

35706 ps1-01e 1V162

Rx. Prescription only

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg
Socxe

Socxe

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg



Oral route

Box of 4 blisters x 7 film-coated tablets

SOCXE

(4v x 7v)

Box: 136 x 79 x 30 mm

Label: 131 x 74 mm

THÀNH PHẦN: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

WHO-GMP

Nhà sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN BV PHARMA

Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP.HCM.

Rx. Thuốc bán theo đơn

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 05-07-2018

Socxe

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg



Thuốc uống

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim

SBK/Visa:

Số lô SX/Lot No.:

NSX/Mfd:

HD/Exp:

COMPOSITION: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg and excipient sq. for 1 film-coated tablet.

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION: Refer to package insert.

STORAGE: Temperature not exceeding 30°C, protected from humidity.

SPECIFICATION: In-house.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.

WHO-GMP

Manufacturer:

BV PHARMA JOINT STOCK COMPANY

Hamlet 2, Tân Thạnh Tây Village, Củ Chi

District, HCMC

2632358-C

**CÔNG TY
CỔ PHẦN
BV PHARMA**



HD/Exp:

Số lô SX/Lot No.:

Handwritten signature

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg

Socxe

SOCXE

(Chai 28v)

Box: 48 x 90 x 48 mm

Label: 138 x 43 mm

THÀNH PHẦN: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Rx. Thuốc bán theo đơn

Socxe

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg

Thuốc uống

Hộp 1 chai 28 viên nén bao phim

WHO-GMP

Nhà sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN BV PHARMA
Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP.HCM.



COMPOSITION: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg and excipient sq. for 1 film-coated tablet.

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION: Refer to package insert.

STORAGE: Temperature not exceeding 30°C, protected from humidity.

SPECIFICATION: In-house.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.

Rx. Prescription only

Socxe

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg

Oral route

Box of 1 bottle of 28 film-coated tablets

WHO-GMP

Manufacturer:

BV PHARMA JOINT STOCK COMPANY
Hamlet 2, Tan Thanh Tay Village, Cu Chi District, HCMC.



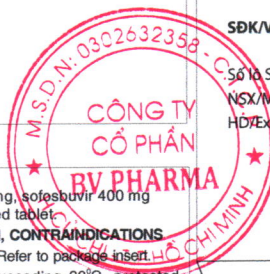
Handwritten signature

SDK/Visa:

Số lô SX/Lot No.:

NSX/Mfd:

HD/Exp:



THÀNH PHẦN: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Rx. Thuốc bán theo đơn

Socxe

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 400 mg

Thuốc uống

Chai 28 viên nén bao phim

WHO-GMP

Nhà sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN BV PHARMA
Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP.HCM.



COMPOSITION: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg and excipient sq. for 1 film-coated tablet.

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION: Refer to package insert.

STORAGE: Temperature not exceeding 30°C, protected from humidity.

SPECIFICATION: In-house.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.

Số lô SX/Lot No.:

HD/Exp:

Manufacturer: **BV PHARMA JOINT STOCK COMPANY**
Hamlet 2, Tan Thanh Tay Village, Cu Chi District, HCMC.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

SOCXE
CÔNG TY
CỔ PHẦN

Viên nén bao phim

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ
ĐỂ XỬ LÝ TÂM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg và các tá dược gồm: Tablettose 100, cellulose vi tinh thể 101, croscarmellose natri, magnesi stearat, silic dioxyd dạng keo khan, hydroxypropyl methylcellulose 6cPs, polyethylen glycol 400, talc, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ, màu quinolin yellow lake và màu erythrosin lake vừa đủ 1 viên nén bao phim.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim (viên nén dài bao phim, màu cam, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ: Thuốc được dùng để chỉ định kết hợp hoặc không kết hợp với ribavirin trong điều trị cho các bệnh nhân nhiễm viêm gan siêu vi C mạn tính có genotype 1, 3, 4, 5 hoặc 6 ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Việc điều trị cần được giám sát bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị viêm gan siêu vi C.

Liều lượng:

- Liều dùng cho người lớn và thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi: Liều đề nghị là mỗi ngày 1 viên.

Bảng 1: Thời gian điều trị khuyến cáo và cách sử dụng kết hợp ribavirin cho các phân nhóm

Nhóm bệnh nhân (Bao gồm các bệnh nhân đồng nhiễm HIV)	Thời gian điều trị
<i>Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị viêm gan siêu vi C mạn tính có genotype 1,4,5 và 6</i>	
Bệnh nhân không xơ gan	Dùng thuốc này 12 tuần - Có thể xem xét dùng 8 tuần cho các bệnh nhân nhiễm genotype – 1 chưa từng điều trị trước đó.
Bệnh nhân xơ gan còn bù	Dùng thuốc này + ribavirin ^A trong 12 tuần. Hoặc Dùng thuốc này (không có rebavirin) trong 24 tuần - Có thể xem xét dùng thuốc này (không có ribavirin) trong 12 tuần cho các bệnh nhân có nguy cơ tiến triển bệnh trên lâm sàng thấp và những người có các lựa chọn điều trị sau đó.
Bệnh nhân sau ghép gan không xơ gan hay xơ gan còn bù	Dùng thuốc này + ribavirin ^A trong 12 tuần. - Có thể xem xét dùng thuốc này (không có ribavirin) trong 12 tuần (ở bệnh nhân không xơ gan) hoặc 24 tuần (ở bệnh nhân xơ gan) đối với các bệnh nhân không đủ điều kiện hoặc không dung nạp ribavirin.
Bệnh nhân xơ gan mất bù bất chấp tình trạng cấy ghép	Dùng thuốc này + ribavirin ^B trong 12 tuần - Có thể xem xét dùng thuốc này (không có ribavirin) trong 24 tuần đối với các bệnh nhân không đủ điều kiện hoặc không dung nạp ribavirin.
<i>Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị viêm gan siêu vi C mạn tính có genotype 3</i>	
Bệnh nhân xơ gan còn bù và / hoặc thất bại trong điều trị trước đó.	Dùng thuốc này + ribavirin ^A trong 24 tuần.

^ANgười lớn: Ribavirin tính theo trọng lượng (< 75 kg = 1000 mg và ≥ 75 kg = 1200 mg), chia hai lần uống cùng thức ăn.
Thanh thiếu niên: Liều lượng ribavirin,xem bảng 3 dưới đây.

^B Liều lượng ribavirin ở bệnh nhân xơ gan mất bù, xem bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Hướng dẫn liều dùng ribavirin khi dùng chung với thuốc này cho các bệnh nhân xơ gan mất bù

Bệnh nhân	Liều dùng ribavirin*
Xơ gan có Child-Pugh-Turcotte (CPT) loại B chưa cấy ghép	1000 mg/ ngày cho những người < 75 kg và 1200 mg cho những người ≥ 75 kg

Xơ gan có CPT loại C chưa cấy ghép	Liều khởi đầu là 600 mg, có thể chuẩn liều lên đến tối đa là 1000 / 1,200 mg (1000 mg cho người cân nặng < 75 kg và 1200 mg cho người cân nặng >75 kg) nếu dung nạp tốt. Nếu liều khởi đầu không được dung nạp tốt, nên giảm liều theo tình trạng lâm sàng dựa trên mức hemoglobin.
Xơ gan có CPT loại B hoặc C đã cấy ghép	

* - Nếu không thể dùng liều ribavirin bình thường (theo trọng lượng và chức năng thận) bởi các lý do về dung nạp thuốc, cần cân nhắc dùng thuốc này + ribavirin trong 24 tuần để giảm nguy cơ tái phát.

Khi dùng thuốc này kết hợp với ribavirin, nên tham khảo thêm thông tin sản phẩm của ribavirin.

Ở các bệnh nhân thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi, nên dùng liều ribavirin như sau và chia làm hai lần uống cùng thức ăn.

Bảng 3. Hướng dẫn liều dùng ribavirin khi dùng kết hợp với thuốc này cho thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi.

Thể trọng (kg)	Liều ribavirin*
< 47	15 mg/kg/ngày
47 - 49	600 mg/ngày
50 - 65	800 mg/ngày
66 - 74	1000 mg/ngày
> hoặc = 75	1200 mg/ngày

* Ribavirin chia làm 2 lần uống cùng thức ăn.

Điều chỉnh liều ribavirin ở người lớn dùng liều 1000 – 1200 mg mỗi ngày

Nếu dùng thuốc này kết hợp với ribavirin và bệnh nhân bị tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến ribavirin, nên điều chỉnh liều ribavirin hoặc tạm ngưng sử dụng, nếu cần, cho đến khi tác dụng phụ giảm hoặc giảm mức độ nghiêm trọng. Bảng 4 hướng dẫn cho việc điều chỉnh liều và tạm ngưng thuốc dựa trên nồng độ hemoglobin và tình trạng tim của bệnh nhân.

Bảng 4 Hướng dẫn điều chỉnh liều Ribavirin dùng kết hợp với thuốc này ở người lớn

Các trị số xét nghiệm	Giảm liều ribavirin xuống 600 mg/ ngày nếu:	Tạm ngưng ribavirin nếu:
Hemoglobin ở các bệnh nhân không bệnh tim.	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Hemoglobin ở các bệnh nhân có tiền sử bệnh tim ổn định.	≥ 2 g/dL hemoglobin giảm trong thời gian điều trị 4 tuần	< 12 g/dL bất chấp 4 tuần giảm liều

Một khi đã giảm liều ribavirin do bất thường về xét nghiệm hoặc biểu hiện lâm sàng, có thể cố gắng cho dùng lại ribavirin với liều 600 mg mỗi ngày và tiếp tục tăng liều lên 800 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, không nên tăng ribavirin đến liều như ban đầu (1000 mg đến 1200 mg mỗi ngày);

- Liều dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi: Tính an toàn và hiệu quả đối với trẻ em dưới 12 tuổi chưa được thiết lập.

Ghi chú

- Nếu bệnh nhân bị nôn mửa ra trong vòng 5 giờ sau khi uống thuốc thì phải uống bù lại một viên. Nếu nôn xảy ra hơn 5 giờ sau khi dùng thuốc thì không cần uống bù.

- Nếu quên một lần không dùng thuốc (trong vòng 18 giờ) thì uống bù ngay một liều thuốc khi bạn nhớ ra, ngoại trừ lúc đó đã sát gần thời điểm phải uống liều thuốc tiếp theo (hơn 18 giờ). Không được uống 2 liều thuốc cùng một lúc. Các liều thuốc còn lại nên uống cho đúng giờ.

Các đối tượng đặc biệt:

- *Người cao tuổi:* Không cần điều chỉnh liều dùng khi sử dụng cho người cao tuổi.

- *Người suy gan:* Không cần chỉnh liều dùng cho người suy gan từ nhẹ đến trung bình hoặc nặng. Tính an toàn và hiệu quả đối với bệnh nhân xơ gan mất bù chưa được thiết lập.

- *Người suy thận:* Không cần chỉnh liều dùng cho người suy thận từ nhẹ đến trung bình.

Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng (ước tính độ lọc cầu thận eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối do tiếp xúc nhiều hơn (đến 20 lần) với chất chuyển hóa chính của sofosbuvir.

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống trong hoặc ngoài bữa ăn. Nên nuốt trọn viên thuốc, không nên nhai hoặc nghiền nát viên thuốc do có vị đắng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với ledipasvir, sofosbuvir hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Dùng kết hợp với rosuvastatin hoặc St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

- Dùng kết hợp với các thuốc cảm ứng P-glycoprotein mạnh ở ruột như (như rifampicin, rifabutin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), carbamazepin, phenobarbital và phenytoin). Dùng cùng lúc sẽ làm giảm đáng kể nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương và có thể làm giảm hiệu quả của thuốc.

- Nếu có dùng kết hợp với ribavirin thì các chống chỉ định đối với ribavirin phải được tuân thủ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Không nên sử dụng thuốc này cùng với các thuốc khác có chứa sofosbuvir.

Hoạt tính do kiểu gen đặc biệt

Dữ liệu lâm sàng ủng hộ cho việc sử dụng thuốc cho người lớn bị nhiễm HCV genotype 3 rất hạn chế. Hiệu quả tương đối của phác đồ dùng thuốc 12 tuần gồm ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, so với phác đồ 24 tuần sofosbuvir + ribavirin chưa được nghiên cứu. Liệu pháp bảo lưu 24 tuần được khuyến dùng cho tất cả các bệnh nhân có genotype 3 đã từng điều trị và những bệnh nhân có genotype 3 chưa từng điều trị bị xơ gan. Trong nhiễm genotype 3, việc dùng thuốc này (luôn kết hợp với ribavirin) chỉ nên được xem xét cho những bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển bệnh trên lâm sàng và không có các chọn lựa điều trị thay thế khác.

Dữ liệu lâm sàng ủng hộ cho việc sử dụng thuốc này ở người lớn bị nhiễm HCV genotype 2 và 6 rất hạn chế.

Nhịp tim chậm nặng và blocc tim

Các trường hợp bị chậm nhịp tim nặng và blocc tim đã được quan sát thấy khi dùng thuốc này cùng với amiodaron có hoặc không có kèm các thuốc làm giảm nhịp tim khác. Cơ chế tác dụng này chưa được thiết lập.

Việc sử dụng kết hợp amiodaron bị hạn chế trong quá trình phát triển lâm sàng của sofosbuvir cộng với thuốc kháng virus tác động trực tiếp. Nhiều trường hợp có thể đe dọa tính mạng, do đó chỉ nên dùng amiodaron cho những bệnh nhân đang dùng thuốc này khi không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc chống loạn nhịp khác.

Nếu việc sử dụng kết hợp amiodaron là cần thiết thì bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu dùng thuốc. Bệnh nhân được xác định là có nguy cơ cao bị nhịp tim chậm phải được theo dõi liên tục trong 48 giờ trong một bối cảnh lâm sàng thích hợp.

Do thời gian bán thải của amiodaron dài, nên cũng cần theo dõi thích hợp cho những bệnh nhân đã ngưng dùng amiodaron vài tháng trước đó và nay bắt đầu dùng thuốc này.

Tất cả các bệnh nhân dùng thuốc này kết hợp với amiodaron có hoặc không dùng thêm các thuốc làm giảm nhịp tim khác cũng nên được cảnh báo về các triệu chứng của nhịp tim chậm và blocc tim và cần được tư vấn phải tìm đến cơ quan y tế gấp nếu họ gặp phải.

Điều trị cho các bệnh nhân trước đó tiếp xúc với thuốc kháng virus HCV tác dụng trực tiếp

Ở những bệnh nhân thất bại với điều trị bằng ledipasvir/sofosbuvir, sự lựa chọn các đột biến đề kháng NS5A đã cho thấy làm giảm đáng kể độ nhạy cảm với ledipasvir trong đa số các trường hợp. Dữ liệu hạn chế cho thấy các đột biến NS5A như vậy không trở lại khi theo dõi lâu dài. Hiện nay chưa có dữ liệu nào ủng hộ cho hiệu quả của việc tái điều trị cho các bệnh nhân đã thất bại do dùng ledipasvir/sofosbuvir với phác đồ tiếp theo có chứa chất ức chế NS5A. Tương tự, hiện nay chưa có dữ liệu nào ủng hộ cho hiệu quả của các chất ức chế protease NS3/4A ở những bệnh nhân trước đó đã thất bại trong điều trị bao gồm một chất ức chế protease NS3/4A. Những bệnh nhân này có thể phải phụ thuộc vào các nhóm thuốc khác để loại trừ nhiễm HCV. Do đó, cần xem xét việc điều trị lâu dài hơn cho các bệnh nhân có các lựa chọn tái điều trị tiếp theo chưa chắc chắn.

Suy thận

Không cần chỉnh liều thuốc này cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Tính an toàn của thuốc chưa được đánh giá ở các bệnh nhân bị suy thận nặng (ước tính độ lọc cầu thận [eGFR] < 30 ml/phút/1,73 m²) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu. Khi thuốc được sử dụng kết hợp với ribavirin, hãy tham khảo thông tin sản phẩm đối của ribavirin cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml / phút.

Người lớn bị xơ gan mất bù và / hoặc những người đang chờ ghép gan hoặc sau ghép gan

Hiệu quả của ledipasvir/sofosbuvir ở các bệnh nhân nhiễm HCV genotype 5 và genotype 6 bị xơ gan mất bù và / hoặc đang chờ ghép gan hoặc sau ghép gan chưa được nghiên cứu. Việc điều trị bằng thuốc này cần được đánh giá về những lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn cho từng bệnh nhân.


Kết hợp với các thuốc gây cảm ứng P- glycoprotein (P-gp) trung bình

Các thuốc gây cảm ứng P-gp trung bình ở ruột (như oxcarbazepin) có thể làm giảm nồng độ ledipasvir và sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của thuốc. Không nên sử dụng đồng thời các loại thuốc này với SOCXE.

Kết hợp với một số phác đồ điều trị HIV

Thuốc này đã được chứng tỏ là làm tăng tiếp xúc với tenofovir, đặc biệt khi dùng cùng với phác đồ điều trị HIV có chứa tenofovir disoproxil fumarat và thuốc tăng cường dược động học (ritonavir hoặc cobicistat). Tính an toàn của tenofovir disoproxil fumarat trong trường hợp thuốc này và một chất tăng cường dược động học chưa được thiết lập. Nguy cơ và lợi ích tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng kết hợp thuốc này với thuốc kết hợp liều cố định có chứa elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat hoặc dùng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với thuốc ức chế HIV protease (như atazanavir hoặc darunavir) cần được xem xét, đặc biệt ở bệnh nhân tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận. Các bệnh nhân dùng thuốc này kết hợp với elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat hoặc với tenofovir disoproxil fumarat và một chất ức chế HIV protease cần được theo dõi các tác dụng phụ của tenofovir. Tham khảo thông tin kê đơn của những thuốc này về theo dõi chức năng thận.

Kết hợp với các chất ức chế enzym khử HMG-CoA

 3/7

Dùng kết hợp thuốc này với các chất ức chế enzym khử HMG-CoA (các statin) có thể làm tăng đáng kể nồng độ statin, làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Đông nhiễm HCV/ HBV

Các trường hợp tái kích hoạt viêm gan siêu vi B (HBV), một vài trường hợp gây tử vong đã được báo cáo trong hoặc sau khi điều trị với thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp. Cần kiểm tra HBV ở tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị. Các bệnh nhân đông nhiễm HBV / HCV có nguy cơ bị tái kích hoạt HBV và do đó cần được theo dõi và xử trí theo các hướng dẫn lâm sàng hiện nay.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng thuốc này cho trẻ em <12 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập.

Tá dược tablettose

Do sản phẩm này có chứa tá dược tablettose, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có hoặc có rất ít tài liệu (< 300 kết quả thai kỳ) về việc sử dụng ledipasvir, sofosbuvir hoặc thuốc này ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây tác hại về độc tính sinh sản. Thuốc không có ảnh hưởng đáng kể đối với sự phát triển bào thai ở chuột và thỏ. Tuy nhiên, chưa thể ước tính hoàn toàn mức độ tiếp xúc với sofosbuvir ở chuột so với nồng độ tiếp xúc ở người theo liều dùng khuyến cáo trên lâm sàng.

Để phòng ngừa, tốt nhất nên tránh sử dụng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ ledipasvir hay sofosbuvir và chất chuyển hóa của nó có được bài tiết trong sữa mẹ hay không.

Dữ liệu dược động học ở động vật đã cho thấy có sự bài tiết của ledipasvir và các chất chuyển hóa của sofosbuvir trong sữa. Chưa thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh / trẻ em. Do đó, không nên dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

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

Dùng thuốc thận trọng cho người lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây mệt mỏi, đau đầu có khi chóng mặt.

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

- Tiềm năng có tương tác thuốc.

Do thuốc này có chứa ledipasvir và sofosbuvir nên bất cứ tương tác nào xảy ra riêng biệt với 2 chất này đều có thể xảy ra tương tác với thuốc này.

- Các tương tác có tiềm năng đáng kể đã được nghiên cứu hoặc tiên lượng và hướng giải quyết được xếp theo từng nhóm thuốc trong bảng tóm tắt như sau:

Nhóm thuốc dùng kết hợp	Ảnh hưởng trên nồng độ thuốc	Hướng giải quyết
Các chất giảm tiết acid	Giảm nồng độ ledipasvir	pH dạ dày tăng có thể giảm nồng độ ledipasvir
Thuốc kháng acid (như nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd)		Dùng 2 thuốc cách xa 4 giờ
Thuốc ức chế H2 (như famotidin)		Có thể dùng cùng lúc hay cách xa thuốc này 12 giờ với liều không quá 40 mg famotidin, 2 lần/ ngày
Thuốc ức chế bơm proton (như omeprazol)		Có thể dùng omeprazol với liều 20 mg hoặc thấp hơn cùng lúc với thuốc này lúc bụng đói.
Các thuốc chống loạn nhịp: Amiodaron	Sự ảnh hưởng chưa rõ	Không khuyến cáo dùng kết hợp vì có thể gây chậm nhịp tim có triệu chứng, nếu buộc phải dùng kết hợp thì cần theo dõi nhịp tim (xem mục thận trọng và tác dụng phụ)
Digoxin	Tăng nồng độ digoxin	Cần theo dõi nồng độ digoxin khi dùng kết hợp.
Các thuốc chống co giật: Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepin	Giảm nồng độ ledipasvir, sofosbuvir, và GS-331007	Không khuyến cáo dùng kết hợp do làm giảm nồng độ thuốc đưa đến giảm hiệu quả của thuốc này.
Các thuốc kháng mycobacter: Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Giảm nồng độ ledipasvir, sofosbuvir, và GS-331007	Không khuyến cáo dùng kết hợp do làm giảm nồng độ thuốc đưa đến giảm hiệu quả của thuốc này.
Các thuốc kháng virus HIV: Efavirenz Emtricitabin	Tăng nồng độ tenofovir	Cần theo dõi các tác dụng phụ liên quan tenofovir, theo dõi chức năng thận.

Tenofovir disoproxil fumarat (DF)		
Chế độ dùng kết hợp tenofovir DF với một thuốc ức chế HIV protease / ritonavir: -Atazanavir/ritonavir + emtricitabin /tenofovir DF - Darunavir/ritonavir + emtricitabin /tenofovir DF - Lopinavir/ritonavir + emtricitabin /tenofovir DF	Tăng nồng độ tenofovir	Tính an toàn của sự dùng kết hợp chưa được thiết lập Nên chọn dùng thuốc kháng siêu vi C khác Nếu sự kết hợp là thật sự cần thiết thì cần theo dõi các tác dụng phụ liên quan tenofovir trên thận.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabin /tenofovir DF	Tăng nồng độ tenofovir	Tính an toàn của sự dùng kết hợp chưa được thiết lập. Không khuyến cáo dùng kết hợp
Tipranavir/ritonavir	Giảm nồng độ ledipasvir, sofosbuvir, và GS-331007	Không khuyến cáo dùng kết hợp do làm giảm nồng độ thuốc đưa đến giảm hiệu quả của thuốc
Các thuốc kháng HCV: Simeprevir	Tăng nồng độ ledipasvir Tăng nồng độ simeprevir	Không khuyến cáo dùng kết hợp
Các thuốc bổ sung có nguồn gốc thực vật St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Giảm nồng độ ledipasvir, sofosbuvir, và GS-331007	Không khuyến cáo dùng kết hợp
Các thuốc ức chế HMG – CoA reductase: Rosuvastatin	Tăng nồng độ rosuvastatin	Sự kết hợp làm tăng đáng kể nồng độ rosuvastatin, điều này làm tăng nguy cơ bệnh lý về cơ bao gồm tiêu cơ vân nên không khuyến cáo dùng kết hợp

- Các thuốc không có tương tác đáng kể trên lâm sàng với thuốc này đã qua nghiên cứu hay tiền lượng bao gồm: Abacavir, atazanavir/ritonavir, cyclosporin, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabin, lamivudin, methadon, thuốc ngừa thai dạng uống, pravastatin, raltegravir, rilpivirin, tacrolimus, tenofovir disoproxil fumarat hoặc verapamil.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

Phân loại rối loạn	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 - < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 - < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10000 - < 1/1000)	Tần suất chưa rõ
Hệ thần kinh	Đau đầu				
Da và mô dưới da		Phát ban			Phù mạch
Tổng quát	Mệt mỏi				

Ngoài ra các trường hợp nhịp tim chậm nặng hoặc block tim đã được phát hiện khi dùng thuốc này kết hợp với amiodaron và/hoặc các thuốc khác có tác dụng làm chậm nhịp tim.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có chất giải độc đặc hiệu cho thuốc này, nếu xảy ra quá liều, cần áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ tổng quát bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thẩm tách máu không thể loại trừ được đáng kể ledipasvir vì ledipasvir có tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương cao. Thẩm tách máu có thể loại trừ được chất chuyển hóa chính của sofosbuvir là GS-331007 với tỷ lệ 53%.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC: Mã ATC: J05A X65. Nhóm thuốc: Thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp.

Thuốc này là sự kết hợp của ledipasvir và sofosbuvir với liều cố định có tác dụng kháng virus viêm gan C trực tiếp như sau:

- Ledipasvir là một chất ức chế virus viêm gan C (HCV) có đích tác dụng trên protein NS5A của virus, đó là protein cần thiết cho cả sự nhân lên và lắp ráp RNA của virus HCV. Xác nhận về mặt sinh hóa của sự ức chế NS5A bởi ledipasvir là chưa có thể vì NS5A không có chức năng enzym. Các nghiên cứu chọn lọc đề kháng *in vitro* và đề kháng chéo cho thấy ledipasvir hướng đến NS5A như là cơ chế tác dụng của nó.

- Sofosbuvir là chất ức chế polymerase ARN phụ thuộc ARN NS5B của virus viêm gan C, cần thiết cho sự nhân lên của virus. Sofosbuvir là một tiền chất nucleotid, sau khi trải qua chuyển hóa trong tế bào thành một chất giống uridin triphosphat có hoạt tính là GS-461203, chất này có khả năng sáp nhập vào ARN của virus viêm gan C qua polymerase NS5B và làm kết thúc chuỗi phản ứng. GS-461203 (chất chuyển hóa chính của sofosbuvir) không phải là chất ức chế polymerase ADN và ARN của người và cũng không phải là chất ức chế polymerase ARN ty lạp thể.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

- **Sự hấp thu:** Thuốc được hấp thu tốt sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương của ledipasvir đạt được sau 4 – 4,5 giờ, nồng độ đỉnh của sofosbuvir đạt được sau 0,8 - 1 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của chất chuyển hóa chính GS-331007 là khoảng 4 – 4,5 giờ sau khi uống. Thức ăn giàu mỡ làm tăng sự hấp thu Sofosbuvir khoảng 2 lần nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến C_{max} của sofosbuvir, và không thay đổi sự hấp thu đối với GS-331007 và ledipasvir. Do đó thuốc có thể được dùng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

- **Sự phân bố:** Thuốc gắn kết với protein huyết tương khoảng 99,8% đối với ledipasvir với liều đơn 90 mg, còn đối với sofosbuvir tỷ lệ gắn kết protein huyết tương là khoảng 61 -65% và sự gắn kết không phụ thuộc nồng độ thuốc với tầm khoảng từ 1 µg/ml đến 20 µg/ml. Sự gắn kết protein của GS-331007 là rất ít.

- **Sự chuyển hóa:** Trong *In vitro*, không phát hiện có sự chuyển hóa ledipasvir bởi các enzym CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4. Có bằng chứng cho thấy có sự chuyển hóa oxy hóa chậm qua 1 cơ chế chưa biết rõ. Sau khi uống liều ledipasvir 90 mg đánh dấu phóng xạ, cơ thể phơi nhiễm với hầu như hoàn toàn là thuốc mẹ (> 98%) và ledipasvir nguyên vẹn cũng là loại chính hiện diện trong phân. Sofosbuvir được chuyển hóa mạnh ở gan thành chất triphosphat tương tự nucleosid có hoạt tính là GS- 461203. Lộ trình kích hoạt chuyển hóa có liên quan tới chuỗi thủy phân một nửa carboxyl ester được xúc tác bởi cathepsin A người (CatA) hoặc carboxylesterase 1 (CES1) và được phosphoramid hóa chia tách bởi histidin bộ ba nucleotid - gắn kết protein 1 (HINT1) tiếp theo là sự phosphoryl hóa bằng con đường sinh tổng hợp pyrimidin nucleotid. Kết quả sự khử phosphoryl hình thành chất chuyển hóa nucleosid GS -331007 chất này không thể được tái phosphoryl hóa hữu hiệu và thiếu hoạt tính kháng HCV trong *in vitro*. Sau khi uống liều đơn 400 mg sofosbuvir đánh dấu phóng xạ, toàn thân phơi nhiễm với GS - 331007 là khoảng > 90%.

- **Sự thải trừ:** Các nghiên cứu đánh dấu phóng xạ cho thấy sau khi uống liều đơn ledipasvir 90 mg, ledipasvir nguyên vẹn bài tiết qua phân là khoảng 70% của liều dùng và chất chuyển hóa oxy hóa M19 chiếm 2,2%. Những dữ liệu này cho thấy thuốc bài tiết chủ yếu qua mật dưới dạng không đổi. Sự bài tiết qua thận chỉ với 1 lượng nhỏ (khoảng 1%). Thời gian bán thải trung bình của ledipasvir sau khi uống thuốc kết hợp này ở tình trạng đối là 47 giờ. Sofosbuvir chủ yếu được đào thải chủ động qua thận phần lớn dưới dạng GS -331007. Thời gian bán thải trung bình của sofosbuvir và GS - 331007 sau khi dùng thuốc kết hợp này lần lượt là 0,5 và 27 giờ.

Các đối tượng đặc biệt:

Chủng tộc và giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học liên quan đến lâm sàng do chủng tộc đã được xác định đối với ledipasvir, sofosbuvir hoặc GS-331007. Không có sự khác biệt về dược động học liên quan đến lâm sàng do giới tính đã được xác định cho sofosbuvir hoặc GS-331007. AUC và C_{max} của ledipasvir lần lượt là 77% và 58% ở nữ so với nam giới; tuy nhiên, mối liên quan giữa giới tính và nồng độ tiếp xúc với ledipasvir được coi là không có liên quan đến lâm sàng.

Người cao tuổi

Phân tích dược động học ở bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy trong độ tuổi nghiên cứu (từ 18 đến 80 tuổi), tuổi tác không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến việc tiếp xúc với ledipasvir, sofosbuvir hoặc GS-331007. Các nghiên cứu lâm sàng của ledipasvir / sofosbuvir bao gồm 235 bệnh nhân (chiếm 8,6% tổng số bệnh nhân) từ 65 tuổi trở lên.

Suy thận

Dược động học của ledipasvir đã được nghiên cứu dùng một liều đơn 90 mg ledipasvir ở bệnh nhân có HCV âm tính bị suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút theo công thức Cockcroft-Gault, trung bình [tầm] CrCl 22 [17-29] ml/phút. Không có sự khác biệt trên lâm sàng về dược động học của thuốc ledipasvir giữa những người khỏe mạnh và người suy thận nặng.

Dược động học của sofosbuvir được nghiên cứu ở các bệnh nhân có HCV âm tính bị suy thận nhẹ (eGFR ≥ 50 và < 80 ml/phút/1.73 m²), suy thận trung bình (eGFR ≥ 30 và <50 ml/phút/1.73 m²) và suy thận nặng (eGFR <30 ml/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu sau khi dùng một liều đơn 400 mg sofosbuvir. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (eGFR >80 ml/phút/1.73 m²), AUC_{0-∞} của sofosbuvir là 61%, 107% và 171% cao hơn ở người suy thận nhẹ, trung bình và nặng, trong khi AUC_{0-∞} của GS-331007 lần lượt là 55%, 88% và 451% cao hơn. Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, AUC_{0-∞} của sofosbuvir cao hơn 28% khi dùng sofosbuvir 1 giờ trước khi thẩm tách máu so với cao hơn 60% khi dùng sofosbuvir 1 giờ sau khi thẩm tách máu.

AUC_{0-∞} của GS-331007 ở các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối dùng sofosbuvir 1 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi thẩm tách máu lần lượt là cao hơn ít nhất 10 lần và 20 lần. GS-331007 được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu với hệ số chiết xuất khoảng 53%. Sau một liều đơn 400 mg sofosbuvir, một cuộc thẩm tách máu kéo dài 4 giờ đã loại được 18% liều sofosbuvir đã dùng. Tính an toàn và hiệu quả của sofosbuvir chưa được thiết lập ở các bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối.

Suy gan

Dược động học của ledipasvir đã được nghiên cứu dùng liều duy nhất 90 mg ledipasvir ở những bệnh nhân có HCV âm tính bị suy gan nặng (CPT loại C). Nồng độ trong huyết tương của ledipasvir (AUC_∞) là giống nhau ở những bệnh nhân suy gan nặng và các bệnh nhân đối chứng có chức năng gan bình thường. Phân tích dược động học ở bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy rằng xơ gan (bao gồm xơ gan mất bù) không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến nồng độ tiếp xúc với ledipasvir.

Dược động học của sofosbuvir được nghiên cứu sau 7 ngày dùng liều 400 mg sofosbuvir ở những bệnh nhân nhiễm HCV bị suy gan trung bình và nặng (CPT loại B và C). So với các bệnh nhân có chức năng gan bình thường, AUC₀₋₂₄ của sofosbuvir lần lượt là 126% và 143% cao hơn ở người suy gan trung bình và suy gan nặng, trong khi AUC₀₋₂₄ của GS-331007 lần lượt là 18% và 9% cao hơn. Phân tích dược động học ở bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy xơ gan (bao gồm xơ gan mất bù) không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến nồng độ tiếp xúc với sofosbuvir và GS-331007.

Thẻ trong

Theo phân tích dược động học dân số, trọng lượng cơ thể không có ảnh hưởng đáng kể đến sự tiếp xúc với sofosbuvir. Sự tiếp xúc với ledipasvir giảm khi trọng lượng cơ thể tăng nhưng được cho là không ảnh hưởng đến tác dụng lâm sàng.

Trẻ em

Theo các nghiên cứu giai đoạn 2/3 cho thấy, nồng độ tiếp xúc với ledipasvir, sofosbuvir và GS-331007 ở thanh thiếu niên từ 12 đến dưới 18 tuổi cũng giống như ở người lớn, sau khi dùng thuốc này. Dược động học của ledipasvir, sofosbuvir, và GS-331007 chưa được thiết lập ở trẻ em < 12 tuổi.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 4 vỉ x 7 viên (vỉ nhôm-nhôm), hộp 1 chai 28 viên (chai nhựa HDPE).

BẢO QUẢN: Nơi nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY CỔ PHẦN BV PHARMA

Địa chỉ: Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.



**TU QUẢN TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Nguyễn Thị Thu Thủy

