

TN-36156 R81

3vcc/164b3

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 10/...5.../2019.

Tên sản phẩm	Mẫu nhãn MAXXONI
Quy cách	Viên nén bao phim, hộp 1 vỉ x 7 viên
Tỉ lệ	75% real size



MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

AMPHARCO U.S.A

Rx Thuốc kê đơn WHO GMP

MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

Viên nén bao phim
Hộp 1 vỉ x 7 viên

VIÊN NÉN BAO PHIM

MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

FILM-COATED TABLETS

MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Sofosbuvir 400mg
Ledipasvir 90 mg
Tà được vừa đủ 1 viên.

Chỉ định, Liều dùng & Cách dùng,
Chống chỉ định và các thông tin khác:
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản:
Ở nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

Điều chuẩn: TCOS.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
ĐỂ XÀ TÂM TAY TRƯỚC

SDK/ Visa No.:
Số lô SX:
NSX:
HD:

Sản xuất và Phân phối bởi:
CÔNG TY CPDP AMPHARCO U.S.A
KCN Miền Trung 2, Xã Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai
K.K. AMPHARCO U.S.A

Manufactured and Distributed by:
AMPHARCO U.S.A P,SC
Non Tech 3 12 Hiệp Phước Commune Non Tech District, Dong Nai Province
K.K. AMPHARCO U.S.A

Composition: Each film-coated tablet contains:
Sofosbuvir 400mg
Ledipasvir 90 mg
Excipients q.s.; one tablet.

Indications, Dosage & Administration,
Contraindications and other information:
See package insert.

Storage:
Store at temperature below 30°C.
Avoid direct sunlight and moisture.

Specifications: In-house.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
PLEASE READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE

MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

MAXXONI
Sofosbuvir 400mg, Ledipasvir 90mg

Tên sản phẩm	Mẫu nhãn MAXXONI
Quy cách	Viên nén bao phim, hộp 4 vỉ x 7 viên
Tỉ lệ	65% real size



Tên sản phẩm	Mẫu nhãn MAXXONI
Quy cách	Viên nén bao phim, hộp 12 vỉ x 7 viên
Tỉ lệ	45% real sizea



Handwritten red text on the right side of the page, possibly a date or signature.

Tên sản phẩm	Mẫu nhãn MAXXONI
Quy cách	Ví 7 viên nén bao phim
Tỉ lệ	100% real size



Số lô SX:

HD:

MAXXONI

Sofosbuvir 400 mg, Ledipasvir 90 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tâm tay trẻ em

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

- Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim chứa:
 Thành phần hoạt chất:
 Sofosbuvir 400 mg
 Ledipasvir 90 mg
 Thành phần tá dược:
 Manitol, Copovidon, Natri croscarmellose, Lactose, Microcrystalline cellulose, Natri stearyl fumarat, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, Opadry II white, Yellow iron oxyd.
- Mô tả sản phẩm:** Viên nén hình thuôn dài, bao phim màu vàng, một mặt trơn, một mặt có logo đập trên viên.
- Quy cách đóng gói:** Viên bấm nhôm - nhôm; 7 viên / vi. Hộp: 1 vi, 4 vi và 12 vi.
- Hạn dùng của thuốc:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.
- Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.
- Tính chất**

Dược lực học

Mã ATC: J05AP51

Cơ chế tác dụng

Ledipasvir là một chất ức chế HCV (Virus viêm gan C) có đích tác động là protein NS5A của HCV, một protein cần thiết cho sự sao chép ARN và lắp ráp các virion của HCV. Hiện tại, sự xác nhận sinh hóa về sự ức chế NS5A bởi ledipasvir là không thể vì NS5A không có chức năng enzym. Các nghiên cứu chọn lọc đề kháng và đề kháng chéo *in vitro* cho thấy phương thức hoạt động của ledipasvir là tác động lên đích protein NS5A.

Sofosbuvir là một chất ức chế pan-genotypic của enzym NS5B ARN polymerase phụ thuộc ARN của HCV, là enzym cần thiết sự sao chép của virus. Sofosbuvir là một tiền chất nucleotid được chuyển hóa trong tế bào tạo thành chất giống uridin triphosphat (GS-461203) có hoạt tính dược lý. Chất này có thể gắn vào ARN của HCV bởi enzym NS5B polymerase và có tác dụng kết thúc chuỗi. GS-461203 (chất chuyển hóa có hoạt tính của sofosbuvir) không phải là chất ức chế enzym ADN và ARN polymerase ở người và cũng không ức chế enzym ARN polymerase của ty thể.

Hoạt tính kháng virus

Các giá trị EC₅₀ của ledipasvir và sofosbuvir chống lại các đơn vị sao chép của toàn bộ chuỗi hoặc chuỗi chimeric mã hóa chuỗi NS5A và NS5B từ các chủng phân lập lâm sàng được thể hiện ở **bảng 7**. Sự hiện diện của huyết thanh người 40% không ảnh hưởng đến hoạt tính kháng virus HCV của sofosbuvir nhưng làm giảm hoạt tính kháng HCV của ledipasvir chống lại sự sao chép của HCV kiểu gen 1a xuống 12 lần.

Bảng 7: Hoạt tính chống lại các đơn vị sao chép chimeric của ledipasvir và sofosbuvir.

Các đơn vị sao chép kiểu gen	Hoạt tính Ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Hoạt tính Sofosbuvir activity (EC ₅₀ , nM)	
	Các đơn vị sao chép ổn định	Các đơn vị sao chép NS5A tạm thời Trung bình (khoảng) ^a	Các đơn vị sao chép ổn định	Các đơn vị sao chép NS5B tạm thời Trung bình (khoảng) ^a
Kiểu gen 1a	0,031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Kiểu gen 1b	0,004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Kiểu gen 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Kiểu gen 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Kiểu gen 3a	168	-	50	81 (24-181)
Kiểu gen 4a	0,39	-	40	-
Kiểu gen 4d	0,60	-	-	-
Kiểu gen 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Kiểu gen 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Kiểu gen 6e	264 ^b	-	-	-

a. Các đơn vị sao chép tạm thời mang NS5A hoặc NS5B từ các chủng phân lập trên bệnh nhân.

b. Các đơn vị sao chép chimeric của các gen mang NS5A từ kiểu gen 2b, 5a, 6a và 6e được sử dụng để thử nghiệm ledipasvir trong khi các đơn vị sao chép chimeric của các gen mang NS5B từ kiểu gen 2b, 5a hoặc 6a được sử dụng để thử nghiệm sofosbuvir.

Sự đề kháng

Trong nuôi cấy tế bào

Các đơn vị sao chép của HCV với tính nhạy cảm giảm đối với ledipasvir đã được chọn lọc trong nuôi cấy tế bào cho các kiểu gen 1a và 1b. Sự giảm tính nhạy cảm với ledipasvir có liên quan tới đột biến thay thế Y93H trên NS5A nguyên bản trong cả hai kiểu gen 1a và 1b. Thêm vào đó đột biến thay thế Q30E đối với các đơn vị sao chép của kiểu gen 1a. Quá trình đột biến trực tiếp tại chỗ của các biến thể liên quan đến sự đề kháng (RAVs) của NS5A cho thấy các đột biến thay thế làm thay đổi tính nhạy cảm đối với ledipasvir trong khoảng > 100 đến ≤ 1.000 lần đối với kiểu gen 1a là Q30H/R, L31I/M/V, P32L và Y93T đối với kiểu gen 1a và đối với kiểu gen 1b là P58D và Y93S; và các đột biến thay thế làm thay đổi tính nhạy cảm của ledipasvir >1.000 lần đối với kiểu gen 1a là M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S, và đối với kiểu gen 1b là A92K và Y93H. Các đơn vị sao chép của HCV có tính nhạy cảm giảm đối 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. Sự giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir có liên quan tới đột biến thay thế S282T trên NS5B nguyên bản trong tất cả các đơn vị sao chép có kiểu gen được nghiên cứu. Quá trình đột biến trực tiếp tại chỗ của đột biến thay thế S282T trên các đơn vị sao chép của 8 kiểu gen làm giảm 2 đến 18 lần tính nhạy cảm với sofosbuvir và

làm giảm khả năng sao chép của virus từ 89% đến 99% so với loại hoang dã tương ứng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng - Người lớn - Kiểu gen 1

Một phân tích gộp của các bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir trong các nghiên cứu pha 3 (ION-3, ION-1 và ION-2), 37 bệnh nhân (29 bệnh nhân với kiểu gen 1a và 8 bệnh nhân với kiểu gen 1b) đủ điều kiện phân tích sự đề kháng do thất bại trong điều trị virus hoặc ngừng dùng thuốc ở giai đoạn sớm và có ARN của HCV > 1.000 IU/mL. Các dữ liệu chuỗi cơ bản của NS5A và NS5B (giới hạn định lượng 1%) có sẵn lần lượt là 37/37 và 36/37 bệnh nhân.

Các biến thể liên quan đến đề kháng thuốc (RAVs) của NS5A được quan sát thấy ở các chủng phân lập từ 29/37 bệnh nhân (22/29 bệnh nhân kiểu gen 1a và 7/8 bệnh nhân kiểu gen 1b) không đạt được đáp ứng điều trị virus duy trì (SVR). Trong số 29 bệnh nhân kiểu gen 1a đủ điều kiện thử nghiệm sự kháng thuốc, 22/29 (76%) bệnh nhân chứa một hoặc hơn một RAV của NS5A ở các vị trí K24, M28, Q30, L31, S38 và Y93 thất bại trong điều trị, trong khi 7/29 bệnh nhân còn lại không phát hiện thấy RAVs của NS5A khi thất bại trị liệu. Các biến thể phổ biến nhất là Q30R, Y93H và L31M. Trong số 8 bệnh nhân kiểu gen 1b đủ tiêu chuẩn thử nghiệm sự đề kháng, 7/8 (88%) chứa một hoặc hơn một RAV của NS5A ở vị trí L31 và Y93 thất bại trong điều trị, trong khi 1/8 bệnh nhân không có RAV của NS5A thất bại trị liệu. Biến thể phổ biến nhất là Y93H. Trong số 8 bệnh nhân không có RAVs của NS5A thất bại trị liệu, 7 bệnh nhân được điều trị 8 tuần (n = 3 với ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 với ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) và 1 bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần. Trong các phân tích kiểu hình, các chủng phân lập từ những bệnh nhân có RAVs của NS5A thất bại trị liệu cho thấy giảm tính nhạy cảm với ledipasvir 20 - 243 lần (thử nghiệm với liều cao nhất). Quá trình đột biến trực tiếp tại chỗ của đột biến thay thế Y93H ở cả kiểu gen 1a và 1b cũng như đột biến thay thế Q30R và L31M trong kiểu gen 1a đã làm giảm mức độ nhạy cảm ở nồng độ cao với ledipasvir (thay đổi EC₅₀ từ 544 - 1,677 lần).

Trong số những bệnh nhân sau ghép gan có bệnh gan còn bù hoặc bệnh nhân bị bệnh gan mất bù gan trước hoặc sau ghép (nghiên cứu SOLAR-1 và SOLAR-2), sự tái phát có liên quan đến việc phát hiện một hoặc nhiều RAVs của NS5A sau: K24R, M28T, Q30R / H / K, L31V, H58D và Y93H/C ở 12/14 bệnh nhân kiểu gen 1a, và L31M, Y93H/N ở 6/6 bệnh nhân kiểu gen 1b.

Một đột biến thay thế E237G của NS5B đã được phát hiện ở 3 bệnh nhân (1 bệnh nhân kiểu gen 1b và 2 bệnh nhân kiểu gen 1a) trong các nghiên cứu pha 3 (ION-3, ION-1 và ION-2) và 3 bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1a trong nghiên cứu SOLAR-1 và SOLAR-2 tại thời điểm tái phát. Đột biến thay thế E237G cho thấy giảm 1,3 lần tính nhạy cảm với sofosbuvir trong thử nghiệm sự sao chép kiểu gen 1a. Ý nghĩa lâm sàng của đột biến thay thế này hiện chưa được biết.

Đột biến thay thế S282T trong NS5B liên quan đến sự đề kháng với sofosbuvir không được phát hiện trong bất kỳ chủng phân lập thất bại điều trị virus nào trong các nghiên cứu pha 3. Tuy nhiên, đột biến thay thế S282T trong NS5B kết hợp với sự thay thế L31M, Y93H và Q30L trong NS5A được phát hiện ở một bệnh nhân điều trị thất bại sau 8 tuần với ledipasvir/sofosbuvir từ nghiên

cứu pha 2 (LONESTAR). Bệnh nhân này sau đó đã được tái điều trị với ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin trong 24 tuần và đạt được SVR sau khi tái điều trị.

Trong nghiên cứu SIRIUS, 5 bệnh nhân bị nhiễm kiểu gen 1 tái phát sau khi điều trị với ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin. RAVs của NS5A được phát hiện khi tái phát ở 5/5 bệnh nhân (đối với kiểu gen 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] và Q30R [n = 1]; đối với kiểu gen 1b: Y93H [n = 3]).

Trong các nghiên cứu lâm sàng - Người lớn - Kiểu gen 2, 3, 4, 5 và 6

RAVs của NS5A: Không có bệnh nhân nào bị nhiễm kiểu gen 2 bị tái phát trong nghiên cứu lâm sàng và do đó không có dữ liệu về RAVs của NS5A tại thời điểm thất bại điều trị.

Ở những bệnh nhân nhiễm kiểu gen 3 gặp thất bại điều trị virus, sự phát triển của RAVs của NS5A (bao gồm sự đa dạng RAVs so với RAVs ban đầu) thường không được phát hiện tại thời điểm thất bại điều trị (n = 17).

Ở những bệnh nhân nhiễm kiểu gen 4, 5 và 6, chỉ có một số ít bệnh nhân được đánh giá (tổng số 5 bệnh nhân thất bại điều trị). Đột biến thay thế Y93C của NS5A xuất hiện trong HCV của 1 bệnh nhân (kiểu gen 4), trong khi sự hiện diện của các RAV NS5A ở dạng ban đầu được quan sát tại thời điểm thất bại ở tất cả các bệnh nhân. Trong nghiên cứu SOLAR-2, một bệnh nhân với kiểu gen 4d đã phát triển đột biến thay thế E237G của NS5B tại thời điểm tái phát. Ý nghĩa lâm sàng của đột biến thay thế này hiện chưa được biết.

RAVs của NS5B: Đột biến thay thế S282T của NS5B xuất hiện trong 1/17 bệnh nhân bị HCV kiểu gen 3 thất bại điều trị, và lần lượt là 1/3, 1/1 và 1/1 bệnh nhân HCV có kiểu gen 4, 5 và 6 thất bại điều trị.

Ảnh hưởng của các biến thể ban đầu liên quan đến sự đề kháng (RAVs) của HCV đến kết quả điều trị

Người lớn - Kiểu gen 1

Các phân tích được tiến hành để khám phá mối liên quan giữa các RAVs của NS5A có sẵn trước đó đến kết quả điều trị. Trong phân tích gộp của các nghiên cứu pha 3, 16% bệnh nhân có RAVs ban đầu của NS5A được xác định theo dân số hoặc phân tích chuỗi sâu không phụ thuộc phân nhóm. Các RAV ban đầu của NS5A hiện diện vượt trội ở những bệnh nhân bị tái phát sau điều trị trong các nghiên cứu pha 3.

Sau 12 tuần điều trị với ledipasvir/sofosbuvir (không có ribavirin) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó (nghiên cứu ION-2 nhánh 1) 4/4 bệnh nhân có RAVs ban đầu của NS5A liên quan đến sự thay đổi ledipasvir ≤ 100 lần để đạt SVR. Đối với nhánh điều trị tương tự, bệnh nhân có RAVs ban đầu của NS5A thay đổi >100 lần, sự tái phát xuất hiện ở 4/13 (31%), so với 3/95 (3%) ở những người không có bất kỳ RAV hoặc RAVs với sự thay đổi ≤ 100 ban đầu.

Sau 12 tuần điều trị với ledipasvir/sofosbuvir với ribavirin ở bệnh nhân đã được điều trị trước đó với xơ gan còn bù (SIRIUS, n = 77), 8/8 bệnh nhân có RAVs ban đầu của NS5A giảm tính nhạy cảm với ledipasvir > 100 lần đạt được SVR12.

Trong số những bệnh nhân sau ghép gan có bệnh gan còn bù (nghiên cứu SOLAR-1 và SOLAR-2), không có sự tái phát xảy ra ở bệnh nhân có RAVs ban đầu của NS5A (n = 23) sau 12 tuần điều trị với ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Trong số bệnh nhân có bệnh gan mất bù (trước và sau ghép), 4/16 (25%)

bệnh nhân có RAVs của NS5A thay đổi >100 lặp lại sự đề kháng sau 12 tuần điều trị với ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin so với 7/120 (6%) ở những người không có bất kỳ RAV của NS5A nào hoặc RAV với sự thay đổi ≤ 100 lần ban đầu.

Nhóm RAVs của NS5A có sự thay đổi >100 lần và được quan sát thấy ở bệnh nhân có những đột biến thay thế sau trong kiểu gen 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) hoặc trong kiểu gen 1b (Y93H). Tỷ lệ của RAVs ban đầu của NS5A quan sát được thay đổi từ rất thấp (giới hạn định lượng = 1%) đến cao (chiếm đa số trong dân số huyết tương).

Đột biến thay thế S282T liên quan đến đề kháng với sofosbuvir không được phát hiện trong chuỗi NS5B ban đầu của bất kỳ bệnh nhân nào trong các nghiên cứu pha 3 theo phân tích dân số hoặc phân tích chuỗi sâu. SVR đã đạt được trong tất cả 24 bệnh nhân (n = 20 với L159F + C316N; n = 1 với L159F; và n = 3 với N142T) có các biến thể ban đầu liên quan đến sự đề kháng của với các chất ức chế nucleosid NS5B. t

Người lớn - Kiểu gen 2, 3, 4, 5 và 6.

Do quy mô hạn chế của nghiên cứu, tác động của các RAV của NS5A ban đầu lên kết quả điều trị cho bệnh nhân có kiểu gen 2, 3, 4, 5 hoặc 6 bị CHC chưa được đánh giá đầy đủ. Không có sự khác biệt lớn về kết quả được quan sát bởi sự hiện diện hay vắng mặt của các RAV ban đầu của NS5A.

Sự đề kháng chéo

Ledipasvir có hoạt tính chống lại toàn bộ sự đề kháng liên quan đến đột biến thay thế S282T trong NS5B trong khi tất cả các đột biến thay thế liên quan đến kháng thuốc ledipasvir trong NS5A hoàn toàn nhạy cảm với sofosbuvir. Cả sofosbuvir và ledipasvir đều có hoạt tính chống lại hoàn toàn các đột biến thay thế có liên quan đến đề kháng với các loại thuốc kháng virus tác động trực tiếp khác với các cơ chế tác dụng khác nhau, chẳng hạn như thuốc ức chế không nucleosid NS5B và thuốc ức chế protease NS3. Các đột biến thay thế trên NS5A liên quan đến sự đề kháng ledipasvir có thể làm giảm hoạt tính kháng virus của các chất ức chế NS5A khác.

Dược động học

Hấp thu

Sau khi dùng ledipasvir/sofosbuvir cho những bệnh nhân bị nhiễm HCV bằng đường uống, nồng độ đỉnh của ledipasvir đạt được sau 4 giờ dùng thuốc. Sofosbuvir được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ dùng thuốc. Nồng độ đỉnh của GS-331007 đạt được sau 4 giờ dùng thuốc.

Dựa trên phân tích dược động học dân số ở bệnh nhân nhiễm HCV, trung bình AUC₀₋₂₄ trạng thái ổn định của ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) và GS-331007 (n = 2.113) lần lượt là 7.290, 1.320 và 12.000 ng·h/ mL. C_{max} trạng thái ổn định của ledipasvir, sofosbuvir và GS-331007 lần lượt là 323, 618 và 707 ng/ mL. AUC₀₋₂₄ và C_{max} của sofosbuvir và GS-331007 giữa người lớn khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm HCV là tương tự nhau. So với các đối tượng khỏe mạnh (n = 191), AUC₀₋₂₄ và C_{max} của ledipasvir lần lượt giảm 24% và 32% ở bệnh nhân nhiễm HCV. AUC của ledipasvir tỷ lệ với liều dùng trong khoảng liều từ 3 đến 100 mg. AUC của sofosbuvir và GS-331007 tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 200 mg đến 400 mg.

Ảnh hưởng của thức ăn

So với lúc đói, nếu dùng một liều đơn ledipasvir/sofosbuvir cùng với một bữa ăn có chất béo vừa hoặc cao sẽ làm tăng AUC_{0-inf} sofosbuvir gấp đôi, nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến C_{max} sofosbuvir. Sự tiếp xúc với GS-331007 và ledipasvir không bị thay đổi khi dùng cùng với một trong hai kiểu bữa ăn trên. Thức ăn không ảnh hưởng đến việc dùng MAXXONI.

Phân bố

Ledipasvir gắn kết với protein huyết tương người > 99,8%. Sau khi uống liều đơn 90 mg [¹⁴C]- ledipasvir ở người khỏe mạnh, tỷ lệ giữa máu và huyết tương của ¹⁴C phóng xạ nằm trong khoảng 0,51 – 0,66.

Sofosbuvir gắn kết với protein huyết tương người khoảng 61-65% và sự gắn kết không phụ thuộc với nồng độ thuốc trong khoảng 1 đến 20 mcg/ ml. GS-331007 được gắn rất ít với protein huyết tương người. Ở những người khỏe mạnh, sau khi uống liều đơn 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, tỷ lệ giữa máu và huyết tương của ¹⁴C phóng xạ xấp xỉ 0,7.

Chuyển hóa

In vitro, không thấy có sự chuyển hóa của ledipasvir bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4 của người. Đã có bằng chứng về sự chuyển hóa oxy hoá chậm nhưng chưa rõ cơ chế. Sau khi dùng một liều đơn 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, sự tiếp xúc toàn thân hầu như chỉ do thuốc gốc (> 98%). Ledipasvir dạng không đổi cũng là dạng chủ yếu có trong phân. Sofosbuvir được chuyển hóa mạnh tại gan tạo thành dạng có hoạt tính dược lý GS-461203 triphosphat, là chất tương tự nucleosid. Chất chuyển hóa có hoạt tính không quan sát được. Con đường hoạt hóa chuyển hóa liên quan đến sự thủy phân liên tiếp của nửa ester carboxyl được xúc tác bởi cathepsin A hoặc carboxylesterase 1 của người và sự phân tách phosphoramidat bởi bộ ba nucleotid histidin gắn kết với protein 1, tiếp theo là sự phosphoryl hóa bằng đường sinh tổng hợp nucleotid pyrimidin. Sự dephosphoryl hóa dẫn đến sự tạo thành chất chuyển hóa nucleosid GS-331007, chất này không thể bị tái phosphoryl hóa và không có hoạt tính kháng HCV *in vitro*. Trong ledipasvir/ sofosbuvir, GS-331007 chiếm khoảng 85% tổng tiếp xúc toàn thân.

Thải trừ

Sau khi dùng liều đơn 90mg [¹⁴C]-ledipasvir, trung bình tổng [¹⁴C] phóng xạ tìm lại được trong phân và nước tiểu là 87%, với hầu hết liều phóng xạ thu được từ phân (86%). Lượng ledipasvir được đào thải trong phân dưới dạng không đổi trung bình là 70% liều dùng và chất chuyển hoá oxy hóa M19 chiếm 2,2% liều dùng. Những dữ liệu này gợi ý rằng sự đào thải qua mật của ledipasvir dạng không đổi là con đường đào thải chính và bài tiết qua thận là con đường đào thải thứ yếu (khoảng 1%). Thời gian bán thải trung bình của ledipasvir ở những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng ledipasvir/ sofosbuvir lúc đói là 47 giờ.

Sau khi uống liều đơn 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, trung bình tổng lượng tìm lại được của liều là trên 92%, bao gồm khoảng 80% trong nước tiểu, 14% trong phân và 2,5% trong khí thải. Chất chính tìm lại được trong nước tiểu là GS-331007 (78%), và chỉ 3,5% là sofosbuvir. Số liệu này chứng tỏ thận là đường thải trừ chính của GS-331007. Thời gian bán thải trung bình của sofosbuvir và GS-331007 sau khi dùng ledipasvir/ sofosbuvir lần lượt là 0,5 và 27 giờ.

Cả ledipasvir và sofosbuvir đều không phải là chất nền cho các chất vận chuyển vào gan, chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT) 1, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ (OATP) 1B1 hoặc OATP1B3. GS-331007 không phải là chất nền cho chất vận chuyển ở thận bao gồm chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT) 1 hoặc OAT3, hoặc OCT2

Khả năng ledipasvir/ sofosbuvir ảnh hưởng tới các thuốc khác trong in vitro

Ở nồng độ đạt được trên lâm sàng, ledipasvir không phải là chất ức chế các chất vận chuyển ở gan bao gồm OATP 1B1 hoặc 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, chất vận chuyển các chất thải độc và đa thuốc (MATE) 1, protein kháng đa thuốc (MRP) 2 hoặc MRP4. Sofosbuvir và GS-331007 không phải là chất ức chế các chất vận chuyển thuốc P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 và GS-331007 không phải là chất ức chế OAT1, OCT2 và MATE1.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Giới tính và chủng tộc

Không có khác biệt lâm sàng về mặt dược động học do chủng tộc nào được xác định cho ledipasvir, sofosbuvir hoặc GS-331007.

Không có khác biệt lâm sàng về mặt dược động học do giới tính nào được xác định cho sofosbuvir hoặc GS-331007. AUC và C_{max} của ledipasvir ở nữ giới lần lượt cao hơn 77% và 58% so với nam giới; Tuy nhiên, mối quan hệ giữa giới tính và sự tiếp xúc ledipasvir không được xem là có ảnh hưởng trên lâm sàng.

Người già

Phân tích dược động học dân số trên các đối tượng nhiễm HCV đã chỉ ra rằng trong độ tuổi 18-80, thì tuổi tác không ảnh hưởng trên lâm sàng tới sự tiếp xúc của ledipasvir, sofosbuvir hoặc GS-331007. Các nghiên cứu lâm sàng của ledipasvir/ sofosbuvir bao gồm 235 đối tượng (chiếm 8,6% tổng số bệnh nhân) từ 65 tuổi trở lên.

Người bị suy thận

Dược động học của ledipasvir được nghiên cứu với một liều đơn 90 mg ledipasvir ở những bệnh nhân có HCV âm tính suy thận nặng (eGFR <30 ml/ phút theo Cockcroft-Gault, CrCl trung vị là 22 [trong khoảng 17-29] ml/ phút. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng trong dược động học ledipasvir giữa những người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng.

Dược động học của sofosbuvir đã được nghiên cứu trên những đối tượng có HCV âm tính bị suy thận mức độ nhẹ ($50 \leq$ độ lọc cầu thận dự tính (eGFR) < 80 mL/phút/1,73m²), vừa ($30 \leq$ eGFR < 50 mL/phút/1,73m²), nặng (eGFR <30 mL/phút/1,73m²) và những người suy thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm tách máu khi uống liều đơn 400 mg sofosbuvir. So với người có chức năng thận bình thường (eGFR > 80 mL/phút/1,73m²), AUC_{0-inf} của sofosbuvir cao hơn 61% ở người suy thận nhẹ, 107% ở người suy thận vừa và 171% ở người suy thận nặng, trong khi đó AUC_{0-inf} của GS-331007 cao hơn 55% ở người suy thận nhẹ, 88% ở người suy thận vừa và 451% ở người suy thận nặng. Những người ESRD, so với người có chức năng thận bình thường, AUC_{0-inf} của sofosbuvir cao hơn 28% khi uống sofosbuvir 1 giờ trước khi thẩm tách máu và cao hơn 60% khi uống sofosbuvir 1 giờ sau khi thẩm tách máu. AUC_{0-inf} của GS-331007 trên các đối tượng ESRD dùng sofosbuvir

1 giờ trước hoặc sau khi lọc máu thì cao hơn lần lượt là ít nhất 10 và 20 lần. GS-331007 được loại bỏ một cách hiệu quả bằng thẩm tách máu với tỉ lệ loại bỏ là 53%. Sau khi dùng đơn liều 400 mg sofosbuvir, thẩm tách máu 4 giờ loại khoảng 18% liều dùng. Độ an toàn sofosbuvir chưa được xác định ở người suy thận nặng hoặc ESRD.

Người bị suy gan

Dược động học của ledipasvir được nghiên cứu với đơn liều 90 mg ledipasvir ở bệnh nhân suy gan nặng (CPT (Child-Pugh-Turcotte) nhóm C) có HCV âm tính. Sự tiếp xúc trong huyết tương của ledipasvir (AUC_{inf}) tương tự nhau giữa những bệnh nhân suy gan nặng và bệnh nhân đối chứng có chức năng gan bình thường. Phân tích dược động học dân số ở những bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy xơ gan không có ảnh hưởng lâm sàng tới sự tiếp xúc của ledipasvir.

Dược động học của sofosbuvir đã được nghiên cứu sau 7 ngày dùng liều 400 mg sofosbuvir trên những người nhiễm HCV bị suy gan mức độ từ vừa tới nặng (CPT nhóm B và C). So với các đối tượng có chức năng gan bình thường, AUC₀₋₂₄ của sofosbuvir cao hơn 126% ở người suy gan vừa và 143% ở người suy gan nặng, trong khi đó AUC₀₋₂₄ của GS-331007 cao hơn lần lượt là 18% ở người suy gan vừa và 9% ở người suy gan nặng. Phân tích dược động học dân số trên những người nhiễm HCV bị xơ gan cho thấy ảnh hưởng không có ý nghĩa lâm sàng đến sự tiếp xúc của sofosbuvir và GS-331007.

Trọng lượng cơ thể

Theo một phân tích dược động học dân số, cân nặng cơ thể không ảnh hưởng đáng kể đối với sự tiếp xúc sofosbuvir. Sự tiếp xúc với ledipasvir giảm khi cân nặng cơ thể tăng nhưng tác động này không được xem là có ảnh hưởng trên lâm sàng.

Trẻ em

Phoi nhiễm của Ledipasvir, sofosbuvir và GS-331007 ở thanh thiếu niên tuổi từ 12 đến < 18 tuổi thì tương tự như với người lớn trong nghiên cứu pha 2/3. Dùng đường uống ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/ 400 mg). Dược động học của ledipasvir, sofosbuvir và GS-331007 trên bệnh nhi < 12 tuổi chưa được thành lập.

8. Chỉ định

MAXXONI được chỉ định trong điều trị viêm gan C mạn tính (CHC) ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi.

Hoạt tính đặc trưng trên các kiểu gen khác nhau của HCV xem mục 7. **Tính chất – Dược lực học và 11.**

Cảnh báo và thận trọng.

9. Liều dùng-cách dùng

MAXXONI nên được khởi đầu điều trị và theo dõi bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân CHC.

Liều dùng cho người lớn và thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi.

Liều dùng khuyến cáo của MAXXONI là 1 viên/ ngày, dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn (xem mục 7.

Tính chất – Dược động học).

Bảng 1: Thời gian điều trị được khuyến cáo đối với MAXXONI và khi dùng phối hợp với ribavirin cho các phân nhóm cụ thể.

Nhóm bệnh nhân*	Liệu pháp điều trị và thời gian điều trị
Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị CHC với kiểu gen 1, 4, 5 hoặc 6	
Những bệnh nhân không bị xơ gan	MAXXONI trong 12 tuần. ▪ MAXXONI trong 8 tuần có thể được xem xét ở bệnh nhân bị nhiễm kiểu gen 1 không được điều trị trước đó.
Những bệnh nhân bị xơ gan còn bù	MAXXONI + ribavirin ^A trong 12 tuần. Hoặc MAXXONI (không có ribavirin) trong 24 tuần. ▪ MAXXONI (không có ribavirin) trong 12 tuần có thể được xem xét cho bệnh nhân có nguy cơ thấp bệnh tiến triển trên lâm sàng và những người có các lựa chọn tái điều trị sau đó (xem mục 11. Cảnh báo và thận trọng).
Những bệnh nhân sau khi ghép gan không bị xơ gan hoặc bị xơ gan còn bù	MAXXONI + ribavirin ^A trong 12 tuần (xem mục 7. Tính chất – Được lực học). ▪ MAXXONI (không có ribavirin) trong 12 tuần (ở bệnh nhân không bị xơ gan) hoặc 24 tuần (ở bệnh nhân xơ gan) có thể được xem xét ở những bệnh nhân không có khả năng dùng hoặc không dung nạp ribavirin.
Bệnh nhân bị xơ gan mất bù, kể cả những bệnh nhân ghép gan	MAXXONI + ribavirin ^B trong 12 tuần (xem mục 7. Tính chất – Được lực học). ▪ MAXXONI (không có ribavirin) trong 24 tuần có thể được xem xét ở những bệnh nhân không có khả năng hoặc không dung nạp ribavirin.
Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị CHC với kiểu gen 3.	
Những bệnh nhân bị xơ gan còn bù và/ hoặc thất bại với điều trị trước đó	MAXXONI + ribavirin ^A trong 24 tuần (xem mục 11. Cảnh báo và thận trọng và mục 7. Tính chất – Được lực học).

* bao gồm các bệnh nhân đồng thời bị nhiễm HIV.

^A: **Người lớn:** Liều ribavirin dựa vào cân nặng (< 75 kg = 1.000 mg và ≥ 75 kg = 1.200 mg), dùng đường uống và được chia thành 2 lần, uống cùng bữa ăn. **Thanh thiếu niên:** Liều khuyến cáo của ribavirin xem **bảng 3** bên dưới.

^B: Liều khuyến cáo của ribavirin đối với những bệnh nhân xơ gan mất bù, xem **bảng 2**.

Bảng 2: Hướng dẫn liều ribavirin khi dùng đồng thời với MAXXONI đối với bệnh nhân xơ gan mất bù.

Bệnh nhân	Liều Ribavirin*
Child-Pugh-Turcotte (CPT)	1.000 mg/ngày đối với bệnh nhân < 75 kg và 1.200 mg/ngày đối với những bệnh nhân ≥ 75 kg.

Bệnh nhân	Liều Ribavirin*
nhóm B xơ gan trước ghép gan.	
CPT nhóm C xơ gan trước ghép gan. CPT nhóm B hoặc C xơ gan sau ghép gan.	Liều khởi đầu là 600 mg, có thể tăng liều tới mức tối đa là 1.000/1.200 mg/ ngày (1.000 mg đối với những bệnh nhân có cân nặng < 75 kg và 1.200 mg đối với những bệnh nhân có cân nặng ≥ 75 kg) nếu dung nạp tốt. Nếu liều khởi đầu không được dung nạp tốt thì có thể giảm liều theo chỉ dẫn lâm sàng dựa vào nồng độ hemoglobin.

* - Nếu dùng hơn 1 liều ribavirin so với liều khuyến cáo thông thường (do cân nặng hoặc chức năng thận) không thể đạt được do sự dung nạp, có thể xem xét thời gian điều trị khi dùng phối hợp MAXXONI và ribavirin là 24 tuần để giảm tối thiểu nguy cơ tái phát.

Khi dùng đồng thời ribavirin và MAXXONI, nên tham khảo thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm của ribavirin.

Bệnh nhân là thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi, liều khuyến cáo của ribavirin nên được chia thành 2 lần mỗi ngày, uống cùng với bữa ăn.

Bảng 3: Hướng dẫn liều ribavirin khi dùng đồng thời với MAXXONI đối với thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi.

Cân nặng cơ thể (kg)	Liều Ribavirin*
<47	15 mg/kg/ngày
47-49	600 mg/ngày
50-65	800 mg/ngày
66-74	1.000 mg/ngày
≥ 75	1.200 mg/ngày

* Liều dùng ribavirin đường uống nên được chia thành 2 lần, uống cùng với bữa ăn.

Điều chỉnh liều ribavirin ở người lớn đang dùng 1.000 – 1.200 mg/ngày.

Nếu MAXXONI dùng kết hợp với ribavirin, và bệnh nhân có tác dụng phụ nghiêm trọng có khả năng liên quan đến ribavirin, thì nên điều chỉnh liều hoặc ngừng dùng ribavirin, nếu phù hợp, cho đến khi những tác dụng phụ này dịu đi hoặc giảm mức độ nghiêm trọng. **Bảng 4** đưa ra hướng dẫn cho việc điều chỉnh liều và ngưng dùng thuốc dựa trên nồng độ hemoglobin và tình trạng tim của bệnh nhân.

Bảng 4: Hướng dẫn điều chỉnh liều ribavirin khi dùng đồng thời với MAXXONI ở người lớn.

Kết quả xét nghiệm	Giảm liều ribavirin xuống còn 600 mg/ ngày nếu:	Ngưng dùng ribavirin nếu:
Nồng độ hemoglobin của bệnh nhân không bị bệnh tim	< 10 g/ dL	< 8,5 g/ dL
Nồng độ hemoglobin của bệnh nhân có tiền sử bị bệnh tim ổn định	≥ 2 g / dL giảm hemoglobin trong bất kỳ thời gian nào trong 4 tuần điều trị.	< 12 g/ dL dù đã giảm liều trong 4 tuần.

Khi ribavirin bị ngưng dùng do một sự bất thường trong kết quả xét nghiệm hoặc biểu hiện lâm sàng, thì có thể thử dùng lại ribavirin 600 mg mỗi ngày và tăng thêm liều đến 800 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, ribavirin không được khuyến cáo tăng lên tới liều đã được chỉ định ban đầu (1.000 mg đến 1.200 mg mỗi ngày).

Bệnh nhi < 12 tuổi.

Tính an toàn và hiệu quả của MAXXONI đối với trẻ em < 12 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu đối với trẻ em < 12 tuổi không có sẵn.

Quên liều

Cần hướng dẫn bệnh nhân rằng nếu bị nôn trong vòng 5 giờ sau khi dùng thuốc thì nên uống thêm một viên khác. Nếu bị nôn sau 5 giờ sau khi uống thuốc thì không cần uống thêm một viên khác (xem mục 7. **Tính chất – Dược lực học**).

Nếu quên một liều thuốc trong vòng 18 giờ so với thời gian dùng thuốc thường lệ, thì bệnh nhân nên được hướng dẫn dùng liều thuốc đó càng sớm càng tốt và sau đó bệnh nhân tiếp tục uống liều kế tiếp vào giờ thường lệ. Nếu đã sau 18 giờ thì nên hướng dẫn bệnh nhân đợi và dùng liều kế tiếp vào giờ thường lệ. Bệnh nhân nên được hướng dẫn không được dùng liều gấp đôi.

Người già

Không cần thay đổi liều ở đối tượng này (xem mục 7. **Tính chất – Dược động học**).

Người bị suy thận

Không cần điều chỉnh liều MAXXONI ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Dữ liệu an toàn có sẵn của ledipasvir/sofosbuvir ở những bệnh nhân suy thận nặng ($[eGFR] < 30 \text{ mL/ phút/ } 1,73 \text{ m}^2$) thì giới hạn (xem mục 7. **Tính chất – Dược lực học và Dược động học**). Tính an toàn chưa được đánh giá ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) đòi hỏi phải thẩm phân máu (xem mục 7. **Tính chất – Dược động học**). Việc điều trị với ledipasvir/sofosbuvir chỉ nên được xem xét ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối khi không có các phác đồ điều trị thay thế khác. Không khuyến cáo điều trị với ledipasvir/sofosbuvir ở những bệnh nhân này (xem mục 11. **Cảnh báo và thận trọng**).

Người bị suy gan

Không cần phải điều chỉnh liều MAXXONI ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng (CPT nhóm A, B hoặc C) (xem mục 7. **Tính chất – Dược động học**). Độ an toàn và hiệu quả của ledipasvir/sofosbuvir chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù. (xem mục 7. **Tính chất – Dược lực học**)

Tính chất – Dược lực học

Cách dùng:

Thuốc viên nén bao phim MAXXONI được dùng đường uống. Bệnh nhân cần được hướng dẫn nuốt nguyên viên kèm hoặc không kèm với thức ăn. Không nên nhai hoặc nghiền viên thuốc, do có vị đắng (xem mục 7. **Tính chất – Dược động học**).

10. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược được liệt kê trong mục 1. **Thành phần**.
- Dùng đồng thời với rosuvastatin.
- **Sử dụng với thuốc gây cảm ứng P-gp mạnh**

Các thuốc có tiềm năng gây cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) trong ruột (như là: rifampicin, rifabutin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), carbamazepin, phenobarbital và phenytoin), khi dùng đồng thời sẽ làm giảm đáng kể nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương và có thể dẫn đến mất tác dụng của MAXXONI (xem mục 12. **Tương tác thuốc**).

11. Cảnh báo và thận trọng:

Không nên dùng phối hợp MAXXONI với những thuốc khác có chứa sofosbuvir.

Hoạt tính trên các kiểu gen đặc trưng

Phác đồ điều trị khuyến cáo liên quan đến các kiểu gen HCV khác nhau, xem mục 9. **Liều dùng – cách dùng**. Đối với các kiểu gen đặc trưng theo virus học và hoạt tính lâm sàng (xem mục 7. **Tính chất – Dược động học**).

Dữ liệu lâm sàng hỗ trợ việc sử dụng MAXXONI ở những bệnh nhân người lớn bị nhiễm HCV kiểu gen 3 bị hạn chế (xem mục 7. **Tính chất – Dược lực học**). Hiệu quả tương đối của phác đồ 12 tuần gồm có ledipasvir/ sofosbuvir + ribavirin, so với phác đồ 24 tuần gồm sofosbuvir + ribavirin chưa được kiểm tra. Một liệu pháp điều trị cơ bản 24 tuần được khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân có kiểu gen 3 từng được điều trị và những bệnh nhân có kiểu gen 3 chưa từng điều trị kèm xơ gan. Đối với những bệnh nhân bị nhiễm kiểu gen 3, sử dụng MAXXONI (luôn luôn phối hợp với ribavirin) chỉ nên được xem xét ở những bệnh nhân được suy đoán có nguy cơ cao đối với sự tiến triển của bệnh trên lâm sàng và người không có các phác đồ điều trị thay thế khác.

Dữ liệu lâm sàng hỗ trợ việc sử dụng MAXXONI ở những bệnh nhân người lớn bị nhiễm HCV kiểu gen 2 và 6 bị giới hạn.

Bị chậm nhịp tim và phong bế tim nặng

Chậm nhịp tim và phong bế tim nặng được ghi nhận khi dùng MAXXONI đồng thời với amiodaron kèm hoặc không kèm với các thuốc làm giảm nhịp tim khác. Cơ chế gây ra tác dụng này chưa được thiết lập.

Dùng đồng thời amiodaron bị hạn chế thông qua sự phát triển lâm sàng của sofosbuvir khi kết hợp với thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAAs). Vì vậy, trong các trường hợp đe dọa tính mạng, amiodaron chỉ nên được dùng cho các bệnh nhân đang dùng MAXXONI khi các điều trị chống loạn nhịp thay thế khác không dung nạp được hoặc bị chống chỉ định.

Nếu việc dùng đồng thời amiodaron được cân nhắc là cần thiết, thì nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi khởi đầu dùng MAXXONI. Những bệnh nhân được xác định là có nguy cơ cao bị nhịp tim chậm nên được theo dõi liên tục trong 48 giờ trong bối cảnh lâm sàng phù hợp.

Do thời gian bán thải của amiodaron dài, nên cần giám sát thích hợp đối với những bệnh nhân đã ngưng amiodaron trong vòng vài tháng trước và khi bắt đầu dùng MAXXONI.

Tất cả các bệnh nhân được dùng MAXXONI kết hợp với amiodaron kèm hoặc không kèm các thuốc làm chậm nhịp tim khác thì nên được cảnh báo về các triệu chứng của nhịp tim chậm và phong bế tim và cần được tư vấn phải tới các cơ sở y tế khẩn cấp khi gặp phải các triệu chứng trên.

Điều trị trên các bệnh nhân dùng các thuốc kháng virus tác động trực tiếp HCV trước đó

Những bệnh nhân thất bại điều trị với ledipasvir/sofosbuvir, sự lựa chọn các đột biến đề kháng NS5A làm giảm đáng kể độ nhạy cảm với ledipasvir đã được thấy trong hầu hết các trường hợp. Dữ liệu hạn chế cho thấy các đột biến như đột biến NS5A không quay trở lại khi theo dõi lâu dài. Hiện không có dữ liệu nào xác nhận hiệu quả của việc tái điều trị ở những bệnh nhân đã từng thất bại với ledipasvir/ sofosbuvir với phác đồ sau đó có chứa chất ức chế NS5A. Tương tự, hiện không có dữ liệu nào xác nhận hiệu quả của các chất ức chế protease NS3/ 4A ở những bệnh nhân trước đây từng thất bại với trị liệu mà có chứa chất ức chế protease NS3/ 4A. Do đó, những bệnh nhân này có thể phụ thuộc vào các nhóm thuốc khác để trị

nhiễm HCV. Do đó, nên cân nhắc đến việc điều trị kéo dài hơn ở những bệnh nhân chưa chắc chắn các lựa chọn tái điều trị sau đó.

Người bị suy thận

Không cần điều chỉnh liều dùng của MAXXONI ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa. Đối với bệnh nhân suy thận nặng và ESRD có sự tăng vừa phải sự phơi nhiễm với sofosbuvir và ledipasvir và sự tăng đáng kể sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa chính của sofosbuvir. Tác động về tính an toàn của việc tăng GS-331007 thì không chắc chắn. Độ an toàn của MAXXONI đã được đánh giá với số lượng bệnh nhân hạn chế bị suy thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận ước tính [eGFR] <30 mL/phút/ 1,73 m²). Đối với bệnh nhân ESRD cần phải lọc máu chỉ có dữ liệu khan hiếm của các trường hợp này được công bố. MAXXONI chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân bị suy thận nặng/ ESRD khi không có phác đồ điều trị thay thế khác, có thể dùng MAXXONI cho các đối tượng bệnh nhân bị suy thận nặng/ ESRD bị đồng thời xơ gan mất bù hoặc có các tương tác thuốc không thể xử lý được. Khi MAXXONI được sử dụng ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc ESRD, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Dùng kết hợp MAXXONI với ribavirin thì nên tham khảo hướng dẫn sử dụng của ribavirin về việc dùng ribavirin ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) < 50 mL/phút.

Những bệnh nhân người lớn bị xơ gan mất bù và/ hoặc đang chờ ghép gan hoặc sau khi ghép gan

Hiệu quả của ledipasvir/ sofosbuvir ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 5 và 6 bị xơ gan mất bù và/ hoặc những người đang chờ ghép gan hoặc sau ghép gan vẫn chưa được nghiên cứu. Việc điều trị với MAXXONI nên được thực hiện dựa vào việc đánh giá những lợi ích và những rủi ro có thể xảy ra đối với từng bệnh nhân.

Sử dụng với thuốc gây cảm ứng P-gp mức trung bình

Các thuốc gây cảm ứng là P-gp mức trung bình ở trong ruột (ví dụ oxcarbazepin) có thể làm giảm nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của MAXXONI. Do đó, việc dùng đồng thời các thuốc như thế này với MAXXONI không được khuyến cáo.

Sử dụng cùng với các phác đồ kháng retrovirus để điều trị nhiễm HIV

MAXXONI đã được chỉ ra là làm tăng tiếp xúc với tenofovir, đặc biệt khi dùng cùng với phác đồ điều trị HIV chứa tenofovir disoproxil fumarat và một chất làm tăng được động học (ritonavir hoặc cobicistat). Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat trong trường hợp dùng chung MAXXONI và một chất làm tăng được động học chưa được thiết lập. Nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích khi sử dụng phối hợp MAXXONI với thuốc kết hợp liều cố định có chứa elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với một thuốc ức chế protease HIV (như atazanavir hoặc darunavir) nên được xem xét, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao với rối loạn chức năng thận. Những bệnh nhân được dùng MAXXONI đồng thời với elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat hoặc với tenofovir disoproxil fumarat và một chất ức chế protease HIV thì nên được theo dõi các phản ứng phụ có liên quan đến tenofovir. Tham khảo khuyến cáo về việc theo dõi thận trong tờ hướng dẫn sử dụng của emtricitabin/ tenofovir disoproxil, hoặc elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat.

Sử dụng MAXXONI cùng với các chất ức chế HMG-CoA reductase

Sử dụng MAXXONI cùng với các chất ức chế HMG-CoA reductase (các statin) có thể làm tăng đáng kể nồng độ statin, làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Người bị nhiễm đồng thời HCV và HBV

Các trường hợp tái phát viêm gan B (HBV), trong đó có một số trường hợp đã tử vong, đã được báo cáo trong hoặc sau khi điều trị với các thuốc kháng virus tác động trực tiếp. Việc khám sàng lọc HBV nên được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị. Bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV/ HCV có nguy cơ tái phát HBV nên cần phải theo dõi và xử trí theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành.

Trẻ em

MAXXONI không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em < 12 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả của MAXXONI chưa được thành lập cho nhóm dân số này.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

12. Tương tác thuốc:

Vì MAXXONI có chứa ledipasvir và sofosbuvir nên bất kỳ tương tác nào đã được xác định cho từng hoạt chất này cũng có thể xảy ra với MAXXONI.

Khả năng MAXXONI có ảnh hưởng tới các thuốc khác

Ledipasvir là chất ức chế *in vitro* của chất vận chuyển thuốc P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP) trong và có thể làm tăng sự hấp thu trong ruột của các chất nền của những chất vận chuyển này.

Các thuốc có thể ảnh hưởng tới MAXXONI

Ledipasvir và sofosbuvir là chất nền của chất vận chuyển thuốc P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP) trong khi GS-331007 thì không.

Các thuốc có cảm ứng mạnh P-gp (rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepin, phenobarbital và phenytoin) có thể làm giảm đáng kể nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị của ledipasvir/ sofosbuvir và do đó là chống chỉ định dùng chung với MAXXONI. Các thuốc gây cảm ứng P-gp trung bình trong ruột (ví dụ oxcarbazepin) có thể làm giảm nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị của MAXXONI. Do đó, việc dùng đồng thời MAXXONI với các sản phẩm như vậy là không được khuyến cáo. Dùng đồng thời MAXXONI với các thuốc ức chế P-gp và/ hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương mà không làm tăng nồng độ GS-331007 trong huyết tương, do đó MAXXONI có thể được sử dụng cùng với các thuốc ức chế P-gp hoặc BCRP. Các tương tác giữa các thuốc với ledipasvir/ sofosbuvir có ý nghĩa lâm sàng trung gian qua các enzym CYP450 hoặc UGT1A1 không được dự đoán.

Những bệnh nhân đã điều trị với các thuốc kháng vitamin K

Vì chức năng gan có thể thay đổi trong quá trình điều trị với MAXXONI nên phải theo dõi chặt chẽ các giá trị INR (Normalized Ratio International).

Tương tác giữa MAXXONI với các thuốc khác

Bảng dưới đây cung cấp danh sách các tương tác thuốc - thuốc có ý nghĩa lâm sàng đã được thành lập hoặc có thể có (với khoảng tin cậy 90% của tỷ số bình phương tối thiểu hình

003
ON
P
QC
PH
U.S
/CH

học trung bình (GLSM) thì không đổi "↔", tăng "↑" hoặc giảm "↓" với giá trị giới hạn đã xác định trước). Các tương tác thuốc - thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với ledipasvir/ sofosbuvir hoặc với ledipasvir và sofosbuvir dưới dạng các thuốc riêng lẻ, hoặc là các tương tác thuốc - thuốc được dự đoán là có thể xảy ra với ledipasvir/ sofosbuvir. Bảng này không bao gồm tất cả.

Những tương tác giữa MAXXONI với các thuốc khác:

Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Tỉ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI
THUỐC GIẢM TIẾT ACID		
		Độ hòa tan của ledipasvir giảm khi pH tăng lên. Các thuốc làm tăng pH dạ dày được dự kiến làm giảm nồng độ của ledipasvir.
<i>Các thuốc kháng acid</i>		
Ví dụ: Nhôm hoặc magie hydroxyd; calci cacbonat	Tương tác không được nghiên cứu Dự kiến: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (tăng pH dạ dày)	Khuyến cáo nên dùng thuốc kháng acid và MAXXONI cách nhau 4 giờ.
<i>Các thuốc kháng thụ thể H₂</i>		
Famotidin (40 mg liều đơn)/ ledipasvir (liều đơn 90 mg) ^f / sofosbuvir (400 mg liều đơn) ^{c,d}	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)	Các thuốc đối kháng thụ thể H ₂ có thể được dùng đồng thời với hoặc dùng lệch thời gian với MAXXONI ở mức liều không vượt quá mức liều tương đương với famotidin 40 mg x 2 lần/ ngày.
Famotidin phối hợp cùng với MAXXONI ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (tăng pH dạ dày)	
Famotidin (40 mg liều đơn)/ ledipasvir (liều đơn 90 mg) ^f / sofosbuvir (400 mg liều đơn) ^{c,d}	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)	
Famotidin được dùng trước MAXXONI ^d 12 giờ	GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (tăng pH dạ dày)	
<i>Các thuốc ức chế bơm proton</i>		
Omeprazol (20 mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (đơn liều 90 mg) ^f / sofosbuvir (400 mg liều đơn) ^c	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)	Liều dùng của các thuốc ức chế bơm proton tương đương với 20 mg omeprazol có thể được sử dụng đồng thời với MAXXONI. Không nên dùng các thuốc ức chế bơm proton trước khi dùng MAXXONI.
Omeprazol phối hợp cùng với MAXXONI Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (tăng pH dạ dày)	

Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Tỉ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI
THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP		
Amiodaron	Tương tác chưa được nghiên cứu.	Chỉ dùng amiodaron khi không có thuốc thay thế khác. Khuyến cáo giám sát chặt chẽ nếu amiodaron được dùng cùng với MAXXONI.
Digoxin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (ức chế P-gp)	Sử dụng đồng thời MAXXONI với digoxin có thể làm tăng nồng độ digoxin. Cần thận trọng và theo dõi nồng độ điều trị của digoxin khi phối hợp với MAXXONI.
THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU		
Dabigatran etexilat	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (ức chế P-gp)	Theo dõi lâm sàng, tìm kiếm các dấu hiệu chảy máu và thiếu máu, được khuyến cáo khi dùng đồng thời dabigatran etexilat với MAXXONI. Xét nghiệm đông máu giúp xác định những bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu do tăng tiếp xúc dabigatran.
Các thuốc đối kháng vitamin K	Tương tác chưa được nghiên cứu.	Nên theo dõi chặt giá trị INR đối với tất cả các thuốc kháng vitamin K. Điều này là do thay đổi chức năng gan trong thời gian điều trị với MAXXONI.
THUỐC CHỐNG CO GIẬT		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự đoán: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng P-gp)	MAXXONI bị chống chỉ định với carbamazepin, phenobarbital và phenytoin, các thuốc gây cảm ứng mạnh P-gp ở đường ruột.
Oxcarbazepin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự đoán: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng P-gp)	Dùng đồng thời MAXXONI với oxcarbazepin dự kiến làm giảm nồng độ của ledipasvir và sofosbuvir, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của MAXXONI. Do đó, không nên dùng phối hợp này.
THUỐC KHÁNG LAO		
Rifampicin (600 mg x 1 lần/ ngày)/	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: Rifampicin	MAXXONI bị chống chỉ định với rifampicin, thuốc gây

10960
TY
HÂN
PHẨM
RICO
A
T.Đ

Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Ti lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI	Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Ti lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI
ledipasvir (liều đơn 90 mg) ^d	↔ C _{max} ; ↔ AUC; ↔ C _{min} <i>Quan sát được:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (cảm ứng P-gp)	cảm ứng mạnh P-gp ở đường ruột.	THUỐC KHÁNG HIV: ỨC CHẾ ENZYM SAO CHÉP NGƯỢC		
Rifampicin (600 mg x 1 lần/ ngày)/ sofosbuvir (liều đơn 400 mg) ^d	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ; ↔ AUC; ↔ C _{min} <i>Quan sát được:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (cảm ứng P-gp)		Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ ngày)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ ngày) ^e / sofosbuvir (400 mg 1 lần/ ngày) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat
Rifabutin Rifapentin	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Dự đoán:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng P-gp)	MAXXONI bị chống chỉ định với rifabutin thuốc gây cảm ứng mạnh P-gp ở đường ruột. Dùng đồng thời MAXXONI với rifapentin được dự đoán làm giảm nồng độ của ledipasvir và sofosbuvir, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của MAXXONI. Do đó, không nên dùng phối hợp này.	Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ ngày)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ ngày) ^e / sofosbuvir (400 mg 1 lần/ ngày) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C _{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C _{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C _{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C _{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir disoproxil fumarat.
THUỐC AN THẦN/ THUỐC NGỦ					
Midazolam (liều đơn 2,5 mg)/ ledipasvir (liều đơn 90 mg) Ledipasvir (90 mg, 1 lần/ ngày)	<i>Quan sát được:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Ức chế CYP3A) Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Ức chế CYP3A) <i>Dự đoán:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc midazolam			
THUỐC KHÁNG HCV					
Simeprevir (150 mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (30 mg x 1 lần/ ngày) Simeprevir ^h	Simeprevir ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07) Simeprevir ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	Nồng độ của ledipasvir, sofosbuvir và simeprevir tăng lên khi dùng simeprevir phối hợp với MAXXONI. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.	Abacavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (90 mg 1 lần/ ngày) ^e / sofosbuvir (400 mg 1 lần/ ngày) ^{c, d}	Abacavir ↔ C _{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C _{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C _{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C _{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C _{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc abacavir/ lamivudin.

Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Ti lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI	Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Ti lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI
THUỐC KHÁNG HIV: ỨC CHẾ PROTEASE HIV				↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Atazanavir được tăng cường ritonavir (300 mg/ 100 mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ ngày) ^c / sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↔ C _{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C _{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C _{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc atazanavir (được tăng cường ritonavir). Khi dùng đồng thời tenofovir/ emtricitabin + atazanavir/ ritonavir, vui lòng xem bên dưới.	Darunavir được tăng cường bởi ritonavir (800 mg/ 100 mg x 1 lần/ ngày) + emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat (200 mg / 300mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (90mg x 1 lần/ ngày) ^c / sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^{c, d} Dùng đồng thời ^f	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C _{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C _{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với atazanavir/ ritonavir, MAXXONI làm tăng nồng độ tenofovir. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi có mặt MAXXONI và thuốc tăng cường được động học (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định. Nên thận trọng khi dùng phối hợp và thường xuyên theo dõi thận, nếu không có phương pháp thay thế.
Atazanavir được tăng cường ritonavir (300mg/ 100mg x 1 lần/ ngày) + emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat (200mg/ 300mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (90mg x 1 lần/ ngày) ^c / sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^{c, d} Khi dùng đồng thời ^f	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↔ C _{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C _{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C _{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C _{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C _{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C _{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C _{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C _{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C _{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với atazanavir/ ritonavir, MAXXONI làm tăng nồng độ tenofovir. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi có mặt MAXXONI và thuốc tăng cường được động học (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định. Nên thận trọng khi dùng phối hợp và thường xuyên theo dõi thận, nếu không có phương pháp thay thế. Nồng độ atazanavir cũng tăng lên, với nguy cơ tăng nồng độ bilirubin/ chứng vàng da. Nguy cơ đó thậm chí còn cao hơn nếu ribavirin được sử dụng để điều trị HCV.	Lopinavir được tăng cường bởi ritonavir + emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với lopinavir/ ritonavir, MAXXONI làm tăng nồng độ tenofovir. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi có mặt MAXXONI và thuốc tăng cường được động học (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định. Nên thận trọng khi dùng phối hợp và thường xuyên theo dõi thận, nếu không có phương pháp thay thế.
Darunavir được tăng cường ritonavir (800 mg/ 100 mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ ngày) ^d	Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc darunavir (được tăng cường bởi ritonavir). Việc sự kết hợp của tenofovir/ emtricitabin + darunavir/ ritonavir, vui lòng xem bên dưới.	Tipranavir được tăng cường bởi ritonavir	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Dùng đồng thời MAXXONI với tipranavir (tăng cường bởi ritonavir) dự kiến sẽ làm giảm nồng độ của ledipasvir, dẫn đến hiệu quả điều trị giảm của MAXXONI. Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo.
Darunavir được tăng cường bởi ritonavir (800 mg/ 100 mg x 1 lần/ ngày)/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ ngày)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007				

Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Tỉ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI	Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Tỉ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI
THUỐC KHÁNG VIRUS HIV: ỨC CHẾ INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg x 2 lần/ ngày)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ ngày) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc raltegravir.			làm tăng đáng kể nồng độ rosuvastatin (AUC tăng gấp đôi) làm tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm cả globin cơ niệu kịch phát. Chống chỉ định dùng đồng thời MAXXONI với rosuvastatin.
Raltegravir (400 mg x 2 lần/ ngày)/ sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)		Pravastatin ^s	↑ Pravastatin	Dùng đồng thời MAXXONI với pravastatin có thể làm tăng đáng kể nồng độ pravastatin làm tăng nguy cơ bệnh cơ. Kiểm soát lâm sàng và sinh hóa được khuyến cáo cho những bệnh nhân này và có thể cần phải điều chỉnh liều.
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg x 1 lần/ ngày)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ ngày) ^e / sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^c	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Quan sát được:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Cobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Khi dùng đồng thời với elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat, thì MAXXONI được dự kiến làm tăng nồng độ của tenofovir. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi có mặt MAXXONI và thuốc tăng cường được đồng học (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định. Nên thận trọng khi dùng phối hợp và thường xuyên theo dõi thận, nếu không có phương pháp thay thế.	Các statin khác	<i>Dự kiến:</i> ↑ Statin	Tương tác với các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase là không thể loại trừ. Khi dùng chung với MAXXONI nên xem xét việc giảm liều của các statin và phải theo dõi cẩn thận các phản ứng phụ statin.
THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGHIỆN					
			Methadon	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↔ Ledipasvir	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc methadon khi dùng đồng thời với sofosbuvir và methadon.
			Methadon (Trị liệu duy trì methadon [30 - 130 mg/ ngày])/ sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^d	<i>R-methadon</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-methadon</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	
Dolutegravir	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần điều chỉnh liều.	THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH		
St. John's wort	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng P-gp)	MAXXONI bị chống chỉ định với St. John's wort, chất cảm ứng mạnh P-gp ở ruột.	Ciclosporin ^s	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc ciclosporin.
THUỐC ỨC CHẾ ENZYM HMG-COA REDUCTASE					
Rosuvastatin ^s	↑ Rosuvastatin (ức chế các chất vận chuyển OATP và BCRP)	Dùng đồng thời MAXXONI với rosuvastatin có thể	Ciclosporin (600 mg liều đơn)/ sofosbuvir	<i>Ciclosporin</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45)	

Nhóm thuốc điều trị	Ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc Tỉ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của AUC; C _{max} ; C _{min} ^{a,b}	Khuyến cáo khi dùng đồng thời với MAXXONI
(400 mg liều đơn) ^h	↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimus	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↔ Ledipasvir	Không cần điều chỉnh liều của MAXXONI hoặc tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg liều đơn)/ sofosbuvir (400 mg liều đơn) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
THUỐC TRÁNH THAI ĐƯỜNG UỐNG		
Norgestimat/ethinyl estradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyl estradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg x 1 lần/ngày) ^d	Norgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Ethinyl estradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Không cần điều chỉnh liều của các thuốc tránh thai đường uống.
Norgestimat/ethinyl estradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinyl estradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg x 1 lần/ ngày) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Ethinyl estradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Tỉ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) của dược động học khi dùng phối các thuốc nghiên cứu riêng lẻ hoặc kết hợp. Không ảnh hưởng = 1.00

b. Tất cả các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện trên người tình nguyện khoẻ mạnh.

c. Dùng như MAXXONI.

d. Thiếu các giới hạn tương tác dược động học 70%-143%.

e. Các thuốc này thuộc nhóm thuốc mà các tương tác tương tự có thể được dự đoán.

f. Dùng atazanavir/ ritonavir + emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat hoặc darunavir/ ritonavir + emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat với MAXXONI cách nhau 12 giờ thì có kết quả tương tự.

g. Nghiên cứu này được thực hiện với sự có mặt của hai thuốc chống virus tác động trực tiếp.

h. Giới hạn tương đương/ tương đương sinh học 80%-125%.

13. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Phụ nữ có khả năng mang thai và các biện pháp tránh thai ở nam và nữ:

Khi MAXXONI được dùng kết hợp với ribavirin phải hết sức cẩn thận để tránh mang thai ở những bệnh nhân nữ và bệnh nhân nữ của bệnh nhân nam. Tác dụng gây quái thai

và/hoặc chết thai đáng kể đã được chứng minh trong tất cả các loài động vật tiếp xúc với ribavirin. Phụ nữ có khả năng mang thai hay bạn tình nam giới của họ phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và trong một khoảng thời gian sau khi điều trị theo khuyến cáo trong hướng dẫn sử dụng của ribavirin. Tham khảo hướng dẫn sử dụng của ribavirin để biết thêm thông tin.

Phụ nữ có thai:

Dữ liệu về việc dùng ledipasvir, sofosbuvir hoặc phối hợp ledipasvir/ sofosbuvir ở phụ nữ mang thai hiện nay chưa có hoặc đang hạn chế (ít hơn 300 phụ nữ mang thai được nghiên cứu).

Nghiên cứu trên động vật không thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Không ảnh hưởng đến phát triển của thai nhi khi quan sát trên chuột và thỏ khi dùng ledipasvir hoặc sofosbuvir. Tuy nhiên, không thể ước tính đầy đủ các biên độ tiếp xúc đạt được khi dùng sofosbuvir ở chuột so với sự tiếp xúc ở người ở liều khuyến cáo lâm sàng.

Như một biện pháp phòng ngừa, tránh dùng MAXXONI trong suốt thời gian mang thai.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của MAXXONI đến khả năng sinh sản. Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại của ledipasvir hoặc sofosbuvir đến khả năng sinh sản.

14. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Hiện nay chưa rõ ledipasvir hoặc sofosbuvir và các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay là không.

Dữ liệu dược động học ở động vật cho thấy ledipasvir và các chất chuyển hóa của sofosbuvir có mặt trong trong sữa.

Không thể loại trừ nguy cơ có thể xảy ra cho trẻ sơ sinh. Do đó, không nên dùng MAXXONI khi cho con bú.

Nếu ribavirin được điều trị phối hợp với MAXXONI, thì các chống chỉ định về việc sử dụng ribavirin trong khi mang thai và cho con bú được áp dụng (xem thêm hướng dẫn sử dụng của ribavirin).

15. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

MAXXONI (khi sử dụng riêng lẻ hoặc phối hợp với ribavirin) không hoặc ảnh hưởng không đáng kể tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo rằng thuốc thường gây ra mệt mỏi hơn khi điều trị với ledipasvir/ sofosbuvir so với giả dược.

16. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Tóm tắt độ an toàn ở người lớn.

Đánh giá độ an toàn của ledipasvir/ sofosbuvir được dựa trên dữ liệu tổng hợp từ 3 nghiên cứu lâm sàng ở pha 3 (ION-3, ION-1 và ION-2) bao gồm 215, 539 và 326 bệnh nhân được dùng ledipasvir/ sofosbuvir trong 8, 12 và 24 tuần, tương ứng; Và 216, 328 và 328 bệnh nhân đã được điều trị kết hợp theo cách dùng phối hợp ribavirin/ sofosbuvir + ribavirin trong 8, 12 và 24 tuần. Những nghiên cứu này không bao gồm nhóm chứng không dùng ledipasvir/ sofosbuvir. Dữ liệu thêm bao gồm so sánh mù đôi về sự an toàn của ledipasvir/ sofosbuvir (12 tuần) và giả dược ở 155 bệnh nhân xơ gan.

Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị vĩnh viễn do các tác dụng phụ lần lượt là 0%, <1% và 1% đối với bệnh nhân dùng ledipasvir/ sofosbuvir trong 8, 12 và 24 tuần; và <1%, 0%, và 2% đối với bệnh nhân điều trị phối hợp ledipasvir/ sofosbuvir + ribavirin trong 8, 12 và 24 tuần.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, mệt mỏi và nhức đầu thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị với ledipasvir/ sofosbuvir so với giả dược. Khi nghiên cứu ledipasvir/ sofosbuvir dùng phối hợp với ribavirin, tác dụng phụ hay gặp nhất khi phối hợp ledipasvir/ sofosbuvir + ribavirin phù hợp với tóm tắt độ an toàn đã biết của ribavirin, không làm tăng tỷ lệ gặp hoặc mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi của thuốc.

Tác dụng phụ của MAXXONI:

Tác dụng phụ rất thường gặp, ADR $\geq 1/10$

- Hệ thần kinh: đau đầu.
- Toàn thân: mệt mỏi.

Tác dụng phụ thường gặp, $1/10 > ADR \geq 1/100$

- Da và mô dưới da: phát ban.

Không rõ tần suất

- Da và mô dưới da: phù mạch.

Bệnh nhân người lớn bị xơ gan mất bù và/ hoặc đang chờ ghép gan hoặc sau khi ghép gan:

Độ an toàn của ledipasvir/ sofosbuvir phối hợp với ribavirin trong 12 hoặc 24 tuần ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù và/ hoặc sau khi ghép gan đã được đánh giá trong một nghiên cứu mở nhãn (SOLAR-1). Không có tác dụng phụ mới nào được phát hiện ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù và/ hoặc những bệnh nhân sau khi ghép gan được điều trị ledipasvir/ sofosbuvir phối hợp với ribavirin. Mặc dù các tác dụng phụ, bao gồm các tác dụng phụ nghiêm trọng, xảy ra thường xuyên hơn trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu không bao gồm các bệnh nhân bị bệnh gan mất bù và/ hoặc bệnh nhân sau khi ghép gan, các tác dụng phụ quan sát được là những tác dụng phụ được dự đoán là di chứng lâm sàng của bệnh gan tiến triển và/ hoặc ghép gan hoặc phù hợp với tóm tắt độ an toàn đã biết của ribavirin.

Giảm hemoglobin xuống < 10 g/ dL và $< 8,5$ g/ dL trong thời gian điều trị đã xảy ra lần lượt ở 39% và 13% bệnh nhân bệnh nhân điều trị với ledipasvir/ sofosbuvir phối hợp với ribavirin. Ribavirin đã bị ngừng điều trị ở 15% bệnh nhân.

7% bệnh nhân ghép gan đã phải thay đổi thuốc ức chế miễn dịch.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của MAXXONI ở thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi dựa vào nghiên cứu lâm sàng mở, pha 2 (Study 1116) trên 100 bệnh nhi bị nhiễm HCV kiểu gen 1 đã được điều trị với ledipasvir/ sofosbuvir trong 12 tuần. Các phản ứng phụ quan sát giống với các phản ứng phụ trong nghiên cứu lâm sàng của ledipasvir/ sofosbuvir ở người lớn.

Mô tả một số tác dụng phụ chọn lọc:

Chứng rối loạn nhịp tim:

Các trường hợp bị nhịp tim chậm nghiêm trọng và phong bế tim đã được quan sát khi MAXXONI được sử dụng đồng thời với amiodaron và/ hoặc các thuốc làm chậm nhịp tim khác.

17. Quá liều và cách xử trí

Liều cao nhất của ledipasvir và sofosbuvir theo tài liệu là 120 mg x 2 lần/ ngày trong 10 ngày và liều đơn 1.200 mg, tương ứng. Trong những nghiên cứu trên các tình nguyện khỏe mạnh, không thấy có tác dụng phụ nào ở những liều này, và các tác dụng phụ tương tự về tỷ lệ gặp và mức độ nghiêm trọng với các tác dụng phụ đã được báo cáo trong nhóm giả dược. Những ảnh hưởng của liều lượng cao hơn liều chỉ định hiện nay là chưa biết.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều MAXXONI. Nếu xảy ra quá liều thì bệnh nhân phải được theo dõi bằng các triệu chứng ngộ độc. Điều trị quá liều MAXXONI bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung gồm giám sát các dấu hiệu sinh tồn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Thẩm tách máu không có hiệu quả đáng kể trong việc loại bỏ ledipasvir do ledipasvir liên kết mạnh với protein huyết tương. Thẩm phân máu có hiệu quả có thể loại bỏ các chất chuyển hóa lưu thông trong máu của sofosbuvir, GS-331.007 (tỷ lệ đào thải là 53%).

Cơ sở sản xuất và cơ sở phân phối

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Xã Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai
Điện thoại: 02513-566202 Fax: 02513-566203



TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

