

26/104

Lần đầu: 28 / 10 / 19

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/89

 Mtd. by / Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Simar,
Mylan Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

TM Trademark owned by Mylan



750XXXXX

TO BE CODED

NO VARNISH ZONE

[Handwritten signature]

artwork - 100%

← Unwinding Direction

Each film coated tablet contains: Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 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. Warning: Formulation Contains Lactose. Chaque comprimé pelliculé contient: Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 mg À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine. Posologie: Comme dirigé par votre médecin. NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRÉSCRITE. TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS. Indications, Mises en garde et Précautions: Lire la notice avant utilisation. Mises en garde: Ce médicament contient du lactose.	MyVelpa™ Rx Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets/ Comprimés Pelliculé 400 mg / 100 mg Mylan Mylan.com 28 Tablets/Comprimés	Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/89 Mtd. by: / Fab. par: Mylan Laboratories Limited F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinner, Mylan Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA ™ Trademark owned by Mylan B.No./Lot: Mtd./Fab.: Exp.: Varnish Free area for Variable Data Coding 750XXXXX
---	--	---

artwork - 150%

Each film coated tablet contains: Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 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. Warning: Formulation Contains Lactose. Chaque comprimé pelliculé contient: Sofosbuvir 400 mg Velpatasvir 100 mg À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine. Posologie: Comme dirigé par votre médecin. NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRÉSCRITE. TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS. Indications, Mises en garde et Précautions: Lire la notice avant utilisation. Mises en garde: Ce médicament contient du lactose.	MyVelpa™ Rx Sofosbuvir and Velpatasvir Film Coated Tablets/ Comprimés Pelliculé 400 mg / 100 mg Mylan Mylan.com 28 Tablets/Comprimés	Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/89 Mtd. by: / Fab. par: Mylan Laboratories Limited F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinner, Mylan Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA ™ Trademark owned by Mylan B.No./Lot: Mtd./Fab.: Exp.: Varnish Free area for Variable Data Coding 750XXXXX
---	--	---



Handwritten signature

NIN - 30 101 BS1
(10/4/19)

Rx

MyVelpa

(Viên nén bao phim Sofosbuvir/Velpatasvir 400 mg/100 mg)

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Sofosbuvir.....400 mg

Velpatasvir.....100 mg

Tá dược: Copovidone, lactose monohydrate, cellulose vi tinh thể (Ceolus UF-702), cellulose vi tinh thể (Avicel PH 112), croscarmellose natri, colloidal silicon dioxide, magnesi stearate, tá dược bao phim (màu xanh lá TC-510031).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim màu xanh lá cây, hình thuôn dài, hai mặt lõm, cạnh vát có chữ M một bên và SFV phía bên kia.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén velpatasvir/sofosbuvir được chỉ định để điều trị viêm gan virus C mạn tính ở người lớn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị với viên nén velpatasvir/sofosbuvir nên được khởi đầu và theo dõi bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị viêm gan virus C.

Liều lượng

Liều dùng khuyến cáo của viên velpatasvir/sofosbuvir là uống 1 viên/ngày, kèm hoặc không kèm thức ăn.

Bảng 1: Các điều trị và thời gian điều trị đối với tất cả kiểu gen của viêm gan virus C

Nhóm bệnh nhân ^a	Thời gian điều trị
Bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù	Uống velpatasvir/sofosbuvir trong 12 tuần Có thể kết hợp với ribavirin ở bệnh nhân xơ gan còn bù kiểu gen 3
Bệnh nhân xơ gan mất bù	Uống velpatasvir/sofosbuvir + Ribavirin trong 12 tuần

Handwritten signature

^a Bao gồm bệnh nhân đồng nhiễm HIV và bệnh nhân tái nhiễm virus viêm gan C sau khi ghép gan.

Khi sử dụng kết hợp với ribavirin, cần xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin để biết thêm thông tin chi tiết.

Liều khuyên dùng nếu sử dụng ribavirin chia thành 2 lần/ngày, và dùng cùng với thức ăn được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Hướng dẫn sử dụng ribavirin khi sử dụng phối hợp với velpatasvir/sofosbuvir ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

Bệnh nhân	Liều Ribavirin
Bệnh nhân xơ gan Child-Pugh-Turcotte (CPT) B trước khi ghép gan.	1000 mg/ ngày ở bệnh nhân nặng <75 kg và 1200 mg/ ngày ở bệnh nhân nặng ≥ 75 kg.
Bệnh nhân xơ gan CPT C trước khi ghép gan. Bệnh nhân chỉ số CPT B hoặc C sau khi ghép gan.	Liều khởi đầu 600mg và điều chỉnh lên đến tối đa 1000/1200 mg (1000mg với bệnh nhân nặng <75 kg và 1200 mg ở bệnh nhân nặng ≥ 75 kg) nếu bệnh nhân có thể dung nạp tốt. Cần giảm liều cho bệnh nhân không dung nạp dựa trên nồng độ haemoglobin.

Nếu sử dụng ribavirin ở bệnh nhân xơ gan còn bù kiểu gen 3 (trước hoặc sau ghép gan), liều khuyến cáo là 1000 mg/1200 mg (1000 mg ở bệnh nhân nặng < 75 kg và 1200 mg ở bệnh nhân nặng ≥ 75 kg).

Nếu cần thay đổi liều ribavirin, tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có chứa ribavirin.

Nếu có nôn mửa xảy ra trong vòng 3 giờ sau khi sử dụng thuốc, bệnh nhân cần được hướng dẫn để uống thêm một viên velpatasvir/sofosbuvir. Nếu nôn mửa xảy ra 3 giờ sau khi dùng thuốc, không cần sử dụng thêm thuốc.

Nếu quên dùng thuốc velpatasvir/sofosbuvir trong vòng 18 giờ kể từ thời gian uống thuốc thông thường, bệnh nhân cần được uống bù sớm nhất có thể và tiếp tục uống liều tiếp theo như bình thường. Nếu đã quá 18 giờ không nên uống bù và đợi đến thời gian để uống liều tiếp theo. Khuyến cáo bệnh nhân không uống gấp đôi liều để bù thuốc.

Điều trị bệnh nhân đã thất bại điều trị phác đồ có chứa NS5A

Có thể xem xét sử dụng velpatasvir/sofosbuvir kết hợp ribavirin trong 24 tuần.

Người lớn tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người lớn tuổi.

Bệnh nhân suy chức năng thận

Với các bệnh nhân suy chức năng thận mức độ nhẹ và trung bình không cần điều chỉnh liều velpatasvir/sofosbuvir. Chưa có nghiên cứu xem xét tính an toàn và hiệu quả của velpatasvir/sofosbuvir ở bệnh nhân suy thận mức độ nặng [eGFR] < 30 mL/phút/1.73 m²) hoặc bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần điều trị thẩm phân tách máu.

Bệnh nhân suy chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều velpatasvir/sofosbuvir ở các bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ, trung bình hoặc nặng (Chỉ số CPT A, B hoặc C). Tính an toàn và hiệu quả của velpatasvir/sofosbuvir đã được đánh giá ở bệnh nhân xơ gan với chỉ số CPT B nhưng chưa được đánh giá trên bệnh nhân xơ gan chỉ số CPT C.

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của velpatasvir/sofosbuvir ở trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu ở nhóm tuổi này.

Cách dùng

Đường dùng: Đường uống.

Bệnh nhân uống thuốc nguyên viên kèm theo hoặc không kèm theo thức ăn. Vì thuốc có vị đắng nên không nên nhai hoặc nghiền nát thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất chính hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Với các bệnh nhân đang sử dụng thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein và các thuốc gây cảm ứng CYP

Khi sử dụng đồng thời với các thuốc có gây cảm ứng P-glycoprotein hoặc cytochrome P450 (CYP) (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenobarbital và phenytoin) có thể làm giảm nồng độ huyết tương của sofosbuvir và velpatasvir và dẫn đến giảm hiệu quả của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không sử dụng đồng thời viên nén velpatasvir/sofosbuvir với các dược phẩm khác có chứa sofosbuvir.

Chậm nhịp tim và block tim nặng

Đã quan sát thấy một số trường hợp chậm nhịp tim hoặc block tim nghiêm trọng khi sử dụng sofosbuvir kết hợp với thuốc kháng virus trực tiếp khác (DAA) hoặc khi sử dụng cùng với amiodaron và các thuốc làm chậm nhịp tim khác. Cơ chế hoạt động này vẫn chưa được thiết lập.

Dữ liệu về việc sử dụng đồng thời với amiodaron qua các nghiên cứu phát triển lâm sàng của sofosbuvir với các thuốc kháng virus trực tiếp khác (DAAs) còn hạn chế. Tuy nhiên do tính nghiêm trọng của phản ứng này và có thể gây tử vong, nên tránh sử dụng amiodaron ở các bệnh nhân đang điều trị bằng viên nén velpatasvir/sofosbuvir, trừ trường hợp bệnh không dung nạp hoặc bị chống chỉ định với các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim khác.

Trong trường hợp bệnh nhân bắt buộc phải sử dụng amiodaron, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận khi bắt đầu sử dụng velpatasvir/sofosbuvir. Bệnh nhân có nguy cơ chậm nhịp tim cao cần được theo dõi liên tục ở cơ sở y tế trong 48 giờ.

Do amiodaron có thời gian bán thải dài, cần theo dõi bệnh nhân đã ngưng điều trị amiodaron trong vài tháng và khi bắt đầu sử dụng velpatasvir/sofosbuvir.

Tất cả bệnh nhân sử dụng thuốc velpatasvir/sofosbuvir kết hợp với amiodaron và/ hoặc các thuốc khác có thể làm chậm nhịp tim cần được cảnh báo về các triệu chứng chậm nhịp tim, block tim và cần được hỗ trợ y tế khẩn cấp khi phát hiện các tình trạng này.

Bệnh nhân đã thất bại với phác đồ điều trị có chứa NS5A

Không có dữ liệu lâm sàng chứng minh hiệu quả của velpatasvir/sofosbuvir trong việc điều trị các bệnh nhân đã thất bại với phác đồ điều trị có chứa thuốc ức chế NS5A khác. Tuy nhiên, dựa trên kiến thức về các biến thể siêu vi NS5A quan sát thấy ở các bệnh nhân đã điều trị thất bại với các phác đồ có chứa chất ức chế NS5A khác, và dựa trên kết quả điều trị của velpatasvir/sofosbuvir ở bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu ASTRAL mà chưa dùng qua chất ức chế NS5A có các biến thể siêu vi NS5A ở mức cơ sở, có thể xem xét phác đồ điều trị với velpatasvir/sofosbuvir phối hợp với ribavirin trong 24 tuần ở các bệnh nhân đã thất bại với phác đồ điều trị có chứa chất ức chế NS5A với nguy cơ tiếp diễn lâm sàng cao và không có phác đồ điều trị khác thay thế.

Suy thận

Với các bệnh nhân suy chức năng thận mức độ nhẹ và trung bình không cần điều chỉnh liều velpatasvir/sofosbuvir. Chưa có nghiên cứu đánh giá tính hiệu quả và an toàn của velpatasvir/sofosbuvir ở bệnh nhân suy thận mức độ nặng [eGFR] < 30 mL/phút/1.73 m²) hoặc bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần thẩm phân tách máu. Khi sử dụng velpatasvir/sofosbuvir kết hợp với ribavirin, vui lòng tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có chứa ribavirin để có chỉ định cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút.

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc gây cảm ứng P-gp và CYP trung bình

Các thuốc có chứa P-glycoprotein hoặc làm tăng hoạt động cytochrome P450 (CYP) (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenobarbital và phenytoin) khi sử dụng chung có thể làm giảm nồng độ huyết tương của sofosbuvir và velpatasvir và làm giảm hiệu quả của thuốc. Vì thế không nên sử dụng chung sofosbuvir/velpatasvir với các thuốc trên.

Sử dụng kết hợp với các phác đồ điều trị HIV

Sofosbuvir/velpatasvir có thể làm tăng tác dụng của tenofovir, đặc biệt khi sử dụng với phác đồ điều trị HIV có tenofovir disoproxil fumarate và thuốc kích thích được động (ritonavir hoặc cobicistat). Tính an toàn của tenofovir disoproxil fumarate khi sử dụng chung với các thuốc trên chưa được xác định. Cần cân nhắc các rủi ro và lợi ích của việc dùng sofosbuvir/velpatasvir chung với liệu thuốc kết hợp có chứa elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc liệu thuốc tenofovir disoproxil fumarate kết hợp với chất ức chế protease (v.d. atazanavir hoặc darunavir), đặc biệt ở các bệnh nhân có rủi ro suy chức năng thận cao. Các bệnh nhân sử dụng sofosbuvir/velpatasvir chung với các thuốc có elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc tenofovir disoproxil fumarate kết hợp thuốc ức chế protease cần được quan sát để nhận biết các phản ứng phụ của tenofovir. Tham khảo thêm tóm tắt chỉ tiết sản phẩm của tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate để biết thêm chi tiết quan sát chức năng thận.

Các bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HBV (viêm gan siêu vi B)

Các trường hợp tái hoạt động của virus viêm gan B (HBV), một số gây tử vong, đã được báo cáo trong hoặc sau khi điều trị bằng các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp. Sàng lọc HBV nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị. Bệnh nhân đồng nhiễm HBV/HCV có nguy cơ tái hoạt động HBV, do đó cần được theo dõi và quản lý theo hướng dẫn lâm sàng hiện tại.

Bệnh nhân xơ gan chỉ số CPT C

Hiệu quả và tính an toàn của sofosbuvir/velpatasvir chưa được thử nghiệm trên bệnh nhân xơ gan chỉ số CPT C.

Bệnh nhân cấy ghép gan

Hiệu quả và tính an toàn của sofosbuvir/velpatasvir trong việc điều trị nhiễm viêm gan siêu vi C ở bệnh nhân đã cấy ghép gan. Việc điều trị bằng liệu được chỉ định cần được thông qua bởi bác sĩ điều trị sau khi xem xét các rủi ro và lợi ích trong việc này.

Các thành phần tá dược

Thuốc sofosbuvir/velpatasvir có chứa lactose monohydrate. Những bệnh nhân có rối loạn di truyền không dung nạp galatose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thụ glucose-galatose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng sofosbuvir, velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir (tổng cộng dưới 300 trường hợp) trên phụ nữ mang thai.

Sofosbuvir

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trực tiếp hoặc gián tiếp.

Các nghiên cứu xác định được liều ở chuột tương đương với liều dùng điều trị ở người.

Velpatasvir

Các nghiên cứu ở động vật cho thấy thuốc có liên quan đến giảm khả năng sinh sản. Vì thế nên đề phòng rủi ro này và không sử dụng sofosbuvir/velpatasvir ở phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa xác định được sofosbuvir và các chất chuyển hóa của sofosbuvir hoặc velpatasvir có được tiết ra theo sữa mẹ hay không.

Các số liệu được động ở động vật cho thấy velpatasvir và các chất chuyển hóa của sofosbuvir được tiết ra theo sữa mẹ.

Vì thế không thể loại bỏ rủi ro đến trẻ sơ sinh. Phụ nữ cho con bú không nên sử dụng sofosbuvir/velpatasvir.

Khả năng sinh sản

Hiện tại không có số liệu về ảnh hưởng của sofosbuvir/velpatasvir trên khả năng sinh sản của người. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy thuốc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Nếu sử dụng ribavirin kết hợp sofosbuvir/ velpatasvir để điều trị, tham khảo thêm phần tóm tắt chỉ tiết sản phẩm của ribavirin về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ mang thai và cho con bú của thuốc.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Sofosbuvir/velpatasvir không hoặc gây ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Vì thuốc sofosbuvir/velpatasvir có sofosbuvir và velpatasvir, những thuốc có tương tác với từng thành phần riêng biệt cũng có thể có tương tác với viên nén sofosbuvir/velpatasvir.

Khả năng viên nén sofosbuvir/velpatasvir ảnh hưởng đến các thuốc điều trị khác.

Velpatasvir là chất ức chế các thành phần như tác nhân vận chuyển thuốc P-gp, protein chống ung thư vú (BCRP), polypeptide vận chuyển anion (OATP) 1B1 và 1B3. Nếu dùng chung sofosbuvir/velpatasvir với các thuốc có thành phần là cơ chất của các tác nhân này có thể làm tăng tác động của các thuốc. Bảng 3 liệt kê các thuốc tương tác cơ chất của P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), và OATP (pravastatin).

Các dược phẩm khác có thể tương tác với sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir và velpatasvir là cơ chất của protein vận chuyển P-gp và BCRP. Velpatasvir cũng là cơ chất của OATP1B. Trong *in vitro*, velpatasvir được chuyển hóa một phần bởi CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4. Các dược phẩm tăng mạnh hoạt động của P-gp hoặc CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 (ví dụ như rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin) có thể làm giảm nồng độ huyết tương của sofosbuvir hoặc velpatasvir và làm giảm hiệu quả của sofosbuvir/velpatasvir. Vì thế việc sử dụng chung sofosbuvir/velpatasvir với các thuốc trên bị chống chỉ định. Các thuốc làm tăng vừa hoạt động của P-gp hoặc CYP (ví dụ như oxcarbazepine, modafinil or efavirenz) có thể làm giảm nồng độ huyết tương của sofosbuvir hoặc velpatasvir làm giảm hiệu quả của thuốc. Không sử dụng chung các thuốc trên với sofosbuvir/velpatasvir. Sử dụng các thuốc ức chế P-gp hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ huyết tương của sofosbuvir hoặc velpatasvir. Các thuốc ức chế OATP, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ huyết tương của velpatasvir. Những tương tác trên P-gp, BCRP, OATP, CYP450 này được dự đoán không gây ảnh hưởng lâm sàng đáng kể; có thể sử dụng sofosbuvir/velpatasvir với thuốc ức chế P-gp, BCRP, OATP và CYP.

Bệnh nhân được điều trị bằng chất đối kháng vitamin K

Vì chức năng gan có thể thay đổi trong quá trình điều trị bằng sofosbuvir/velpatasvir, nên theo dõi chặt chẽ các giá trị chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR).

Tương tác giữa sofosbuvir/velpatasvir với các thuốc khác

Bảng 3 liệt kê các tương tác thuốc quan trọng được biết hoặc có thể xảy ra (khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ thay đổi trung bình nằm trong “↔”, trên “↑”, hay dưới “↓” mức độ tương tác không quan trọng). Các tương tác được liệt kê dựa theo các nghiên cứu với sofosbuvir/velpatasvir hoặc riêng lẻ velpatasvir hoặc sofosbuvir, hoặc được dự đoán có thể xảy ra với sofosbuvir/velpatasvir. Bảng này không bao gồm tất cả phản ứng có thể xảy ra.

Bảng 3 : Tương tác giữa sofosbuvir/velpatasvir và các thuốc khác

Được phẩm xếp theo nhóm/ cơ chế tương tác	Ảnh hưởng đến các chỉ số của thuốc. Tỷ lệ thay đổi (khoảng tin cậy 90%) ^{a,b}				Hướng dẫn sử dụng chung với sofosbuvir/velpatasvir
	Active	C _{max}	AUC	C _{min}	
CÁC THUỐC GIẢM ACID					
					Độ hòa tan của velpatasvir giảm nếu pH tăng. Các thuốc làm tăng pH trong bao tử có thể làm giảm nồng độ của velpatasvir.
Thuốc kháng acid					
Ví dụ như nhôm hoặc magnesi hydroxide; calcium carbonate (tăng pH bao tử)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Có thể ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Nên sử dụng thuốc giảm acid và sofosbuvir/velpatasvir cách nhau ít nhất 4 giờ.
Thuốc ức chế thụ thể H2					
Famotidine (liều 40 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/velpatasvir (liều 400/100 mg) ^c Famotidine dùng chung với sofosbuvir/velpatasvir ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (Tăng pH bao tử)	Sofosbuvir Velpatasvir	↔ ↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↔ ↓ 0.81 (0.71, 0.91)		Có thể uống chung thuốc ức chế thụ thể H2 với sofosbuvir/velpatasvir ở liều tương đương không cao hơn famotidine 40mg 2 lần/ngày.

Famotidine (liều 40 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày)^c Famotidine sử dụng 12 trước khi uống sofosbuvir/velpatasvir^d (tăng pH bao tử)	Sofosbuvir Velpatasvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87) ↔	↓ 0.80 (0.73, 0.88) ↔		
Thuốc ức chế bơm proton (PPI)					
Omeprazole (20 mg 1 lần/ ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày khi nhịn ăn)^c Omeprazole sử dụng cùng lúc với sofosbuvir/velpatasvir^d Lansoprazole^e Rabeprazole^e Pantoprazole^e Esomeprazole^e (tăng pH bao tử)	Sofosbuvir Velpatasvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78) ↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83) ↓ 0.64 (0.52, 0.79)		Không nên sử dụng chung với thuốc ức chế bơm proton. Nếu bắt buộc phải sử dụng PPI chỉ uống liều tương đương omeprazole 20mg và uống 4 giờ sau khi đã dùng sofosbuvir/velpatasvir với thức ăn
Omeprazole (20 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày khi no)^c Omeprazole sử dụng 4	Sofosbuvir Velpatasvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92) ↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↔ ↓ 0.74 (0.63, 0.86)		

Handwritten signature

giờ sofosbuvir/velpatasvir ^d					
(tăng pH bao tử)					
THUỐC ĐIỀU TRỊ LOẠN NHỊP TIM					
Amiodarone	Chưa thử nghiệm tương tác. Chưa xác định ảnh hưởng đến nồng độ của amiodarone, velpatasvir, và sofosbuvir.			Chỉ sử dụng nếu không có thuốc khác thay thế. Cần quan sát bệnh nhân cẩn thận nếu sử dụng chung với sofosbuvir/velpatasvir	
Digoxin	Chỉ được thử nghiệm với velpatasvir. <i>Dự đoán:</i> ↔ Sofosbuvir			Sofosbuvir/ velpatasvir có thể làm tăng nồng độ của digoxin. Nếu sử dụng digoxin chung với sofosbuvir/velpatasvir cần cảnh báo bệnh nhân và quan sát nồng độ của digoxin chặt chẽ	
Digoxin (0.25 mg 1 lần/ngày) ^f / velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày)	Ảnh hưởng đến velpatasvir chưa được xác định <i>Dự đoán:</i> ↔ Velpatasvir				
(Ức chế P-gp)	<i>Kết quả:</i> Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		
THUỐC CHỐNG ĐÔNG					
Dabigatran etexilate (Ức chế P-gp)	Tương tác chưa được thử nghiệm. <i>Dự đoán:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir			Cần quan sát chặt chẽ các dấu hiệu xuất huyết và thiếu máu ở bệnh nhân sử dụng dabigatran etexilate. Thực hiện thử nghiệm chức năng đông máu để xác định bệnh nhân có rủi ro xuất huyết cao.	
Các chất đối kháng Vitamin K	Tương tác chưa được nghiên cứu			Cần theo dõi chặt chẽ chỉ số INR với tất cả các chất đối kháng vitamin K. Điều này là do sự thay đổi chức năng gan trong quá trình	

MA

		điều trị với sofosbuvir/velpatasvir.		
THUỐC CHỐNG CO GIẬT				
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Cảm ứng P-gp và CYPs)	Tương tác chưa được thử nghiệm. Dự đoán: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Sofosbuvir/velpatasvir bị chống chỉ định với carbamazepine, phenobarbital phenytoin, và các thuốc cảm ứng mạnh P-gp và CYP khác.		
Oxcarbazepine (Cảm ứng của P-gp và CYP)	Tương tác chưa được thử nghiệm. Dự đoán: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Vì việc sử dụng chung sofosbuvir/velpatasvir và oxcarbazepine có thể làm giảm nồng độ huyết tương của sofosbuvir và velpatasvir và làm giảm hiệu quả điều trị của sofosbuvir/velpatasvir. Không nên sử dụng chung các thuốc này.		
THUỐC ĐIỀU TRỊ NẤM				
Ketoconazole	Tương tác chưa được thử nghiệm Dự đoán: ↔ Sofosbuvir	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir và ketoconazole.		
Ketoconazole (200 mg 2 lần/ngày)/ velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày) ^d (Cảm ứng P-gp và CYPs) Itraconazole Voriconazole Posaconazole Isavuconazole	Ảnh hưởng đến Ketoconazole chưa được thử nghiệm. Dự đoán: ↔ Ketoconazole			
Kết quả: Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)		↑ 1.7 (1.4, 2.2)	↑ 1.3 (1.0, 1.6)

MA

THUỐC ĐIỀU TRỊ MYCOBACTERIUM				
Rifampicin (600 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ngày) ^d (Cảm ứng P-gp và CYPs)	Rifampicin (600 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ ngày) ^d (Ức chế P-gp và CYPs)		Rifampicin (600 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ngày) ^d (tăng hoạt động của P-gp và CYPs)	
	Kết quả: Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)		
Rifampicin (600 mg 1 lần/ngày)/ velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày) (Cảm ứng P-gp và CYPs)	Ảnh hưởng trên rifampicin chưa được thử nghiệm. Dự đoán: ↔ Rifampicin			
	Kết quả: Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)	
Rifabutin Rifapentine (Cảm ứng P-gp và CYPs)	Tương tác chưa được thử nghiệm. Dự đoán: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			Sofosbuvir/velpatasvir bị chống chỉ định với các thuốc tăng hoạt động P-gp và CYP như rifabutin. Vì việc sử dụng chung sofosbuvir/velpatasvir và rifapentine có thể làm giảm nồng độ huyết tương của sofosbuvir và velpatasvir và làm giảm hiệu quả điều trị của sofosbuvir/velpatasvir. Không nên sử dụng chung các thuốc trên.
CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV: THUỐC ỨC CHẾ MEN SAO CHÉP NGƯỢC				
Tenofovir disoproxil fumarate	Sofosbuvir/velpatasvir được cho thấy có thể làm tăng mức độ ảnh hưởng của tenofovir (do ức chế P-gp). Mức độ ảnh hưởng (AUC và C _{max}) của tenofovir tăng khoảng 40-80% ở những bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị HIV có sofosbuvir/velpatasvir và tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. Những bệnh nhân sử dụng chung tenofovir disoproxil fumarate và sofosbuvir/velpatasvir cần được quan sát cẩn thận các dấu hiệu tăng ảnh hưởng của tenofovir. Tham khảo thêm phần tóm tắt chi tiết sản phẩm của các sản phẩm có tenofovir disoproxil fumarate để biết chi tiết cách quan sát chức năng thận.			

Handwritten signature

Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/ 200/ 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Việc sử dụng chung sofosbuvir/velpatasvir và efavirenz/emtricitabine/te nofovir disoproxil fumarate có thể làm giảm nồng độ huyết tương của velpatasvir. Không nên sử dụng sofosbuvir/velpatasvir với các phác đồ có efavirenz.
	Sofosbuvir	↑ 1.2 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/ rilpiviri ne / tenofovir disoproxil fumarate (200/ 25/ 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir/velpatasvir hoặc emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV: ỨC CHẾ PROTEASE CỦA HIV					
Atazanavir kết hợp ritonavir (300/ 100 mg 1 lần/ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir, atazanavir (kết hợp ritonavir) hoặc emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔		↑ 1.3 (1.5, 1.4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.4, 1.7)	↑ 2.4 (2.2, 2.6)	↑ 4.0 (3.6, 4.5)	
Darunavir kết hợp ritonavir (800 / 100 mg 1 lần/ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir tablet, darunavir (kết hợp ritonavir) hoặc emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir kết hợp	Lopinavir	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều

Handwritten signature

ritonavir (4x200 mg/ 50 mg 1 lần/ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/ 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Ritonavir	↔	↔	↔	sofosbuvir/velpatasvir tablet, lopinavir (kết hợp ritonavir) hoặc emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↓ 0.59 (0.49, 0.71)	↓ 0.7 (0.6, 0.8)		
	Velpatasvir	↓ 0.70 (0.59, 0.83)	↔	↑ 1.6 (1.4, 1.9)	
THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV: THUỐC ỨC CHẾ INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg 2 lần/ngày) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 / 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir raltegravir hoặc emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/ 150/ 200/ 10 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir hoặc elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150/ 150/ 200/ 300 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir tablet hoặc elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Cobicistat	↔	↑ 1.2 (1.2, 1.3)	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2,	

MAE

				1.5)	
Dolutegravir (50 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/ 100 mg 1 lần/ngày)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir hoặc dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
THÀNH PHẦN THẢO DƯỢC					
St. John's wort (Cảm ứng P-gp và CYP)	Tương tác chưa được thử nghiệm. Dự đoán: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			Sofosbuvir/velpatasvir bị chống chỉ định với St. John's wort vì thuốc có thể tăng mạnh hoạt động của P-gp và CYP.	
CÁC THUỐC ỨC CHẾ HMG-CoA REDUCTASE					
Rosuvastatin	Chỉ thử nghiệm tương tác với velpatasvir Dự đoán: ↔ Sofosbuvir			Sử dụng sofosbuvir/velpatasvir chung với rosuvastatin có thể làm tăng nồng độ của rosuvastatin và dẫn đến rủi ro tổn thương cơ, đặc biệt có thể gây tiêu cơ vân.	
Rosuvastatin (10 mg 1 lần/ngày)/ velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày) ^d (Ức chế OATP1B và BCRP)	Kết quả: Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)			Tuy nhiên, liều tương đương rosuvastatin không quá 10mg có thể sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir.
	Chưa thử nghiệm ảnh hưởng trên Velpatasvir Dự đoán: ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	Chỉ thử nghiệm tương tác với velpatasvir Dự đoán: ↔ Sofosbuvir			Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir hoặc pravastatin.	
Pravastatin (40 mg 1 lần/ngày)/ velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày) ^d (Ức chế OATP1B)	Kết quả: Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Chưa thử nghiệm ảnh hưởng trên velpatasvir Dự đoán: ↔ Velpatasvir				

MA

Các statin khác	Dự đoán: ↑ Statins			Không thể loại bỏ tương tác với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác. Nếu sử dụng các thuốc này chung với sofosbuvir/velpatasvir cần phải quan sát các phản ứng phụ và thay đổi liều nếu cần thiết.	
THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGỦ					
Methadone (Methadone điều trị duy trì [30 to 130 mg daily])/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ngày) ^d	R-methadone	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều methadone hoặc sofosbuvir/velpatasvir.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	Chỉ thử nghiệm tương tác với sofosbuvir. Dự đoán: ↔ Velpatasvir				
CÁC THUỐC ỨC CHẾ HỆ MIỄN DỊCH					
Ciclosporin (600 mg 1 lần/ngày)/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ngày) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir hoặc ciclosporin.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg 1 lần/ngày) ^f / velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg 1 lần/ngày) ^f / sofosbuvir (400 mg 1 lần/ngày) ^d	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		Không cần thay đổi liều sofosbuvir/velpatasvir hoặc tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		

NAS

Tacrolimus	Ảnh hưởng velpatasvir chưa được thử nghiệm. <i>Dự đoán:</i> ↔ Velpatasvir				
THUỐC NGỪA THAI					
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg 1 lần/ngày) ^d	Norelgestro min	↔	↔	↔	Không cần thay đổi liều thuốc ngừa thai.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg 1 lần/ngày) ^d	Norelgestro min	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

- Tỷ lệ thay đổi trung bình (và độ tin cậy 90%) của các chỉ số được động đơn độc hoặc so sánh với thuốc khác. Không thay đổi = 1.00.
- Tất cả các nghiên cứu tương tác được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh.
- Bệnh nhân sử dụng viên nén sofosbuvir/velpatasvir.
- Mức độ tương tác không đáng kể 70-143%.
- Các dược phẩm cùng nhóm với tương tác tương tự.
- Mức độ chấp nhận tương đương sinh học 80-125%.
- Mức độ tương tác được động không đáng kể 50-200%.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt sơ lược tính an toàn

Các đánh giá an toàn của sofosbuvir/velpatasvir hiện tại dựa trên các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3 với các bệnh nhân viêm gan siêu vi C loại kiểu gen 1,2,3,4,5,6 (có bù hoặc không bù) bao gồm tổng cộng 1,035 bệnh nhân sử dụng sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần.

Khoảng 0.2% bệnh nhân ngưng điều trị do phản ứng phụ và khoảng 3.2% bệnh nhân báo cáo có phản ứng phụ trong 12 tuần điều trị. Trong các nghiên cứu này, các phản ứng liên quan đến thuốc phổ biến nhất là nhức đầu, mệt mỏi và buồn nôn (tỷ lệ phát sinh $\geq 10\%$) ở bệnh nhân điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần. Những phản ứng này và các phản ứng khác tương

Handwritten signature

đương giữa nhóm bệnh nhân sử dụng sofosbuvir/velpatasvir và nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bệnh nhân xơ gan không bù

Sơ lược an toàn của sofosbuvir/velpatasvir được thực hiện trên một nghiên cứu mở nhãn ở bệnh nhân xơ gan chỉ số CPT B chia theo nhóm điều trị sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần (n=90), sofosbuvir/velpatasvir + RBV trong 12 tuần (n= 87) hoặc sofosbuvir/velpatasvir trong 24 tuần. Các phản ứng phụ được quan sát phù hợp với quá trình tiến triển của bệnh xơ gan không bù, hoặc phù hợp với độc tính của ribavirin ở các bệnh nhân điều trị kết hợp sofosbuvir/velpatasvir và ribavirin.

Trong số 87 bệnh nhân điều trị với sofosbuvir/velpatasvir kết hợp ribavirin, 23% bệnh nhân có chỉ số haemoglobin giảm dưới 10g/dL và 75 giảm dưới 8.5 g/dL. Khoảng 15% bệnh nhân ngưng điều trị sofosbuvir/velpatasvir + RBV do phản ứng bất lợi trong 12 tuần.

Mô tả một vài phản ứng bất lợi

Rối loạn nhịp tim

Trong các báo cáo, những trường hợp chậm nhịp tim nghiêm trọng xuất hiện ở bệnh nhân điều trị bằng sofosbuvir kết hợp với thuốc điều trị virus trực tiếp khác chung với amiodaron hoặc thuốc làm giảm nhịp tim khác.

Báo cáo các phản ứng bất lợi

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi sau khi thuốc được chấp thuận rất quan trọng vì việc này giúp đánh giá tính an toàn của thuốc. Tất cả nhân viên y tế cần phải báo cáo các phản ứng bất lợi của thuốc theo hệ thống báo cáo của địa phương.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều cao nhất của sofosbuvir và velpatasvir đã được sử dụng lần lượt là liều đơn 1200 mg và 500 mg. Trong nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh, chưa có tác dụng không mong muốn nào được quan sát thấy ở các mức liều nói trên, tác dụng không mong muốn có tần số và mức độ nghiêm trọng là tương tự với các tác dụng không mong muốn được quan sát ở bệnh nhân sử dụng giả dược. Hiện chưa rõ tác dụng của thuốc khi sử dụng liều cao.

Hiện chưa rõ thuốc giải độc đặc hiệu dùng cho trường hợp sử dụng quá liều sofosbuvir/velpatasvir. Nếu xảy ra quá liều, cần giải quyết độc tính cho bệnh nhân. Đối với điều trị quá liều của sofosbuvir/velpatasvir, bệnh nhân cần được hỗ trợ y tế chung bao gồm duy trì sự sống cũng như là theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thẩm phân tách máu có thể loại bỏ một cách hiệu quả chất chuyển hóa chính của sofosbuvir, GS-331007 với tỷ lệ là 53%. Thẩm phân tách máu dường như không có giá trị trong việc đào thải velpatasvir do velpatasvir có tỷ lệ gắn protein huyết tương cao.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm thuốc: Thuốc kháng virus trực tiếp

Cơ chế tác dụng

Sofosbuvir là chất ức chế nhiều kiểu gen của gen NS5B mã hóa RNA polymerase phụ thuộc RNA của HCV (polymerase cần thiết cho sự tái bản của virus). Sofosbuvir là tiền chất của nucleotid sau khi trải qua chuyển hóa nội bào sẽ hình thành dạng triphosphat tương tự uridin có

hoạt tính được lý (GS-461203), có thể tích hợp vào RNA của HCV bằng polymerase NS5B và đóng vai trò kết thúc chuỗi. Trong một thử nghiệm hóa sinh, GS-461203 ức chế hoạt tính polymerase của NS5B tái tổ hợp từ các kiểu gen HCV 1b, 2a, 3a và 4a với nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) dao động từ 0,7 đến 2,6 μM . GS-461203 (chất chuyển hóa có hoạt tính của sofosbuvir) không ức chế DNA và RNA polymerase của người cũng như không ức chế của RNA polymerase ở ty thể.

Velpatasvir là một chất ức chế HCV nhắm đến protein NS5A HCV, chất cần thiết cho cả việc sao chép RNA và lắp ráp các virus HCV. Trong các nghiên cứu *in vitro* lựa chọn chất đối kháng và đối kháng chéo chứng tỏ rằng cơ chế hoạt động chính của velpatasvir là nhắm đến NS5A.

Hoạt tính kháng virus

Nồng độ có tác dụng (EC_{50}) của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các đơn vị tái bản có chiều dài đầy đủ hoặc các đơn vị tái bản chimeric mã hóa NS5B và NS5A từ các chủng trong phòng thí nghiệm được trình bày trong bảng 4. Giá trị EC_{50} của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các phân lập lâm sàng được trình bày trong bảng 5.

Bảng 4: Hoạt động của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các đơn vị tái bản có chiều dài đầy đủ hoặc chimeric trong phòng thí nghiệm

Các đơn vị tái bản kiểu gen	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016 ^c
2b	15 ^b	0.002-0.006 ^c
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	NA	0.004
5a	15 ^b	0.021-0.054 ^d
6a	14 ^b	0.006-0.009
6e	NA	0.130 ^d

NA = Không có sẵn

- Giá trị trung bình từ nhiều thí nghiệm của cùng một đơn vị tái bản trong phòng thí nghiệm
- Đơn vị tái bản chimeric ổn định 1b mang NS5B từ kiểu gen 2b, 5a hoặc 6a được sử dụng để kiểm tra

- c. Dữ liệu thu được từ nhiều dòng đơn vị tái bản có chiều dài đầy đủ hoặc đơn vị tái bản chimeric NS5A mang gen NS5A có chiều dài đầy đủ có chứa L31 hoặc M31 đa hình
- d. Dữ liệu thu được từ đơn vị tái bản chimeric NS5A có mang NS5A có chứa amino acid 9-184

Bảng 5 - Hoạt động của sofosbuvir và velpatasvir chống lại các đơn vị tái bản tạm thời có chứa NS5A hoặc NS5B từ phân lập lâm sàng

Đơn vị tái bản kiểu gen	Đơn vị tái bản chứa NS5B từ phân lập lâm sàng		Đơn vị tái bản chứa NS5A từ phân lập lâm sàng	
	Số lượng dòng phân lập lâm sàng	Nồng độ sofosbuvir EC ₅₀ , nM	Số lượng dòng phân lập lâm sàng	Nồng độ velpatasvir EC ₅₀ , nM
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)
2a	15	29 (14-81)	8	0.011 (0.006-0.364)
2b	NA	NA	16	0.002 (0.0003-0.007)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433)

NA: Không có sẵn

Sự có mặt của 40% huyết thanh không có tác dụng trên hoạt động kháng virus viêm gan C của sofosbuvir nhưng có tác dụng làm giảm 13 lần hoạt động kháng virus viêm gan C của velpatasvir, chống lại các đơn vị tái bản của kiểu gen 1a.

Việc kết hợp sofosbuvir với velpatasvir cho thấy không có tác dụng đối kháng trong việc làm giảm nồng độ RNA HCV ở các tế bào tái bản.

Kháng thuốc

Trong nuôi cấy tế bào

Handwritten signature

Các đơn vị tái bản HCV giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir được chọn lọc bằng nuôi cấy tế bào với đa kiểu gen bao gồm 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a và 6a. Giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir có liên quan đến sự thay thế S282T NS5B trên tất cả kiểu gen nghiên cứu. Sự hình thành đột biến điểm định vị thay thế S282T ở các đơn vị tái bản của 8 kiểu gen làm giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir 2 – 18 lần và giảm khả năng tái bản của virus 89% đến 99% so với chủng hoang dại tương ứng. Trong các thử nghiệm hóa sinh, NS5B polymerase tái tổ hợp từ các kiểu hình 1b, 2a, 3a và 4a biểu hiện thay thế S282T cho thấy giảm tính nhạy cảm với GS-461203 so với các chủng hoang dại tương ứng, tăng nồng độ ức chế trung bình (IC_{50}) từ 8.5 đến 24 lần.

Trong chọn lọc *in vitro* của đơn vị tái bản HCV làm giảm độ nhạy cảm với velpatasvir được thực hiện trong nuôi cấy tế bào cho nhiều dòng kiểu gen bao gồm 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a và 6a. Biến số được lựa chọn ở chất đối kháng NS5A liên quan đến các vị trí 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 và 93. Chất đối kháng liên quan đến biến thể được lựa chọn ở 2 hoặc nhiều kiểu gen là F28S, L31I/V và Y93H. Vùng đột biến gen trực tiếp của chất đối kháng NS5A cho thấy sự thay thế giảm hơn 100 lần độ nhạy cảm của velpatasvir là M28G, A92K và Y93H/N/R/W ở kiểu gen 1a, A92K ở kiểu gen 1b, C92T và Y93H/N ở kiểu gen 2b, Y93H ở kiểu gen 3, và L31V và P32A/L/Q/R ở kiểu gen 6. Chưa có sự thay thế đơn lẻ được thử nghiệm ở kiểu gen 2a, 4a hoặc 5a dẫn đến giảm hơn 100 lần đối với sự nhạy cảm với velpatasvir. Sự kết hợp các biến thể này cho thấy sự giảm nhạy cảm nhiều hơn đối với velpatasvir hơn là thuốc đối kháng virus đơn độc.

Trong nghiên cứu lâm sàng

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

Trong phân tích gộp ở bệnh nhân không kèm xơ gan hoặc kèm xơ gan còn bù được điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần ở 3 nghiên cứu pha 3, 12 bệnh nhân (2 bệnh nhân kiểu gen 1 và 10 bệnh nhân kiểu gen 3) đủ tiêu chuẩn phân tích đối kháng dựa vào thất bại về mặt virus học. Thêm 1 bệnh nhân với kiểu gen 3 ở mức cơ sở bị tái nhiễm kiểu gen 1a là một thất bại về mặt virus học và bị loại khỏi phân tích virus học. Chưa có thất bại về mặt virus học đối với bệnh nhân nhiễm viêm gan C kiểu gen 2, 4, 5 hoặc 6.

Trong 2 bệnh nhân thất bại về mặt virus học bị nhiễm kiểu gen 1, 1 bệnh nhân có virus nổi bật với NS5A RAV Y93N và bệnh nhân kia còn lại có virus với NS5A RAVs L31I/V và Y93H bị thất bại về mặt virus học. Cả hai bệnh nhân đều có virus ở mức cơ sở có chứa NS5A RAV. Không có chất ức chế nucleosid NS5B RAVs được quan sát thấy ở hai bệnh nhân thất bại này.

Trong 10 bệnh nhân thất bại với kiểu gen 3, Y93H được quan sát ở cả 10 bệnh nhân thất bại (6 bệnh nhân nổi bật Y93H sau điều trị và 4 bệnh nhân nổi bật với Y93H ở mức cơ sở và sau điều trị, không quan sát thất NS5B NI RAVs ở 10 bệnh nhân thất bại).

Nghiên cứu ở bệnh nhân bị xơ gan mất bù

Trong 1 nghiên cứu pha 3 ở bệnh nhân xơ gan mất bù được điều trị với sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần, 3 bệnh nhân (1 bệnh nhân kiểu gen 1 và 2 bệnh nhân kiểu gen 3) đủ tiêu chuẩn để phân tích đối kháng dựa trên thất bại virus học. Không có bệnh nhân kiểu gen 2 hoặc 4 trong điều trị với sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần bị thất bại về mặt virus học.

Bệnh nhân HCV thất bại virus kiểu gen 1 không có NS5A hoặc NS5B RAVs.

Trong 2 bệnh nhân thất bại về mặt virus học, có một bệnh nhân có NS5A Y93H nổi bật khi điều trị thất bại. Một bệnh nhân có virus Y93H ở mức cơ sở khi điều trị thất bại và có nồng độ NS5B

MAZ

NI RAVs N142T và E237G thấp (< 5%) NS5B NI RAVs N142T and E237G khi điều trị thất bại. Dữ liệu được động học từ bệnh nhân trên là phù hợp khi bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

Trong nghiên cứu này, 2 bệnh nhân được điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần hoặc 24 tuần không kèm ribavirin nổi bật với NS5B S282T ở nồng độ thấp (< 5%) cùng với L159F.

Ảnh hưởng của chất đối kháng HCV cơ sở có liên quan đến các biến thể trong kết quả điều trị

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

Các phân tích được thực hiện để nghiên cứu mối liên quan giữa chất tồn tại trước đó NS5A RAVs và kết quả điều trị đối với bệnh nhân không kèm xơ gan hoặc kèm xơ gan còn bù trong 3 nghiên cứu lâm sàng pha 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 và ASTRAL-3). Trong 1035 bệnh nhân điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 3 nghiên cứu lâm sàng ở pha 3, có 1023 bệnh nhân tham gia vào phân tích NS5A RAVs, 7 bệnh nhân bị loại vì không đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR12), cũng không có thất bại về mặt virus và 5 bệnh nhân khác đã được loại trừ khi xác định trình tự gen NS5A mức cơ sở. Trong phân tích gộp của 3 nghiên cứu giai đoạn 380/1.023 (37%) bệnh nhân có RAVs NS5A mức cơ sở. Các bệnh nhân nhiễm HCV Kiểu gen 2, 4 và 6 có tỷ lệ NS5A RAVs cao hơn (lần lượt là 70%, 63% và 52%) so với các bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 1 (23%), kiểu gen 3 (16%), và kiểu gen 5 (18%).

RAVs cơ sở không có tác động có liên quan đến tỷ lệ SVR12 ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 4, 5 và 6, được tóm tắt trong Bảng 6. Bệnh nhân nhiễm HCV có kiểu gen 3 với NS5A RAV Y93H ở mức cơ sở có tỷ lệ SVR12 thấp hơn so với bệnh nhân không có Y93H sau khi điều trị với viên nén sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần, được tóm tắt trong Bảng 7. Trong nghiên cứu ASTRAL-3, Y93H RAV đã được phát hiện với mức cơ sở ở 9% số bệnh nhân được điều trị bằng viên nén sofosbuvir/velpatasvir.

Bảng 6: Điều trị với sofosbuvir/velpatasvir ở bệnh nhân có hoặc không có NS5A RAV ở mức cơ sở theo kiểu gen (nghiên cứu ASTRAL-1, ASTRAL-2 và ASTRAL-3)

Điều trị sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần				
	Kiểu gen 1	Kiểu gen 3	Kiểu gen 2, 4, 5 hoặc 6	Tổng cộng
NS5A RAVs mức cơ sở	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Không kèm NS5A RAVs mức cơ sở	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Bảng 7: Điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần ở bệnh nhân có hoặc không kèm với Y93H ở mức cơ sở, loại bỏ 1% (thiết lập phân tích đối kháng ở nhóm này) ASTRAL 3

Điều trị sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần			
	Tổng dân số	Xơ gan	Không xơ gan

Handwritten signature/initials in blue ink.

	(n=274)	(n=80)	(n=197)
Chung	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)
95% CI	92.9% to 98.0%	82.8% to 96.4%	92.8% to 98.6%
SVR với Y93H	84.0% (21/25)	50.0% (2/4)	90.5% (19/21)
95% CI	63.9% to 95.5%	6.8% to 93.2%	69.6% to 98.8%
SVR không có Y93H	96.4% (242/249)	93.4% (71/76)	98.8% (171/173)
95% CI	94.3% to 98.9%	85.3% to 97.8%	95.9% to 99.9%

Không phát hiện thấy NS5B NI RAV S282T ở đoạn NS5B ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nghiên cứu giai đoạn 3. Điều trị sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần đã thành công với 77 bệnh nhân có NS5B NI RAVs mức cơ sở bao gồm N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, và S282G+V321I.

Các nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan mất bù (CPT Class B)

Phân tích được tiến hành để tìm hiểu mối liên hệ giữa RAVs NS5A tồn tại trước đó ở mức cơ sở và kết quả điều trị cho bệnh nhân xơ gan mất bù trong một giai đoạn 3 nghiên cứu (Astral-4). Trong số 87 bệnh nhân được điều trị bằng viên nén sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin, 85 bệnh nhân được đưa vào phân tích của RAVs NS5A; 2 bệnh nhân bị loại vì không thành công với phác đồ điều trị sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần cũng không có thất bại virus học. Trong số các bệnh nhân được điều trị với sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần, 29% (25/85) số bệnh nhân có virus ở mức cơ sở với RAVs NS5A: 29% (19/66), 75% (3/4), 15 % (2/13), và 50% (1/2) cho bệnh nhân với kiểu gen 1, 2, 3 và 4 HCV.

Điều trị sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần ở những bệnh nhân có hoặc không có RAVs NS5A ở mức cơ sở trong điều trị với sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần cho nghiên cứu này được trình bày trong bảng 8.

Bảng 8 : Điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần ở bệnh nhân có hoặc không NS5A RAVs mức cơ sở theo kiểu gen HCV (nghiên cứu ASTRAL-4)

Điều trị sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần				
	Kiểu gen 1	Kiểu gen 3	Kiểu gen 2 hoặc 4	Tổng cộng
Có NS5A RAVs mức cơ sở	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Không có NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Handwritten signature/initials in blue ink.

mức cơ sở				
-----------	--	--	--	--

Một bệnh nhân kiểu gen 3 có NS5A RAVs ở mức cơ sở và thất bại với việc điều trị bằng sofosbuvir/velpatasvir có NS5A thay thế ở Y93H mức cơ sở, dữ liệu dược động học này là phù hợp với việc không tuân thủ điều trị ở bệnh nhân.

3 bệnh nhân trong nhóm điều trị với sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần có NS5B NI RAVs (N142T và L159F) và có 3 bệnh nhân thành công với phác đồ điều trị với sofosbuvir/velpatasvir phối hợp với ribavirin trong 12 tuần.

Kháng thuốc chéo

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng phần lớn NS5A RAVs có đặc tính kháng ledipasvir và daclatasvir vẫn nhạy cảm với velpatasvir. Velpatasvir có hoạt tính chống lại hoàn toàn các sự thay thế S282T liên quan đến kháng sofosbuvir trong NS5B trong khi tất cả sự thay thế liên quan đến kháng velpatasvir trong NS5A là hoàn toàn nhạy cảm với sofosbuvir. Cả hai sofosbuvir và velpatasvir có hoạt tính chống lại hoàn toàn sự thay thế có liên quan đến sự kháng thuốc với các nhóm thuốc có tác dụng kháng virus trực tiếp khác theo cơ chế tác dụng khác nhau, chẳng hạn như chất ức chế không nucleoside NS5B và thuốc ức chế protease NS3. Hiệu quả của sofosbuvir/velpatasvir đã không được đánh giá ở bệnh nhân trước đó đã thất bại với điều trị khác bao gồm một chất ức chế NS5A.

An toàn và hiệu quả trên lâm sàng.

Hiệu quả của viên sofosbuvir/velpatasvir được đánh giá trong 3 nghiên cứu ở các bệnh nhân nhiễm HCV có kiểu gen 1 đến 6 kèm xơ gan còn bù và xơ gan mất bù và 1 nghiên cứu Pha 3 ở các bệnh nhân nhiễm HCV có kiểu gen 1 đến 6 kèm xơ gan mất bù, được tổng hợp trong Bảng 9.

Bảng 9: Nghiên cứu được tiến hành khi dùng sofosbuvir/velpatasvir với các bệnh nhân nhiễm HCV có kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6

Nghiên cứu	Nhóm bệnh nhân	Nghiên cứu nhánh (Số bệnh nhân được điều trị)
ASTRAL-1	TN và TE có kiểu gen 1, 2, 4, 5 và 6 Không có xơ gan hoặc xơ gan còn bù	Dùng sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần (624) Dùng giả được trong 12 tuần (116)
ASTRAL-2	TN và TE có kiểu gen 2 Không có xơ gan hoặc xơ gan còn bù	Dùng sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần (134) SOF+RBV trong 12 tuần (132)
ASTRAL-3	TN và TE có kiểu gen 3 Không có xơ gan hoặc xơ gan còn bù	Dùng sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần (277) SOF+RBV trong 24 tuần (275)

NAS

ASTRAL-4	TN và TE có kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 và 6 kèm xơ gan mất bù với điểm CPT nhóm B	Sofosbuvir/velpatasvir 12 tuần (90) Sofosbuvir/velpatasvir + RBV 12 tuần (87) Sofosbuvir/Velpatasvir tablet 24 weeks (90)
ASTRAL-5	TN và TE có kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 và 6 không xơ gan hoặc xơ gan còn bù với đồng nhiễm HCV/HIV-1	Dùng sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần (106)

TN: Bệnh nhân chưa điều trị,

TE: Bệnh nhân đã qua điều trị (bao gồm các những bệnh nhân đã thất bại với phác đồ peginterferon alfa + ribavirin có hoặc không kết hợp cùng chất ức chế kháng HCV)

Liều dùng Ribavirin được tính theo cân nặng (1000mg mỗi ngày chia 2 liều cho bệnh nhân <75kg, và 1200mg cho bệnh nhân ≥75kg), và chia 2 liều khi sử dụng kết hợp với sofosbuvir theo nghiên cứu ASTRAL-2 và ASTRAL-3, hoặc kết hợp với sofosbuvir/velpatasvir theo nghiên cứu ASTRAL-4. Việc điều chỉnh liều dung nạp ribavirin được thực hiện dựa trên thông tin kê đơn ribavirin. Giá trị HCV RNA huyết thanh được đo qua các nghiên cứu lâm sàng sử dụng bài kiểm tra COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (Ver 2.0) với giới hạn định lượng (LLOQ) thấp hơn 15IU/ml. Đáp ứng bền vững virus (SVR12), tức HCV RNA ít hơn LLOQ lúc 12 tuần sau khi ngừng điều trị, là điểm kết thúc quan trọng để xác định tỷ lệ khỏi bệnh HCV.

Nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù

ASTRAL-1 (Nghiên cứu 1138) trên người lớn nhiễm HCV kiểu gen 1,2,4,5,6

ASTRAL-1 là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, giả được đánh giá 12 tuần điều trị với viên sofosbuvir/velpatasvir so với 12 tuần của giả được trên các bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1,2,4,5,6. Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1,2,4,5,6 được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 5:1 để điều trị với sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần hoặc giả được trong 12 tuần. Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5 được xếp vào nhóm sofosbuvir/velpatasvir. Sự ngẫu nhiên được phân tầng kiểu gen HCV (1, 2, 4, 6, và không xác định) và sự hiện diện hay vắng mặt của xơ gan.

Đặc điểm nhân khẩu học cơ bản được cân bằng giữa viên sofosbuvir/velpatasvir và nhóm giả được. Trong 740 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 56 (từ độ tuổi 18 đến 82), 60% là nam, 79% da trắng, 9% da đen, 21% có chỉ số khối cơ thể cơ bản ít nhất 30 kg/m²; tỉ lệ bệnh nhân với kiểu gen 1, 2, 4, 5, hoặc 6 HCV lần lượt là 53%, 17%, 19%, 5% và 7%, 69% có kiểu gen non-CC trên vùng gen IL28B (CT hoặc TT); 74% có nồng độ HCV RNA ban đầu của ít nhất 800.000 IU/mL; 19% mắc xơ gan còn bù; và 32% đã qua điều trị.

Bảng số 10 thể hiện SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-1 do kiểu gen HCV. Không có bệnh nhân ở nhóm dùng giả được đạt SVR12.

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

	Sofosbuvir/velpatasvir viên 12 tuần (n = 624)
--	---

NH2

	Tổng (Tổng các kiểu gen) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Tổng (n = 328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Kết quả cho bệnh nhân không có SVR12								
Thất bại điều trị virus	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Tái phát ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Trường hợp khác ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = kiểu gen

a. Các mẫu số để tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA <LLOQ tại đánh giá trong điều trị, cuối cùng của họ

b. Trường hợp khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đáp ứng tiêu chí thất bại virus học.

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

ASTRAL-2 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mở mà đánh giá 12 tuần điều trị với sofosbuvir/velpatasvir so với 12 tuần điều trị với SOF + RBV ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 2. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1: 1 để điều trị với sofosbuvir / velpatasvir trong 12 tuần hoặc SOF + RBV cho 12 tuần. Sự ngẫu nhiên được phân tầng bởi sự hiện diện hay vắng mặt của xơ gan và quá trình điều trị trước đó (chưa điều trị với đã từng điều trị).

Nhân khẩu học và đặc điểm cơ bản đã được cân giữa hai nhóm điều trị. Trong số 266 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 58 (từ 23-81 tuổi); 59% bệnh nhân là nam giới; 88% là da trắng, 7% là da đen; 33% có chỉ số khối cơ thể cơ bản ít nhất 30 kg / m²; 62% có kiểu gen non-CC trên vùng gen IL28B (CT hoặc TT); 80% có nồng độ HCV RNA ban đầu ít nhất 800.000 IU/mL; 14% đã xơ gan còn bù và 15% là điều trị có kinh nghiệm.

Bảng 11 thể hiện SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-2

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

	Sofosbuvir/velpatasvir	SOF+RBV
--	------------------------	---------

NW5

	12 tuần (n = 134)	12 tuần (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Kết quả cho bệnh nhân không có SVR12		
Thất bại trong điều trị virus	0/134	0/132
Tái phát ^a	0/133	5% (6/132)
Trường hợp khác ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Các mẫu số để tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA <LLOQ tại đánh giá trong điều trị, cuối cùng của họ

b. Trường hợp khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đáp ứng tiêu chí thất bại virus học.

Điều trị với sofosbuvir/velpatasvir viên trong 12 tuần đã chứng minh tính ưu việt thống kê ($p = 0,018$) qua điều trị với SOF + RBV trong 12 tuần (điều trị khác biệt + 5,2%; khoảng tin cậy 95%: + 0,2% đến + 10,3%).

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

ASTRAL-3 là nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở đánh giá 12 tuần điều trị với viên sofosbuvir/velpatasvir so với 24 tuần điều trị với SOF+RBV ở BN nhiễm HCV kiểu gen 3. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để điều trị bằng sofosbuvir/velpatasvir viên trong 12 tuần hoặc SOF+RBV trong 24 tuần. Sự ngẫu nhiên được phân tầng bởi sự hiện diện hay vắng mặt của xơ gan và quá trình điều trị trước đó (chưa điều trị với đa từng điều trị)

Nhân khẩu học và đặc điểm cơ bản được cân bằng giữa 2 nhóm điều trị. Trong 552 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 52, (từ 19-76 tuổi), 62% BN là nam, 89% là da trắng, 9% là Châu Á, 1% là da đen, 20% có chỉ số cơ thể cơ bản ít nhất 30kg/m², 61% có kiểu gen non-CC trên vùng gen IL28B (CT hoặc TT), 70% có nồng độ HCV RNA cơ bản ít nhất 800.000 IU/mL, 30% mắc xơ gan còn bù và 26% đã qua điều trị

Bảng 12 thể hiện SVR12 của nghiên cứu ASTRAL-3

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

	Sofosbuvir/velpatasvir 12 tuần (n = 277)	SOF+RBV 24 tuần (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)

NTS

Kết quả cho bệnh nhân không có SVR12		
Thất bại trong điều trị virus	0/277	< 1% (1/275)
Tái phát ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Trường hợp khác ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Các mẫu số để tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA <LLOQ tại đánh giá trong điều trị, cuối cùng của họ

b. Trường hợp khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đáp ứng tiêu chí thất bại virus học.

Điều trị với sofosbuvir/velpatasvir viên trong 12 tuần chứng minh tính ưu việt thống kê ($p = 0,018$) so với điều trị bằng SOF + RBV trong 24 tuần (điều trị khác biệt + 14.8%; khoảng tin cậy 95%: + 9.6% đến + 20.0%).

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

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

	Sofosbuvir/velpatasvir 12 tuần		SOF+RBV 24 tuần ^a	
SVR12	Chưa qua điều trị (n = 206)	Đã qua điều trị (n = 71)	Chưa qua điều trị (n = 201)	Đã qua điều trị (n = 69)
Không mắc xơ gan	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Mắc xơ gan	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Năm bệnh nhân với tình trạng xơ gan mất bù với SOF + RBV 24 tuần bị loại khỏi phân tích phân nhóm này.

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

ASTRAL-4 là một ngẫu nhiên, nghiên cứu mở ở những bệnh nhân với kiểu gen 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nhiễm HCV và CPT B xơ gan.

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong số 1: tỉ lệ 1: 1 để điều trị với viên nén sofosbuvir/velpatasvir trong 12 tuần, viên nén sofosbuvir/velpatasvir + RBV cho 12 tuần hoặc sofosbuvir/velpatasvir trong 24 tuần. Được phân loại ngẫu nhiên theo kiểu gen HCV (1, 2, 3, 4, 5, 6 và không xác định).

Đặc điểm nhân khẩu học cơ bản được cân bằng trong các nhóm điều trị. Trong số 267 bệnh nhân được điều trị, độ tuổi trung bình là 59 năm (khoảng: 40-73); 70% bệnh nhân là nam giới; 90% da trắng, 6% da đen; 42% có chỉ số khối cơ thể cơ bản của ít nhất 30 kg / m². ý lệ bệnh nhân với

Handwritten signature

kiểu gen 1, 2, 3, 4 hoặc 6 HCV tương ứng là 78%, 4%, 15%, 3%, và <1% (1 bệnh nhân). Không có bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5 đã được ghi danh. 76% bệnh nhân có alen IL28B phi-CC (CT hoặc TT) 56% có nồng độ HCV RNA ban đầu của ít nhất 800.000 IU / mL, 55% là điều trị có kinh nghiệm; tương ứng 90% và 95% bệnh nhân có CPT Class B xơ gan và mô hình cho Bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) điểm số ≤ 15 ở mức cơ bản.

Bảng 14 trình bày các SVR12 cho việc nghiên cứu ASTRAL-4 bởi kiểu gen HCV.

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

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

a. n = 4 cho kiểu gen 2 và n = 4 cho kiểu gen 4

b. n = 4 cho kiểu gen 2 và n = 2 cho kiểu gen 4

c. n = 4 cho r kiểu gen 2, n = 2 cho kiểu gen 4 và n = 1 cho kiểu gen 6.

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

Không có bệnh nhân với kiểu gen 2, 4 hoặc 6 HCV trải qua thất bại virus học

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

	Viên nén sofosbuvir/velpatasvir 12 tuần	Viên nén sofosbuvir/velpatasvir + RBV 12 tuần	Viên nén sofosbuvir/velpatasvir 24 tuần
Thất bại virus học (tái phát và điều trị thất bại)			
Kiểu gen 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Kiểu gen 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)

Handwritten signature

Kiểu gen 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Kiểu gen 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Khác ^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

- Không bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 nào bị thất bại trong điều trị virus
- 1 bệnh nhân bị thất bại điều trị virus, dữ liệu được động học ở bệnh nhân này phù hợp với việc không tuân thủ trong điều trị.
- 1 bệnh nhân bị thất bại điều trị virus
- Trường hợp khác bao gồm các bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đáp ứng tiêu chí thất bại virus học

Những thay đổi trong tham số được tìm thấy trong hệ thống ghi điểm CPT ở bệnh nhân đạt SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-4 (cả 3 chế độ) thể hiện trong bảng 16

Bảng 16: Thay đổi trong tham số ghi điểm CPT từ lúc đầu tới tuần 12 và 24 sau điều trị ở bệnh nhân đạt SVR12, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Cổ chướng	Bệnh não
Tuần 12 sau điều trị (N=236), %(n/N)					
Điểm số giảm (Cải thiện)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
Không đổi	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Điểm số tăng (Nặng hơn)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
Không có đánh giá	7	7	7	7	7
Tuần 24 sau điều trị (N=236),% (n/N)					
Điểm số giảm (Cải thiện)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
Không đổi	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Điểm số tăng (Nặng hơn)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)

N/A

Không đánh giá	có	23	23	23	23	23
-------------------	----	----	----	----	----	----

Lưu ý: Tần số cơ bản của cổ trướng là: 20% không có, 77% nhẹ/trung bình, 3% nặng

Tần số cơ bản của bệnh não là: 38% không có, 62% mức 1-2.

Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV-1 - ASTRAL-5 (nghiên cứu 1202)

ASTRAL-5 đã đánh giá 12 tuần điều trị bằng sofosbuvir/velpatasvir ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 2, 3 hoặc 4 bị nhiễm HIV-1 (cho phép kiểu gen HCV 5 và 6, nhưng không bao gồm những bệnh nhân như vậy). Bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc kháng virus HIV-1 ổn định, bao gồm emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc abacavir/lamivudine với một chất ức chế protease tăng cường ritonavir (atazanavir, darunavir, hoặc lopinavir), rilpivirine, raltegravir hoặc emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/elvitegravir/cobicistat.

Trong số 106 bệnh nhân được điều trị, tuổi trung bình là 57 tuổi (từ 25 đến 72); 86% bệnh nhân là nam giới; 51% là người da trắng; 45% là da đen; 22% có chỉ số khối cơ thể cơ bản $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19 bệnh nhân (18%) xơ gan còn bù; và 29% đã từng điều trị. Tổng số CD4 + trung bình là 598 tế bào/L (phạm vi: 183–1513 tế bào/ μL).

Bảng 17 trình bày SVR12 cho nghiên cứu ASTRAL-5 theo kiểu gen HCV.

Bảng 17: SVR12 trong nghiên cứu ASTRAL-5 theo kiểu gen HCV

	Sofosbuvir/velpatasvir 12 tuần (n = 106)						
	Tổng (Tất cả các kiểu gen) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Tổng (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Kết quả cho bệnh nhân không có SVR							
Thất bại virus học trong khi điều trị	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Tái phát ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Khác ^b	3%	2%	8%	3%	0/11	8%	

	(3/106)	(1/66)	(1/12)	(2/78)		(1/12)	
--	---------	--------	--------	--------	--	--------	--

GT = Kiểu gen

a. Mẫu số cho tái phát là số bệnh nhân có HCV RNA <LLOQ trong lần đánh giá điều trị cuối cùng của họ.

b. Khác bao gồm những bệnh nhân không đạt được SVR12 và không đáp ứng các tiêu chí thất bại về virus học.

SVR12 đã đạt được bởi 19/19 bệnh nhân bị xơ gan. Không có bệnh nhân nào có HIV-1 hồi phục trong suốt nghiên cứu và số lượng CD4 + ổn định trong quá trình điều trị.

Trẻ em

Cơ quan y tế châu Âu đã hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với viên Sofosbuvir / Velpatasvir dùng cho trẻ em trong điều trị viêm gan C mạn tính.

Người cao tuổi

Các nghiên cứu lâm sàng của Sofosbuvir / Velpatasvir trên 156 bệnh nhân tuổi từ 65 trở lên (12% tổng số bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3). Tỷ lệ đáp ứng quan sát giữa các nhóm điều trị trên bệnh nhân ≥ 65 tuổi là tương tự như của bệnh nhân <65 tuổi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Các đặc tính dược động học của sofosbuvir, chất chuyển hóa chủ yếu GS-331007 và velpatasvir đã được đánh giá ở người lớn khỏe mạnh và những người nhiễm viêm gan C mạn tính. Sau khi uống, sofosbuvir được hấp thu nhanh chóng và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng sau 1 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của GS-331007 được quan sát sau 3 giờ dùng thuốc. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của Velpatasvir được quan sát sau 3 giờ dùng thuốc.

Căn cứ vào số liệu phân tích dược động học ở những người nhiễm HCV, AUC 0-24 ở trạng thái ổn định của sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1,428) và velpatasvir (n = 1,425) tương ứng là sofosbuvir và GS-331007 tương ứng là 1,260, 13,970 and 2,970 ng giờ/mL. Nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định của sofosbuvir, GS-331007 và velpatasvir tương ứng là 566, 868 and 259 ng/mL. . Sofosbuvir và GS-331007, diện tích dưới đường cong và nồng độ đỉnh tương đương nhau giữa người lớn khỏe mạnh và bệnh nhân viêm gan C. So với người khỏe mạnh (n= 331), velpatasvir AUC₀₋₂₄ và nồng độ đỉnh là cao hơn 37% và thấp hơn 41%, tương ứng ở bệnh nhân nhiễm viêm gan C.

Ảnh hưởng của thức ăn

Liên quan đến bữa ăn nhanh, sử dụng một liều duy nhất của sofosbuvir/velpatasvir với lượng chất béo trung bình (xấp xỉ 600 kcal, 30% chất béo) hoặc chất béo cao (xấp xỉ 800 kcal, 50% chất béo) dẫn đến tăng AUC_{0-inf} của velpatasvir tương ứng 34% và 21% và tăng nồng độ đỉnh của velpatasvir tương ứng 31% và 5%. Chất béo trung bình hoặc cao trong các bữa ăn làm tăng AUC_{0-inf} 60% và 78 % tương ứng nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh của sofosbuvir. Chất béo trung bình hoặc cao trong các bữa ăn không làm thay đổi AUC_{0-inf} của GS-331007 nhưng lại dẫn đến giảm nồng độ đỉnh 25% và 37% tương ứng. Trong nghiên cứu phase 3, tỷ lệ

Handwritten signature

đáp ứng ở bệnh nhân viêm gan C là tương tự nhau khi có thức ăn hoặc không có thức ăn. Viên nén sofosbuvir/velpatasvir có thể được dùng không liên quan đến thức ăn.

Phân bố

Tỷ lệ liên kết với huyết tương trong máu của Sofosbuvir xấp xỉ 61-65% và sự gắn kết với protein huyết tương không phụ thuộc vào liều trong khoảng liều 1 mg /mL đến 20 mg /mL. Sự gắn kết của GS-331007 với huyết tương là rất ít. Sau khi dùng liều đơn 400mg của [¹⁴C]-sofosbuvir ở những người khỏe mạnh, và tỷ lệ phóng xạ của [¹⁴C] xấp xỉ 0.7.

Tỷ lệ liên kết giữa Velpatasvir với protein huyết tương trong máu > 99% và sự gắn kết với protein huyết tương không phụ thuộc vào liều trong khoảng liều 0.09 µg/mL đến 1.8 µg/mL. Sau khi dùng liều đơn 100 mg của [¹⁴C]-velpatasvir ở những người khỏe mạnh, và tỷ lệ phóng xạ của [¹⁴C] nằm trong khoảng từ 0.52 đến 0.67.

Chuyển hóa

Sofosbuvir được chuyển hóa rộng rãi ở gan để tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính được lý tương tự nucleosid triphosphat GS-461203. Quá trình chuyển hóa thành chất có hoạt tính liên quan đến quá trình thủy phân liên tiếp ester carboxyl moiety được xúc tác bởi cathepsin A người (CatA) hoặc carboxylesterase 1 (CES1) và sự phân cắt phosphoramidate bởi "histidine triad nucleotide-binding protein 1" (HINT1), tiếp theo là phosphoryl hóa bằng con đường sinh tổng hợp pyrimidine nucleotide. Quá trình dephosphoryl hóa là kết quả trong việc hình thành các chất chuyển hóa nucleosid GS-331007 nhưng không thể tái phosphoryl hóa hiệu quả và mất tác dụng chống HCV trong *in vitro*. Sofosbuvir và GS-331.007 không phải là chất nền hoặc các thuốc ức chế UGT1A1 hay enzym CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, và CYP2D6.

Sau khi uống liều đơn 400 mg [¹⁴C] -sofosbuvir, GS-331007 chiếm xấp xỉ > 90% lượng thuốc.

Velpatasvir là một chất nền của CYP2B6, CYP2C8, và CYP3A4 với được quay vòng chậm. Sau một liều duy nhất 100 mg [¹⁴C] -velpatasvir, đa số (> 98%) phóng xạ trong huyết tương là thuốc mẹ. Các velpatasvir monohydroxylated và desmethylated là sản phẩm chuyển hóa trong huyết tương. Velpatasvir không thay đổi và được bài tiết qua phân.

Thải trừ

Sau một liều uống duy nhất 400 mg [¹⁴C] -sofosbuvir, mức độ thải trừ trung bình lớn hơn 92%, bao gồm khoảng 80% thải trừ trong nước tiểu, 14% thải trừ trong phân và 2,5% thải trừ dưới dạng khí thở. Thành phần chính của thuốc được thải trừ trong nước tiểu là GS-331007 (78%), trong khi 3,5% được thải trừ dưới dạng sofosbuvir. Dữ liệu này chỉ ra rằng đường thải trừ chính cho GS-331007 là được bài tiết chủ động ở thận. Thời gian bán thải pha cuối trung bình của sofosbuvir và GS-331007 là tương ứng 0,5 và 25 giờ.

Sau một liều uống duy nhất 100 mg [¹⁴C] – velpatasvir, mức độ tái hấp thu trung bình của phóng xạ [¹⁴C] là 95%, bao gồm xấp xỉ 94% và 0.4% tương ứng qua phân và nước tiểu. velpatasvir không chuyển hóa sẽ thải trừ phần lớn qua phân với nồng độ lên tới 77% lượng thuốc đưa vào, được theo dõi bởi monohydroxylated velpatasvir (5.9%) và desmethylated velpatasvir (3.0%). Những dữ liệu này cho thấy rằng velpatasvir được bài tiết qua đường mật là chủ yếu. Thời gian bán thải của velpatasvir trong viên nén sofosbuvir/velpatasvir xấp xỉ 15 giờ.

Độ tuyến tính- phi tuyến tính

MA2

AUC của velpatasvir tăng trong khoảng liều từ 25mg tới 100mg. AUC của sofosbuvir and GS-331007 tăng trong khoảng liều từ 200mg đến 1,200mg.

Tương tác thuốc của sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir và velpatasvir là chất nền của chất vận chuyển thuốc P-gp và BCRP, trong khi GS-331007 thì không. Velpatasvir cũng là chất nền của OATP1B. *In vitro*, quan sát được sự chuyển hóa chậm của of velpatasvir của CYP2B6, CYP2C8 và CYP3A4

Velpatasvir là chất ức chế của chất vận chuyển thuốc P-gp, BCRP, OATP1B1 và OATP1B3, và những ảnh hưởng của nó đối với tương tác thuốc của những chất vận chuyển này là trong giới hạn đầu tiên của quá trình hấp thu. Trên lâm sàng ở nồng độ huyết tương, velpatasvir không phải là chất ức chế của chất vận chuyển muối mật ở gan (BSEP), Natri taurocholate đồng vận chuyển protein (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 hoặc các cation vận chuyển trong cơ thể (OCT) 1, các chất vận chuyển ở thận OCT2, OAT1, OAT3, các protein kết hợp kháng đa thuốc (MRP2) hoặc các đa thuốc và protein độc tố (MATE) hoặc CYP, hoặc uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzymes.

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

Dược động học ở những người đặc biệt

Chủng tộc và giới tính

Không có dữ liệu lâm sàng liên quan đến sự khác nhau về dược động học của chủng tộc và giới tính với sofosbuvir, GS-331007 và velpatasvir.

Người cao tuổi

Dữ liệu phân tích dược động học ở bệnh nhân viêm gan C cho thấy trong vòng từ 18 đến 82 tuổi, tuổi tác không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến sofosbuvir, GS-331007, hoặc velpatasvir.

Người suy thận

Dược động học của sofosbuvir đã được nghiên cứu sau khi uống một liều duy nhất 400 mg sofosbuvir ở những đối tượng có HCV âm tính bị suy thận nhẹ ($eGFR \geq 50$ và < 80 mL/phút/1,73m²), trung bình ($eGFR \geq 30$ và < 50 mL/phút/1,73m²), suy thận nặng ($eGFR < 30$ mL/phút/1,73m²) và các đối tượng bệnh thận giai đoạn cuối cần chạy thận nhân tạo. So với nhóm đối tượng có chức năng thận bình thường ($eGFR > 80$ mL/phút/1,73m²), AUC_{0-∞} của sofosbuvir tương ứng là 61%, 107% và cao hơn 171% trong các trường hợp suy thận nhẹ, vừa và nặng, trong khi AUC_{0-∞} của GS-331007 tương ứng là 55%, 88% và cao hơn 451%. Trong các đối tượng bệnh thận giai đoạn cuối, AUC_{0-∞} của sofosbuvir cao hơn 28% khi đã uống liều sofosbuvir 1 giờ trước khi chạy thận nhân tạo, cao hơn 60% khi đã uống liều sofosbuvir 1 giờ sau khi chạy thận nhân tạo so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. AUC_{0-∞} của GS-331007 trong nhóm đối tượng bệnh thận giai đoạn cuối được sử dụng với sofosbuvir 1 giờ trước và 1 giờ sau khi thẩm phân máu tăng ít nhất 10 lần và 20 lần tương ứng. Thẩm phân máu có thể loại bỏ hiệu quả (tỷ lệ thải trừ 53%) chất chuyển hóa chính GS-331007. Một lần chạy thận nhân tạo 4 giờ loại bỏ xấp xỉ 18% liều dùng.

Dược động học của velpatasvir đã được nghiên cứu với một liều duy nhất 100 mg velpatasvir HCV âm tính với bệnh nhân suy thận nặng ($eGFR < 30$ mL/phút bằng Cockcroft-Gault). So với

Handwritten signature

các đối tượng có chức năng thận bình thường, velpatasvir AUC_{inf} cao hơn 50% ở những người bị suy thận nặng.

Người suy gan

Dược động học của sofosbuvir đã được nghiên cứu trong 7 ngày dùng thuốc liều 400 mg sofosbuvir trong đối tượng bị nhiễm HCV bị suy gan vừa và nặng (CPT nhóm B và C). So với các đối tượng có chức năng gan bình thường, AUC_{0-24} của sofosbuvir cao hơn 126% và 143% tương ứng với nhóm đối tượng suy gan vừa và nặng, trong khi AUC_{0-24} của GS-331007 cao hơn tương ứng là 18% và 9%. Theo số liệu phân tích dược động học trong các nhóm đối tượng nhiễm HCV chỉ ra rằng xơ gan không có ảnh hưởng về mặt lâm sàng đối với sofosbuvir và GS-331007.

Dược động học của velpatasvir đã được nghiên cứu với một liều duy nhất 100 mg velpatasvir ở bệnh nhân âm tính HCV suy gan vừa và nặng (CPT Class B và C). So với các đối tượng có chức năng gan bình thường (AUC_{inf}) tương đương với bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Dược động học ở những bệnh nhân nhiễm HCV chỉ ra rằng xơ gan (bao gồm cả xơ gan mất bù) có hiệu lực không có ảnh hưởng về mặt lâm sàng về việc sử dụng với velpatasvir (xem phần 4.2).

Trọng lượng cơ thể

Trọng lượng cơ thể không có ý nghĩa ảnh hưởng về lâm sàng với sofosbuvir hoặc velpatasvir về mặt dược động học

Đối với trẻ em

Dược động học của sofosbuvir, GS-331007 và velpatasvir ở bệnh nhân trẻ em chưa được thiết lập.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Sofosbuvir

Phối nhiễm với sofosbuvir trong các nghiên cứu với động vật gặm nhấm có thể không được phát hiện có thể do hoạt tính esterase cao và phối nhiễm với các chất chuyển hóa chính GS-331007, được dùng thay thế để tính toán biên độ phối nhiễm. Sofosbuvir không có độc tính gen trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, bao gồm đột biến gen và nhiễm sắc thể vi khuẩn sử dụng các tế bào lympho ngoại vi trong các thử nghiệm *in vivo* đối với chuột. Không có tác dụng gây quái thai đã được quan sát trong các thí nghiệm trên chuột và độc tính phát triển thỏ với sofosbuvir.

Sofosbuvir không có ảnh hưởng xấu đến hành vi, sinh sản, hoặc sự phát triển của con cái trong các nghiên cứu với chuột.

Sofosbuvir không phải là một chất gây ung thư trong các nghiên cứu ở chuột 2 năm và GS-331007 phối nhiễm thuốc tăng 15 và 9 lần tương ứng so với phối nhiễm ở người.

Velpatasvir

Velpatasvir không có độc tính gen trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, bao gồm đột biến gen và nhiễm sắc thể vi khuẩn sử dụng các tế bào lympho ngoại vi trong các thử nghiệm *in vivo* đối với chuột.

Velpatasvir không gây ung thư ở chuột nhất biến đổi gen rasH2 trong 6 tháng và nghiên cứu gây ung thư ở chuột cống 2 năm tại mức phối nhiễm tương ứng ít nhất 50 lần và 5 lần so với phối nhiễm ở người.

MA2

Velpatasvir không có tác dụng bất lợi trên giao phối và sinh sản. Không có tác dụng gây quái thai đã được quan sát trong các nghiên cứu ở chuột và độc tính phát triển con chuột với velpatasvir tại AUC cao hơn khoảng 31 và 6 lần tương ứng so với phơi nhiễm ở người tại liều được chỉ định. Tuy nhiên, tác dụng gây quái thai có thể được chỉ ra ở thỏ mà sự gia tăng tổng số dị tật nội tạng đã được nhìn thấy sự phơi nhiễm ở động vật AUC lên đến 0,7 lần sự phơi nhiễm của con người ở liều điều trị. Sự liên quan của con người phát hiện này không được biết. Velpatasvir không có ảnh hưởng xấu đến hành vi, sinh sản, hoặc sự phát triển của con cái trong các nghiên cứu với chuột tại AUC xấp xỉ cao hơn 5 lần so với sự phơi nhiễm ở người ở liều điều trị.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ x 28 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản không quá 30⁰C, bảo quản trong bao bì gốc.

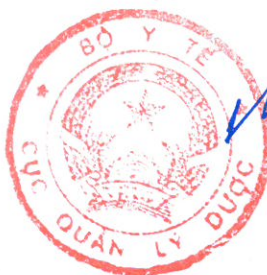
Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Mylan Laboratories Limited

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal.Sinnar, Nashik - 422 113, Maharashtra State, Ấn Độ.



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

35 *Phạm Thị Vân Hạnh*

NHĐ