệnh nhân suy thận



Dược động học của ledipasvir được nghiên cứu với liều đơn 90 mg ledipasvir trên bệnh nhân âm tính HCV bị suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút, CrCl trung bình 22 [17-29] ml/phút). Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt trên lâm sàng về dược động học của ledipasvir được ghi nhận giữa các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan

Nghiên cứu dược động học của ledipasvir được thực hiện với liều đơn 90 mg ledipasvir trên bệnh nhân âm tính HCV bị suy gan nặng (CPT loại C). AUC_{inf} ledipasvir tương tự ở những bệnh nhân suy gan nặng và bệnh nhân chức năng gan bình thường. Phân tích dược động học ở bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy rằng bệnh xơ gan không ảnh hưởng về mặt lâm sàng đến việc sử dụng ledipasvir.

Trọng lượng cơ thể

Trọng lượng cơ thể không có ảnh hưởng đáng kể đến sự dung nạp sofosbuvir theo phân tích dược động học. Nồng độ ledipasvir giảm khi trọng lượng cơ thể tăng nhưng ảnh hưởng không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Qui cách đóng gói

Lọ 28 viên. Hộp 1 lọ.

09

CHỈ ĐỊNH

_Chỉ định trong điều trị viêm gan C mãn (CHC) ở người lớn tuýp 1,3, 4,5 hoặc 6.

_Chỉ định cho bệnh nhân viêm gan C do virus (HCV) dạng hoạt động chuyên biệt (xem thêm mục cảnh báo và thận trọng)

Liều lượng và cách dùng

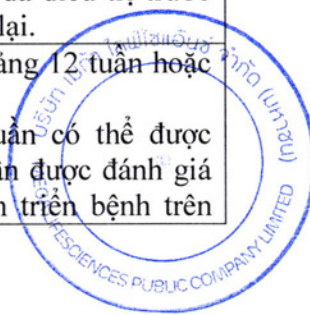
Hepcinat - LP nên được chỉ định và theo dõi bởi thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị những bệnh nhân viêm gan C mãn (CHC).

Liều lượng

Liều sử dụng khuyến cáo của Hepcinat - LP là một (01) viên/lần/ngày, trước hoặc sau bữa ăn.

Thời gian điều trị khuyến cáo cho Hepcinat - LP đơn lẻ và kết hợp với ribavarin ở mỗi nhóm bệnh nhân.

Đối tượng bệnh nhân	Thời gian điều trị
Bệnh nhân viêm gan C mãn tính (CHC) tuýp 1,4,5 hoặc 6	
Bệnh nhân không bị xơ gan	Hepcinat-LP khoảng 12 tuần - Hepcinat-LP khoảng 8 tuần có thể được xem xét ở những bệnh nhân nhiễm tuýp 1 chưa được điều trị. - Hepcinat-LP + ribavarin khoảng 12 tuần hoặc Hepcinat-LP khoảng 24 tuần nên được xem xét ở những bệnh nhân đã điều trị trước đây với nghi ngờ cần điều trị lại.
Bệnh nhân xơ gan nhẹ	Hepcinat-LP + ribavarin khoảng 12 tuần hoặc Hepcinat-LP khoảng 24 tuần - Hepcinat-LP khoảng 12 tuần có thể được xem xét cho những bệnh nhân được đánh giá nguy cơ thấp với những tiến triển bệnh trên



	lâm sàng và những người điều trị lại.
Bệnh nhân cấy ghép gan không bị xơ gan hoặc xơ gan nhẹ	Hepcinat-LP + ribavarin khoảng 12 tuần - Hepcinat-LP khoảng 12 tuần (bệnh nhân không xơ gan) hoặc 24 tuần (bệnh nhân xơ gan) có thể được xem xét ở những bệnh nhân không đủ điều kiện sử dụng hoặc không dung nạp ribavarin.
Bệnh nhân xơ gan nặng, kể cả tình trạng cấy ghép	Hepcinat-LP + ribavarin khoảng 12 tuần - Hepcinat-LP khoảng 24 tuần có thể được xem xét ở những bệnh nhân không đủ điều kiện sử dụng hoặc không dung nạp ribavarin.
Bệnh nhân viêm gan C mãn tính tuýp 3	
Bệnh nhân xơ gan nhẹ hoặc thất bại ở lần điều trị trước	Hepcinat-LP + ribavarin khoảng 24 tuần.

Khi sử dụng kết hợp với ribavarin, cũng cần tham khảo đồng thời hướng dẫn sử dụng của ribavarin.

Ở bệnh nhân không bị xơ gan nặng cần thêm ribavarin vào phác đồ điều trị của họ, liều hàng ngày của ribavarin dựa vào cân nặng ($< 75 \text{ kg} = 1000 \text{ mg}$ và $\geq 75 \text{ kgs} = 1200 \text{ mg}$) và chia làm 2 lần uống trong bữa ăn.

Ở bệnh nhân xơ gan nặng, ribavarin nên được chỉ định ở liều khởi đầu 600 mg trong một liều mỗi ngày. Nếu liều khởi đầu dung nạp tốt, có thể hiệu chỉnh liều đến tối đa 1000 đến 2000 mg mỗi ngày (1000mg cho cân nặng $< 75\text{kg}$ và 1200mg cho cân nặng $\geq 75 \text{ kg}$). Nếu liều khởi đầu không dung nạp tốt, liều nên được giảm theo chỉ định lâm sàng dựa trên mức hemoglobin.

Hiệu chỉnh liều của ribavarin ở những bệnh nhân uống 1000 - 1200 mg mỗi ngày.

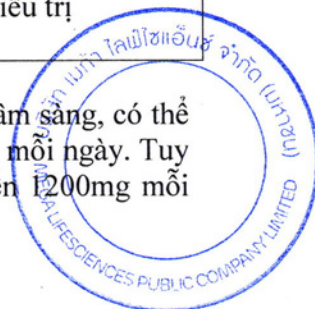
Nếu Hepcinat-LP được sử dụng cùng với ribavarin và một bệnh nhân có tác dụng phụ nghiêm trọng có khả năng liên quan đến ribavarin, liều ribavarin nên được hiệu chỉnh hoặc ngưng dùng thuốc cho đến khi tác dụng phụ nhẹ hoặc giảm nghiêm trọng. Hướng dẫn hiệu chỉnh liều và ngưng dùng thuốc dựa trên nồng độ hemoglobin và tình trạng tim mạch của bệnh nhân được cung cấp ở bảng 2 bên dưới.

DT

Bảng 2: Hướng dẫn hiệu chỉnh liều ribavarin khi dùng đồng thời với Hepcinat-LP

Giá trị xét nghiệm	Giảm liều ribavarin đến 600 mg/ngày nếu:	Ngưng dùng ribavarin nếu:
Nồng độ hemoglobin ở bệnh nhân không có bệnh tim mạch	$< 10 \text{ g/dL}$	$< 8,5 \text{ g/dL}$
Nồng độ hemoglobin ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim ổn định	Giảm $\geq 2\text{g/dL}$ nồng độ hemoglobin trong 4 tuần điều trị	$< 12 \text{ g/dL}$ dù đã giảm liều trong 4 tuần điều trị

Một khi ribavarin bị từ chối do một xét nghiệm bất thường hoặc biểu hiện lâm sàng, có thể cố gắng để khởi đầu ribavarin ở liều 600 mg và sau đó tăng đến liều 800 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, không khuyến cáo tăng đến liều đích dự kiến ban đầu (1000 mg đến 1200mg mỗi ngày)



Bệnh nhân nên được hướng dẫn cần uống thêm 1 viên nếu xảy ra nôn ói trong vòng 5 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu nôn ói xảy ra sau 5 giờ sau khi uống, không cần phải thêm liều. Nếu quên 1 liều nhưng trong vòng 18 tiếng từ thời điểm cần uống, bệnh nhân cần uống thuốc sớm nhất có thể và sau đó sử dụng thuốc theo lịch bình thường. Nếu quên uống thuốc quá 18 tiếng, bệnh nhân cần phải chờ đến lần uống thuốc tiếp theo. Bệnh nhân không được uống thuốc gấp đôi liều.

Người già

Không cần hiệu chỉnh liều.

Suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều của Hepcinat-LP cho bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Sự an toàn của Hepcinat-LP không được đánh giá ở bệnh nhân suy thận nặng ($[eGFR] < 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối cần chạy thận.

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, vừa hoặc nặng ($[CPT]$ lớp A, B hoặc C). Sự an toàn và hiệu quả của Hepcinat-LP đã được chứng minh ở những bệnh nhân xơ gan nặng.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của Hepcinat-LP ở trẻ em và trẻ vị thành niên nhỏ hơn 18 tuổi chưa được chứng minh.

Cách dùng

Sử dụng bằng đường uống.

Bệnh nhân cần được hướng dẫn uống nguyên viên trước hoặc sau bữa ăn. Do thuốc có vị đắng nên cần khuyến cáo viên nén bao phim không được nhai hoặc nghiền.

Chống chỉ định

Chống chỉ định ở những bệnh nhân mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời với rosuvastatin.

Chống chỉ định sử dụng với thuốc tăng cường hiệu lực P-glycoprotein (P-gp) ở ruột non như rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenobarbital và phenytoin.

Cảnh báo và thận trọng

Tác động trên các kiểu gen chuyên biệt

Liên quan đến phác đồ khuyến cáo điều trị viêm gan siêu vi C (HCV) các tuýp khác nhau (xem mục liều lượng và các dùng), liên quan đến các kiểu sao chép chuyên biệt của virus và các hoạt tính lâm sàng (xem thêm mục dược lực học).

Triệu chứng chậm nhịp tim nghiêm trọng khi dùng chung với amiodaron

Những trường hợp chậm nhịp tim, cũng như ngưng tim nguy kịch và những trường hợp cần can thiệp bởi máy điều hòa nhịp tim đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời amiodaron với ledipasvir + sofosbuvir. Chậm nhịp tim xảy ra trong vài giờ đến vài ngày nhưng những trường hợp được báo cáo xảy ra tới 2 tuần sau khi điều trị HCV. Bệnh nhân uống thuốc chẹn beta hoặc những thuốc làm chậm nhịp và/hoặc tiền sử bệnh gan có thể làm tăng nguy cơ triệu chứng chậm nhịp khi sử dụng đồng thời với amiodaron. Triệu chứng chậm nhịp sẽ hết khi ngưng điều trị HCV. Cơ chế này vẫn chưa được biết.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời amiodaron với HEPCINAT-LP. Đối với bệnh nhân đang uống amiodaron mà không có thuốc thay thế hoặc phương pháp điều trị hiệu quả khác và được chỉ định đồng thời với HEPCINAT-LP:

+ khuyến cáo bệnh nhân về nguy cơ chậm nhịp tim nghiêm trọng.



+ bệnh nhân nội trú để theo dõi nhịp tim trong 48 giờ đầu khi sự phối hợp dùng đồng thời được chỉ định, sau đó bệnh nhân được điều trị ngoại trú hoặc tự theo dõi nhịp tim hàng ngày trong suốt ít nhất 02 tuần đầu điều trị.

Nguy cơ giảm hiệu quả điều trị do chất kích hoạt P-gp

Sử dụng đồng thời HEPCINAT-LP với chất kích hoạt P-gb (ví dụ rifampin, St. John's wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương và có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của HEPCINAT-LP. Vì vậy, khuyến cáo không nên sử dụng HEPCINAT-LP đồng thời với chất kích hoạt P-gb (ví dụ, rifampin, St. John's wort).

Những thuốc có liên quan

Không khuyến cáo sử dụng HEPCINAT-LP với những thuốc khác chứa Sofosbuvir.

Bệnh nhân đã từng sử dụng thuốc kháng virus tác động trực tiếp HCV

Ở những bệnh nhân điều trị thất bại với ledipasvir/sofosbuvir do đột biến đề kháng chọn lọc NS5A làm giảm đáp ứng với ledipasvir. Dữ liệu hạn chế cho thấy rằng sự đột biến NS5A không phục hồi thời gian dài. Hiện tại không có dữ liệu hỗ trợ cho hiệu quả điều trị lại ở những bệnh nhân thất bại với ledipasvir/sofosbuvir bằng phác đồ điều trị thay thế bằng chất ức chế NS5A. Tương tự, hiện tại không có dữ liệu hỗ trợ hiệu quả bằng chất ức chế NS3/4A protease ở bệnh nhân thất bại với điều trị trước đó. Do đó, những bệnh nhân này có thể bị phụ thuộc vào các thuốc điều trị nhiễm HCV khác. Vì vậy, tiến trình điều trị dài hơn cần được xem xét ở những bệnh nhân đã lựa chọn điều trị liên tiếp nhiều lần nhưng không hiệu quả.

Suy thận

Không điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Tính an toàn của Hēpcinat-LP chưa được đánh giá ở những bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm phân máu. Khi sử dụng Hēpcinat-LP kết hợp với ribavirin cần tham khảo hướng dẫn sử dụng cho ribavirin ở bệnh nhân CrCl < 50ml/phút.

Bệnh nhân xơ gan mất bù và/hoặc đang chờ cấy ghép gan hoặc sau cấy ghép gan

Hiệu quả của ledipasvir/sofosbuvir ở bệnh nhân nhiễm HCV tuýp 5 và 6 bị xơ gan mất bù và/hoặc đang chờ cấy ghép gan hoặc sau cấy ghép gan chưa được nghiên cứu. Việc điều trị với Hēpcinat-LP nên hướng dẫn dựa trên đánh giá lợi ích và nguy cơ trên mỗi bệnh nhân.

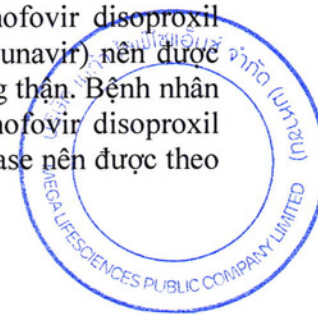
Sử dụng với tác nhân kích hoạt P-gb trung bình

Các thuốc kích hoạt P-gb trung bình ở ruột non (như oxcarbazepin) có thể làm giảm nồng độ huyết tương ledipasvir và sofosbuvir dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của Hēpcinat-LP. Sử dụng đồng thời với các thuốc này với Hēpcinat-LP không được khuyến cáo.

Sử dụng với thuốc kháng HIV

Hēpcinat-LP làm tăng hấp thu tenofovir, đặc biệt khi dùng chung với một phác đồ điều trị HIV chứa tenofovir disoproxil fumarat và một thuốc làm tăng dược động học (ritonavir hoặc cobicistat). Tính an toàn của tenofovir disoproxil fumarat trong phối hợp với Hēpcinat-LP và một thuốc làm tăng dược động học chưa được nghiên cứu. Những lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến sử dụng đồng thời Hēpcinat-LP với thuốc phối hợp elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với chất ức chế HIV protease (như atazanavir hoặc darunavir) nên được cân nhắc, đặc biệt ở những bệnh nhân với nguy cơ tăng rối loạn chức năng thận. Bệnh nhân dùng đồng thời Hēpcinat-LP với elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir disoproxil fumarat với một chất ức chế HIV protease nên được theo dõi các tác dụng phụ liên quan tới tenofovir.

Sử dụng với các thuốc kháng HMG-CoA reductase



Sử dụng đồng thời Hepcinat-LP và các thuốc kháng HMG-CoA reductase (nhóm statin) có thể làm tăng đáng kể nồng độ của statin, gây tăng nguy cơ các bệnh về cơ và tiêu cơ vân.

Nhiễm đồng thời HCV/HBV

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng Hepcinat-LP ở bệnh nhân nhiễm đồng thời HCV/HBV.

Bệnh nhi

Không khuyến cáo sử dụng Hepcinat-LP ở trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi vì hiệu quả và tính an toàn chưa được xác định cho đối tượng này.

Tá dược

Hepcinat-LP có chứa lactose, do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

Phụ nữ mang thai và cho con bú

Phụ nữ mang thai:

Chưa có đủ cơ sở dữ liệu và nghiên cứu chặt chẽ việc sử dụng phối hợp ledipasvir+sofosbuvir ở phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa có nghiên cứu phối hợp ledipasvir+sofosbuvir và các chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

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

Ledipasvir/sofosbuvir dùng riêng lẻ hoặc kết hợp ribavirin không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân có thể bị mệt mỏi khi điều trị với ledipasvir/sofosbuvir.

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác

Hepcinat-LP ảnh hưởng đến các thuốc khác

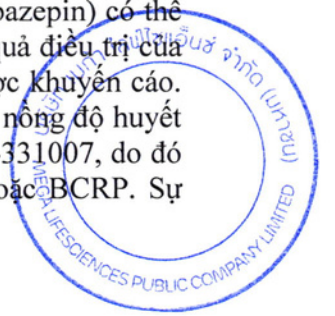
Ledipasvir là một chất ức chế *in vitro* đối với thuốc chuyển vận protein P-gb và kháng ung thư vú (BCRP) và có thể làm tăng sự hấp thu ở ruột non của các chất đồng vận. Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng ledipasvir có thể là một chất tác động yếu trên các enzym chuyển hóa như CYP3A4, CYP2C và UGT1A1. Những hợp chất là chất nền của những enzym này có thể bị giảm nồng độ trong huyết tương khi dùng đồng thời với ledipasvir/sofosbuvir. Ledipasvir ức chế *in vitro* CYP3A4 và UGT1A1 ở ruột non. Các thuốc có khoảng trị liệu hẹp và bị chuyển hóa bởi các isoenzym này cần được sử dụng với khuyến cáo và theo dõi cẩn thận.

Khả năng thuốc khác ảnh hưởng đến Hepcinat-LP

Ledipasvir và sofosbuvir là những chất nền của thuốc chuyển vận protein P-gb và BCRP, trong khi GS-331007 thì không.

Các thuốc kích hoạt P-gp mạnh (rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepin, phenobarbital và phenytoin) có thể làm giảm đáng kể nồng độ huyết tương ledipasvir và sofosbuvir, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của ledipasvir/sofosbuvir và do đó bị chống chỉ định với Hepcinat-LP. Các thuốc kích hoạt P-gp vừa ở ruột non (như oxcarbazepin) có thể làm giảm nồng độ huyết tương ledipasvir và sofosbuvir dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của Hepcinat-LP. Chỉ định đồng thời Hepcinat-LP với các thuốc trên không được khuyến cáo. Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế P-gp và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ huyết tương ledipasvir và sofosbuvir mà không làm tăng nồng độ huyết tương GS-331007, do đó có thể sử dụng đồng thời ledipasvir/sofosbuvir với chất ức chế P-gp và/hoặc BCRP. Sự

Dy



tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng với ledipasvir/sofosbuvir gián tiếp bởi enzym CYP450S hoặc UGT1A1 chưa được đánh giá.

Bệnh nhân điều trị với các thuốc kháng vitamin K

Vì chức năng gan có thể thay đổi trong suốt quá trình điều trị với Hepcinat-LP, việc theo dõi chặt chẽ giá trị INR (International Normalised Ratio) được khuyến cáo.

Tương tác giữa Hepcinat-LP và các thuốc khác

Thuốc kháng acid: Độ tan của ledipasvir giảm khi pH tăng. Các thuốc làm tăng pH dạ dày có thể làm giảm nồng độ của ledipasvir. Khuyến cáo sử dụng các thuốc kháng acid và Hepcinat-LP cách nhau 4 giờ.

Thuốc kháng histamin H₂: Các thuốc kháng histamin H₂ có thể được chỉ định đồng thời hoặc riêng lẻ với Hepcinat-LP ở liều không vượt quá liều tương đương famotidin 40mg/2 lần/ngày.

Thuốc ức chế bơm proton: Các thuốc ức chế bơm proton với liều tương đương với omeprazol 20mg có thể được chỉ định đồng thời với Hepcinat-LP. Hepcinat-LP nên được sử dụng trước khi dùng thuốc ức chế bơm proton.

Thuốc chống loạn nhịp:

Amiodaron: Chỉ sử dụng nếu không có sự thay thế. Cần theo dõi chặt chẽ nếu thuốc này dùng đồng thời với Hepcinat-LP.

Digoxin: Dùng đồng thời Hepcinat-LP với digoxin có thể làm tăng nồng độ của digoxin. Cảnh báo và theo dõi nồng độ trị liệu của digoxin được khuyến cáo khi dùng đồng thời với Hepcinat-LP.

Thuốc chống đông:

Dabigatran etexilat: Theo dõi trên lâm sàng các dấu hiệu của chảy máu và thiếu máu được khuyến cáo khi dùng dabigatran etexilat đồng thời với Hepcinat-LP.

Kháng vitamin K: Theo dõi chặt chẽ giá trị INR được khuyến cáo với tất cả các thuốc kháng vitamin K, do sự thay đổi chức năng gan trong suốt quá trình điều trị với Hepcinat-LP.

Thuốc chống động kinh: Hepcinat-LP chống chỉ định với carbamazepin, phenobarbital và phenytoin, tác nhân kích hoạt P-gp ở ruột non.

Sử dụng đồng thời Hepcinat-LP với oxcarbazepin có thể làm giảm nồng độ ledipasvir và sofosbuvir kéo theo giảm hiệu quả điều trị của Hepcinat-LP. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời.

Thuốc kháng lao: Chống chỉ định Hepcinat-LP với rifampicin, chất kích hoạt P-gb ở ruột non, rifabutin. Sử dụng đồng thời Hepcinat-LP với rifapentin có thể làm giảm nồng độ ledipasvir và sofosbuvir kéo theo giảm hiệu quả điều trị của Hepcinat-LP. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời.

Thuốc kháng HCV: Nồng độ ledipasvir, sofosbuvir và simeprevir tăng lên khi dùng đồng thời simeprevir với Hepcinat-LP. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời.

Thuốc kháng HIV: Không cần điều chỉnh liều của Hepcinat-LP với các thuốc kháng HIV.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase: Chống chỉ định dùng đồng thời với rosuvastatin vì tăng đáng kể nồng độ rosuvastatin dẫn đến tăng nguy cơ các bệnh về cơ kể cả tiêu cơ vân.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (> 1/10), thường gặp (≥1/100 và <1/10), ít gặp (≥1/1000 và <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 và < 1/1000) và rất hiếm gặp (<1/10000).

Hệ thần kinh:

Rất thường gặp: đau đầu.



Da và cấu trúc dưới da:

Thường gặp: phát ban.

Rối loạn thông thường:

Rất thường gặp: mệt mỏi.

Quá liều và cách xử trí

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều HEPCINAT-LP. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi để loại trừ ngộ độc. Điều trị quá liều HEPCINAT-LP bao gồm các biện pháp hỗ trợ tổng quát như theo dõi các dấu hiệu sinh tồn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thăm phân máu không cho kết quả loại bỏ ledipasvir đáng kể vì ledipasvir gắn chặt với protein huyết tương. Có thể thăm phân máu có thể hiệu quả với chất chuyển hóa của sofosbuvir, GS-331007, với tỉ lệ loại bỏ lên đến 53%.

Bảo quản: Dưới 30°C. Trong bao bì kín.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Lưu ý và khuyến cáo

Không dùng thuốc khi đã quá hạn sử dụng.

Không dùng những viên thuốc có bất kỳ sự thay đổi bất thường nào về màu sắc

Sản xuất dưới sự nhượng quyền:

Gilead Sciences, Ai-len UC

Sản xuất bởi:

NATCO PHARMA LIMITED,

Kothur – 509 228, Mahaboobnagar District, Telangana, Ấn Độ

Tiếp thị bởi:

MEGA LIFESCIENCES Public Company Limited, Thái Lan

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: ngày...tháng.. năm..



Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

Rx- Thuốc bán theo đơn

HEPCINAT – LP

Ledipasvir 90mg & Sofosbuvir 400mg

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ”

Thành phần, hàm lượng

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Ledipasvir..... 90 mg

Sofosbuvir.....400 mg

Tá dược: colloidal silicon dioxid, copovidon, croscarmellose natri, lactose monohydrat, magnesi stearat, cellulose vi tinh thể, oxid sắt vàng, polyethylen glycol, polyvinyl alcohol, talc, xanh FD&C số 2 và titan dioxid.

Mô tả sản phẩm

Mỗi viên nén bao phim hình bầu dục, màu xanh lá cây, một mặt khắc “SL”, một mặt tron.

Qui cách đóng gói

Lọ 28 viên. Hộp 1 lọ.

Thuốc dùng cho bệnh gì?

Chỉ định trong điều trị viêm gan C mãn (CHC) ở người lớn từ 18 tuổi trở lên.

Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Liều sử dụng khuyến cáo của Hecpinat - LP là một (01) viên/lần/ngày, trước hoặc sau bữa ăn.

Cách dùng

Sử dụng bằng đường uống.

Bệnh nhân cần được hướng dẫn uống nguyên viên trước hoặc sau bữa ăn. Do thuốc có vị đắng nên cần khuyến cáo viên nén bao phim không được nhai hoặc nghiền.

Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không được dùng Hecpinat-LP ở những bệnh nhân mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không nên dùng Hecpinat-LP ở trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi.

Tác dụng không mong muốn

Hầu hết các tác dụng không mong muốn thông thường là mệt mỏi, nhức đầu.

Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Không dùng đồng thời với các thuốc có chứa sofosbuvir, một thành phần hoạt chất của Hecpinat-LP.

Nên tránh dùng các thuốc sau cùng với Hecpinat-LP

- Rifapentin
- Oxcarbazepin
- Simeprevir
- Tipranavir



Sử dụng chung các thuốc này có thể làm giảm tác dụng của Hepcinat-LP và làm tăng tác dụng phụ của thuốc.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc sau:

- Amiodaron
- Tenofovir disoproxil fumarat
- Digoxin
- Dabigatran
- Các thuốc nhóm statin.

Sử dụng Hepcinat-LP cùng với các thuốc này có thể làm thuốc không đạt hiệu quả mong muốn hoặc tăng tác dụng phụ của thuốc. Bác sĩ cần đổi thuốc khác hoặc điều chỉnh liều của thuốc đang dùng.

Cần làm gì khi một lần quên dùng thuốc?

Nếu quên 1 liều nhưng trong vòng 18 tiếng từ thời điểm cần uống, bệnh nhân cần uống thuốc sớm nhất có thể và sau đó sử dụng thuốc theo lịch bình thường.

Nếu quên uống thuốc quá 18 tiếng, bệnh nhân cần phải chờ đến lần uống thuốc tiếp theo. Bệnh nhân không được uống thuốc với liều gấp đôi.

Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Dưới 30°C. Trong bao bì kín.

Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều?

Không quan sát thấy tác dụng bất lợi và các phản ứng phụ ở những người tính nguyện khỏe mạnh sử dụng liều ledipasvir 120mg 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày và sofosbuvir liều duy nhất 1200mg. Tác động ở liều cao hơn thì chưa được biết.

Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Nên ngưng dùng thuốc, báo ngay cho bác sĩ hoặc đưa ngay bệnh nhân vào bệnh viện.

Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang mắc phải các vấn đề sau:

- Bệnh gan ngoại trừ viêm gan C, ví dụ:
 - + Đang chờ cấy ghép gan
 - + Bị viêm gan B
- Bệnh thận
- Đang điều trị HIV

Hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng Hepcinat-LP nếu bạn đang dùng amiodaron để điều trị loạn nhịp.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn gặp các vấn đề sau trong quá trình sử dụng thuốc

- Hơi thở ngắn
- Choáng váng
- Đánh trống ngực
- Ngất

Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ

Nếu bạn cảm thấy bất thường khi dùng thuốc, nên liên lạc với bác sĩ của bạn.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

Hạn dùng của thuốc

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Sản xuất dưới sự nhượng quyền:

Gilead Sciences, Ai-len UC



Sản xuất bởi:

NATCO PHARMA LIMITED,

Kothur – 509 228, Mahaboobnagar District, Telangana, Ấn Độ

Tiếp thị bởi:

MEGA LIFESCIENCES Public Company Limited, Thái Lan

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: ngày... tháng... năm...



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh



