

1. Thành phần cơ
Mỗi viên nén bao

Sofosbuvir 400 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em*

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- 2. Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

3. Chỉ định

Đối với hoạt động cụ thể của kiểu gen vi rút viêm gan C (HCV), xem “**Cảnh báo và thận trọng**” và “**Đặc tính dược lực học**”.

Liều lượng

Liều lượng

Liều khuyến cáo của SOBRIX ở bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên dựa trên cân nặng (như chi tiết trong Bảng 2). SOBRIX nên được dùng cùng với thức ăn (xem “**Đặc tính dược động học**”).

SOBRAX nên được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc khác. Đơn trị liệu SOBRAX không được khuyến cáo (xem “**Đặc tính dược lực học**”). Ngoài ra, hãy tham khảo Tài hướng dẫn sử dụng của các sản phẩm thuốc được sử dụng kết hợp với SOBRAX. (Các) sản phẩm thuốc dùng đồng thời được khuyến nghị và thời gian điều trị đối với liệu pháp phối hợp SOBRAX được cung cấp trong Bảng 1.

Bảng 1: (Các) sản phẩm thuốc dùng đồng thời được khuyến nghị và thời gian điều trị cho bệnh nhân người lớn và trẻ em được điều trị bằng liệu pháp phối hợp SOBRAX

Nhóm bệnh nhân	Thuốc điều trị	Khoảng thời gian
Bệnh nhân trưởng thành với kiểu gen 1, 4, 5 hoặc 6 CHC	SOBRAX + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 tuần ^{a, b}
	SOBRAX + ribavirin ^c Chỉ sử dụng cho những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn hoặc không dung nạp với peginterferon alfa (xem “ Cảnh báo và thận trọng ”)	24 tuần

Bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên mắc CHC kiểu gen 2	SOBRAX ^d + ribavirin ^{c, e}	12 tuần ^b
Bệnh nhân người lớn với kiểu gen 3 CHC	SOBRAX + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 tuần ^b
	SOBRAX + ribavirin ^c	24 tuần
Bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên mắc CHC kiểu gen 3	SOBRAX ^d + ribavirin ^e	24 tuần
Bệnh nhân trưởng thành mắc CHC đang chờ ghép gan	SOBRAX ^d + ribavirin ^c	Cho đến khi ghép gan ^f

* Bao gồm những bệnh nhân đồng nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

a. Đối với những bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 1 đã được điều trị trước đây, không có dữ liệu về sự kết hợp của SOBRAX, ribavirin và peginterferon alfa (xem “**Cảnh báo và thận trọng**”).

b. Cần cân nhắc khả năng kéo dài thời gian điều trị sau 12 tuần và lên đến 24 tuần; đặc biệt là đối với những phân nhóm có một hoặc nhiều yếu tố trước đây liên quan đến tỷ lệ đáp ứng thấp hơn với các liệu pháp dựa trên interferon (ví dụ: xơ hóa/xơ gan tiến triển, nồng độ virus ban đầu cao, chủng tộc da đen, kiểu gen IL28B không phải CC, đáp ứng vô hiệu trước đó với liệu pháp peginterferon alfa và ribavirin).

c. Người lớn: ribavirin dựa trên cân nặng (< 75 kg = 1.000 mg và ≥ 75 kg = 1.200 mg); dùng đường uống chia làm hai lần cùng với thức ăn.

d. Xem Bảng 2 để biết các khuyến nghị về liều dùng SOBRAX dựa trên cân nặng cho bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên.

e. Xem Bảng 3 để biết các khuyến nghị về liều lượng ribavirin dựa trên cân nặng cho bệnh nhân nhi từ 3 tuổi trở lên.

f. Xem “Các nhóm bệnh nhân đặc biệt – Bệnh nhân chờ ghép gan” bên dưới.

Bảng 2: Liều dùng cho bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên dùng SOBRAX

Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều lượng SOBRAX	Liều hàng ngày sofosbuvir
≥ 35	một viên 400 mg một lần mỗi ngày hoặc hai viên 200 mg một lần mỗi ngày	400 mg/ngày
17 to < 35	một viên 200 mg một lần mỗi ngày	200 mg/ngày

Bệnh nhân cân nặng < 17 kg không nên dùng thuốc viên.

Ở bệnh nhân nhi từ 3 tuổi trở lên, liều lượng ribavirin sau đây được khuyến nghị khi chia ribavirin thành hai liều hàng ngày và dùng cùng với thức ăn:

Bảng 3: Hướng dẫn liều lượng ribavirin khi dùng kết hợp với SOBRAX cho bệnh nhi nhiễm HCV từ 3 tuổi trở lên

Trọng lượng cơ thể kg (lbs)	Liều RBV hàng ngày*
< 47 (< 103)	15 mg/kg/ngày

47-49 (103-108)	600 mg/ ngày
50-65 (110-143)	800 mg/ ngày
66-80 (145-176)	1000 mg/ ngày
> 81 (178)	1200 mg/ngày

* Liều lượng hàng ngày của ribavirin dựa trên cân nặng và được dùng bằng đường uống chia làm hai lần cùng với thức ăn.

Liên quan đến việc sử dụng đồng thời với các thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp khác chống lại HCV, xem “**Cảnh báo và thận trọng**”.

Điều chỉnh liều ở người lớn

Giảm liều SOBRAX không được khuyến cáo.

Nếu sofosbuvir được sử dụng kết hợp với peginterferon alfa và bệnh nhân có phản ứng không mong muốn nghiêm trọng có khả năng liên quan đến sản phẩm thuốc này, nên giảm hoặc ngừng sử dụng liều peginterferon alfa. Tham khảo Tài hướng dẫn sử dụng của peginterferon alfa để biết thêm thông tin về cách giảm và/hoặc ngừng dùng liều peginterferon alfa.

Nếu một bệnh nhân có phản ứng không mong muốn nghiêm trọng có khả năng liên quan đến ribavirin, nên thay đổi hoặc ngừng sử dụng liều ribavirin, nếu thích hợp, cho đến khi phản ứng không mong muốn giảm bớt hoặc giảm mức độ nghiêm trọng. Bảng 4 cung cấp hướng dẫn điều chỉnh liều và ngừng thuốc dựa trên nồng độ huyết sắc tố và tình trạng tim của bệnh nhân.

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

Giá trị xét nghiệm	Giảm liều ribavirin xuống 600 mg/ngày nếu:	Ngừng ribavirin nếu:
Huyết sắc tố ở bệnh nhân không mắc bệnh tim	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Huyết sắc tố ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim ổn định	Giảm ≥ 2 g/dL huyết sắc tố trong bất kỳ giai đoạn điều trị 4 tuần nào	< 12 g/dL mặc dù đã giảm liều 4 tuần

Sau khi ngừng dùng ribavirin do có bất thường trong xét nghiệm hoặc biểu hiện lâm sàng, có thể cố gắng 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 được chỉ định ban đầu (1.000 mg đến 1.200 mg mỗi ngày).

Điều chỉnh liều ở bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên

Giảm liều SOBRAX không được khuyến cáo.

Nếu một bệnh nhân có phản ứng không mong muốn nghiêm trọng có khả năng liên quan đến ribavirin, nên thay đổi hoặc ngừng sử dụng liều ribavirin, nếu thích hợp, cho đến khi phản ứng không mong muốn giảm bớt hoặc giảm mức độ nghiêm trọng. Tham khảo thông tin kê đơn của ribavirin để được hướng dẫn về việc điều chỉnh liều lượng hoặc ngừng sử dụng.

Ngưng dùng thuốc

Nếu các sản phẩm thuốc khác được sử dụng kết hợp với SOBRAX bị ngừng sử dụng vĩnh viễn, thì cũng nên ngừng sử dụng SOBRAX (xem “**Cảnh báo và thận trọng**”).

Nôn mửa và bỏ lỡ liều

Bệnh nhân nên được hướng dẫn rằng nếu nôn mửa xảy ra trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc thì nên dùng liều bổ sung. Nếu nôn mửa xảy ra hơn 2 giờ sau khi dùng thuốc, không cần dùng thêm liều nào nữa. Những khuyến cáo này dựa trên động học hấp thu của sofosbuvir và GS-331007 cho thấy rằng phần lớn liều dùng được hấp thu trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc.

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

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi (xem “**Đặc tính dược động học**”).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều SOBAX cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Dữ liệu về độ an toàn còn hạn chế ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 30 mL/phút/1,73 m²) và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo. SOBAX có thể được sử dụng ở những bệnh nhân này mà không cần điều chỉnh liều khi không có lựa chọn điều trị thích hợp nào khác (xem “**Cảnh báo và thận trọng**”, “**Tác dụng không mong muốn (ADR)**”, “**Đặc tính dược lực học**” và “**Đặc tính dược động học**”).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều SOBAX cho bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng (Child-Pugh Turcotte [CPT] loại A, B hoặc C) (xem “**Đặc tính dược động học**”). Tính an toàn và hiệu quả của SOBAX chưa được thiết lập ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

Bệnh nhân chờ ghép gan

Thời gian dùng SOBAX ở những bệnh nhân đang chờ ghép gan nên được hướng dẫn bằng cách đánh giá các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn đối với từng bệnh nhân (xem “**Đặc tính dược lực học**”).

Người lớn ghép gan

SOBAX kết hợp với ribavirin được khuyến cáo trong 24 tuần ở bệnh nhân ghép gan. Ở người lớn, liều khởi đầu ribavirin là 400 mg dùng đường uống chia làm hai lần cùng với thức ăn. Nếu liều khởi đầu của ribavirin được dung nạp tốt, có thể tăng liều lên tối đa 1.000-1.200 mg mỗi ngày (1.000 mg cho bệnh nhân cân nặng < 75 kg và 1.200 mg cho bệnh nhân cân nặng ≥ 75 kg). Nếu liều khởi đầu của ribavirin không được dung nạp tốt, nên giảm liều theo chỉ định lâm sàng dựa trên nồng độ hemoglobin (xem “**Đặc tính dược lực học**”).

Bệnh nhi < 3 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của SOBAX ở trẻ em < 3 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn nuốt cả viên thuốc. Không được nhai hoặc nghiền (các) viên nén bao phim do hoạt chất có vị đắng. Nên uống (các) viên thuốc cùng với thức ăn (xem “**Đặc tính dược động học**”).

5. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong “**Thành phần công thức thuốc**”.

Các sản phẩm thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) mạnh trong ruột (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin và St. John's wort). Sử dụng đồng thời sẽ làm giảm đáng kể

nồng độ sofosbuvir trong huyết tương và có thể dẫn đến mất hiệu quả của SOBAX (xem “**Tương tác, tương kỵ của thuốc**”).

6. Cảnh báo và thận trọng

Tổng quan

SOBAX không được khuyến cáo dùng đơn trị liệu và nên được kê đơn kết hợp với các sản phẩm thuốc khác để điều trị nhiễm viêm gan C. Nếu các sản phẩm thuốc khác được sử dụng kết hợp với SOBAX bị ngừng sử dụng vĩnh viễn, thì cũng nên ngừng sử dụng SOBAX (xem “**Liều lượng và cách dùng**”). Tham khảo thông tin sản phẩm đối với các sản phẩm thuốc được kê đơn trước khi bắt đầu điều trị bằng SOBAX.

Nhịp tim chậm nghiêm trọng và block tim

Đã quan sát thấy các trường hợp nhịp tim chậm nghiêm trọng và block tim nghiêm trọng đe dọa tính mạng khi sử dụng chế độ điều trị có chứa sofosbuvir kết hợp với amiodaron. Nhịp tim chậm thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài ngày, nhưng các trường hợp có thời gian khởi phát lâu hơn đã được quan sát chủ yếu đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị HCV. Amiodaron chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân dùng SOBAX khi các phương pháp điều trị chống loạn nhịp thay thế khác không được dung nạp hoặc bị chống chỉ định.

Nếu việc sử dụng đồng thời amiodaron được coi là cần thiết, bệnh nhân nên được theo dõi tim nội trú trong 48 giờ đầu tiên dùng đồng thời, sau đó bệnh nhân ngoại trú hoặc tự theo dõi nhịp tim hàng ngày trong ít nhất 2 tuần đầu điều trị.

Do thời gian bán thải của amiodaron dài, việc theo dõi tim mạch như đã nêu ở trên cũng nên được thực hiện đối với những bệnh nhân đã ngừng sử dụng amiodaron trong vài tháng qua và sẽ được bắt đầu điều trị bằng SOBAX.

Tất cả bệnh nhân sử dụng amiodaron đồng thời hoặc gần đây nên được cảnh báo về các triệu chứng nhịp tim chậm và block tim và nên được tư vấn y tế khẩn cấp nếu gặp phải chúng.

Đồng nhiễm HCV/HBV (virus viêm gan B)

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

Bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 4, 5 và 6 đã từng điều trị

SOBAX chưa được nghiên cứu trong nghiên cứu Giai đoạn 3 ở những bệnh nhân đã từng điều trị bị nhiễm HCV kiểu gen 1, 4, 5 và 6. Do đó, thời gian điều trị tối ưu trong nhóm bệnh nhân này chưa được thiết lập (xem thêm “**Liều lượng và cách dùng**” và “**Đặc tính dược lực học**”).

Nên cân nhắc điều trị cho những bệnh nhân này và có khả năng kéo dài thời gian điều trị bằng sofosbuvir, peginterferon alfa và ribavirin sau 12 tuần và tối đa 24 tuần; đặc biệt là đối với những phân nhóm có một hoặc nhiều yếu tố trước đây liên quan đến tỷ lệ đáp ứng thấp hơn với các liệu pháp dựa trên interferon (xơ hóa/xơ gan tiến triển, nồng độ virus ban đầu cao, chủng tộc da đen, kiểu gen IL28B không phải CC).

Điều trị bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5 hoặc 6

Dữ liệu lâm sàng hỗ trợ việc sử dụng SOBAX ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 5 và 6 còn rất hạn chế.

Liệu pháp không có interferon đối với nhiễm HCV kiểu gen 1, 4, 5 và 6

Phác đồ không có interferon cho bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1, 4, 5 và 6 với SOBAX chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu Giai đoạn 3. Phác đồ tối ưu và thời gian điều trị chưa được thiết lập. Những phác đồ như vậy chỉ nên được sử dụng cho những bệnh nhân không dung nạp hoặc không đủ điều kiện điều trị bằng interferon và đang cần điều trị khẩn cấp.

Phối hợp với các thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp khác chống lại HCV

SOBRAX chỉ nên được sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp khác nếu lợi ích được coi là vượt trội so với rủi ro dựa trên dữ liệu hiện có. Không có dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng đồng thời SOBRAX và telaprevir hoặc boceprevir. Việc dùng đồng thời như vậy không được khuyến nghị (xem thêm “**Tương tác, tương kỵ của thuốc**”).

Mang thai và sử dụng đồng thời với ribavirin

Khi SOBRAX được sử dụng kết hợp với ribavirin hoặc peginterferon alfa/ribavirin, phụ nữ có khả năng sinh con hoặc bạn tình nam của họ phải sử dụng một hình thức tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong một khoảng thời gian sau khi điều trị như được khuyến nghị trong Tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin. Tham khảo Tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin để biết thêm thông tin.

Sử dụng với chất gây cảm ứng P-gp vừa phải

Các sản phẩm thuốc gây cảm ứng P-gp vừa phải trong ruột (ví dụ: modafinil, oxcarbazepin và rifapentin) có thể làm giảm nồng độ sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến giảm tác dụng điều trị của SOBRAX. Không nên dùng đồng thời các sản phẩm thuốc như vậy với SOBRAX (xem “**Tương tác, tương kỵ của thuốc**”).

Sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường

Bệnh nhân tiểu đường có thể cải thiện việc kiểm soát glucose, có khả năng dẫn đến hạ đường huyết có triệu chứng, sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp HCV. Nồng độ glucose của bệnh nhân tiểu đường bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp nên được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là trong vòng 3 tháng đầu tiên và thuốc điều trị tiểu đường của họ được điều chỉnh khi cần thiết. Bác sĩ phụ trách chăm sóc bệnh nhân tiểu đường nên được thông báo khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp.

Người suy thận

Dữ liệu về độ an toàn còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) và bệnh giai đoạn cuối cần chạy thận nhân tạo. SOBRAX có thể được sử dụng ở những bệnh nhân này mà không cần điều chỉnh liều khi không có lựa chọn điều trị thích hợp nào khác (xem “**Tác dụng không mong muốn (ADR)**”, “**Đặc tính dược lực học**” và “**Đặc tính dược động học**”). Khi SOBRAX được sử dụng kết hợp với ribavirin hoặc peginterferon alfa/ribavirin, hãy tham khảo thêm Tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) $< 50 \text{ mL/phút}$ (xem thêm “**Đặc tính dược động học**”).

Cảnh báo tá dược

Natri: Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên, có nghĩa là về cơ bản “không có natri”.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng sinh con/biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Khi SOBRAX được sử dụng kết hợp với ribavirin hoặc peginterferon alfa/ribavirin, phải hết sức thận trọng để tránh mang thai ở bệnh nhân nữ và bạn tình nữ của bệnh nhân nam. Tác dụng gây quái thai và/hoặc diệt phôi đáng kể đã được chứng minh ở tất cả các loài động vật tiếp xúc với ribavirin (xem “**Cảnh báo và thận trọng**”). Phụ nữ có khả năng sinh con hoặc bạn tình nam của họ phải sử dụng một hình thức ngừa thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong một khoảng thời gian sau khi kết thúc điều trị theo khuyến cáo trong Tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin. Tham khảo Tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin để biết thêm thông tin.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc có số lượng dữ liệu hạn chế (dưới 300 trường hợp mang thai) về việc sử dụng sofosbuvir ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Không quan sát thấy ảnh hưởng nào đối với sự phát triển của bào thai ở chuột cống và thỏ ở liều

cao nhất được thử nghiệm. Tuy nhiên, không thể ước tính đầy đủ nồng độ thuốc đạt được đối với sofosbuvir ở chuột so với nồng độ thuốc ở người ở liều khuyến cáo trên lâm sàng (xem phần 5.3).

Như một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng SOBAX trong thời kỳ mang thai.

Tuy nhiên, nếu ribavirin được sử dụng đồng thời với sofosbuvir, các chống chỉ định liên quan đến việc sử dụng ribavirin trong khi mang thai sẽ được áp dụng (xem thêm Tờ hướng dẫn sử dụng của ribavirin).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không biết liệu sofosbuvir và các chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Dữ liệu được động học hiện có ở động vật đã cho thấy sự bài tiết các chất chuyển hóa trong sữa.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Vì vậy, không nên dùng SOBAX trong thời gian cho con bú.

Ảnh hưởng thuốc đến khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về ảnh hưởng của SOBAX đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại đối với khả năng sinh sản.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

SOBAX có ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được thông báo rằng mệt mỏi và rối loạn chú ý, chóng mặt và mờ mắt đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng sofosbuvir kết hợp với peginterferon alfa và ribavirin (xem “**Tác dụng không mong muốn (ADR)**”).

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

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

Sofosbuvir là một tiền chất nucleotid. Sau khi uống SOBAX, sofosbuvir được hấp thu nhanh chóng và trải qua quá trình chuyển hóa mạnh lần đầu ở gan và ruột. Sự phân cắt tiền được thủy phân nội bào được xúc tác bởi các enzym bao gồm carboxylesterase 1 và các bước phosphoryl hóa tuần tự được xúc tác bởi nucleotid kinase dẫn đến sự hình thành triphosphat tương tự nucleosid uridin có hoạt tính dược lý. Chất chuyển hóa không có hoạt tính chiếm ưu thế GS-331007 chiếm hơn 90% nồng độ các chất liên quan đến thuốc được hình thành thông qua các con đường tuần tự và song song để hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Sofosbuvir gốc chiếm khoảng 4% nồng độ các chất liên quan đến thuốc (xem “**Đặc tính dược động học**”). Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, cả sofosbuvir và GS-331007 đều được theo dõi cho mục đích phân tích dược động học.

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

Các sản phẩm thuốc gây cảm ứng P-gp mạnh trong ruột (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin và St. John's wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của SOBAX và do đó bị chống chỉ định với SOBAX (xem “**Chống chỉ định**”). Các sản phẩm thuốc gây cảm ứng P-gp vừa phải trong ruột (ví dụ: modafinil, oxcarbazepin và rifapentin) có thể làm giảm nồng độ sofosbuvir trong huyết tương dẫn đến giảm tác dụng điều trị của SOBAX. Không nên dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc như vậy với SOBAX (xem “**Cảnh báo và thận trọng**”).

Sử dụng đồng thời SOBAX với các sản phẩm thuốc ức chế P-gp và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của sofosbuvir mà không làm tăng nồng độ GS-331007 trong huyết tương, do đó SOBAX có thể được sử dụng đồng thời với các chất ức chế P-gp và/hoặc BCRP. Sofosbuvir và GS-331007 không phải là chất ức chế P-gp và BCRP và do đó dự kiến sẽ không làm tăng nồng độ của các sản phẩm thuốc là cơ chất của những chất vận chuyển này.

Con đường kích hoạt chuyển hóa nội bào của sofosbuvir được trung gian bởi các con đường phosphoryl hóa hydrolase và nucleotid có ái lực thấp và năng suất cao mà không có khả năng bị ảnh hưởng bởi các sản phẩm thuốc dùng đồng thời (xem “**Đặc tính dược động học**”).

Bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng vitamin K

Vì chức năng gan có thể thay đổi trong quá trình điều trị bằng SOBAX, theo dõi chặt chẽ các giá trị Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) được khuyến nghị.

Tác động của liệu pháp DAA đối với các thuốc được chuyển hóa ở gan

Dược động học của thuốc được chuyển hóa ở gan (ví dụ: thuốc ức chế miễn dịch như thuốc ức chế calcineurin) có thể bị ảnh hưởng bởi những thay đổi chức năng gan trong quá trình điều trị bằng DAA, liên quan đến sự thanh thải HCV.

Các tương tác khác

Thông tin về tương tác thuốc của SOBAX với các sản phẩm thuốc có khả năng dùng đồng thời được tóm tắt trong Bảng 5 bên dưới (trong đó khoảng tin cậy (CI) 90% của tỷ lệ trung bình bình phương nhỏ nhất hình học (GLSM - Geometric least-squares mean) nằm trong “↔”, được mở rộng bên trên “↑”, hoặc được mở rộng bên dưới “↓” ranh giới tương đương được xác định trước). Nội dung trong bảng không bao gồm tất cả.

Bảng 5: Tương tác giữa SOBAX và các sản phẩm thuốc khác

Thuốc theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc. Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) đối với AUC, Cmax, Cmin ^{a, b}	Khuyến cáo liên quan đến việc dùng đồng thời với SOBAX
<i>Thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương</i>		
Modafinil	Tương tác không được nghiên cứu. Mong đợi: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng of P-gp)	Việc sử dụng đồng thời SOBAX với modafinil dự kiến sẽ làm giảm nồng độ của sofosbuvir, dẫn đến giảm tác dụng điều trị của SOBAX. Dùng đồng thời như vậy không được khuyến khích.
<i>Chống loạn nhịp</i>		
Amiodaron	Ảnh hưởng đến nồng độ amiodaron và sofosbuvir chưa được biết.	Dùng đồng thời amiodaron với chế độ điều trị có chứa sofosbuvir có thể dẫn đến nhịp tim chậm có triệu chứng nghiêm trọng. Chỉ sử dụng nếu không có sự thay thế nào khác. Nên theo dõi chặt chẽ nếu sản phẩm thuốc này được dùng cùng với SOBAX (xem “ Cảnh báo và thận trọng ” và “ Tác dụng không mong muốn (ADR) ”).
<i>Thuốc chống đông</i>		
Thuốc đối kháng vitamin K	Tương tác không được nghiên cứu	Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ INR với tất cả các thuốc kháng vitamin K. Điều này là do chức năng gan thay đổi trong quá trình điều trị bằng SOBAX.

<i>Thuốc chống co giật</i>		
Phenobarbital Phenytoin	Tương tác không được nghiên cứu. Mong đợi: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng of P-gp)	SOBRAX chống chỉ định với phenobarbital và phenytoin (xem “ Chống chỉ định ”).
Carbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.52 (0.43, 0.62) ↓ AUC 0.52 (0.46, 0.59) C _{min} (NA) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1.04 (0.97, 1.11) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.04) C _{min} (NA) (cảm ứng of P-gp)	SOBRAX bị chống chỉ định với carbamazepin (xem “ Chống chỉ định ”).
Oxcarbazepin	Tương tác không được nghiên cứu. Mong đợi: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (cảm ứng of P-gp)	Dùng đồng thời SOBRAX với oxcarbazepin được cho là sẽ làm giảm nồng độ của sofosbuvir, dẫn đến giảm tác dụng điều trị của SOBRAX. Việc dùng đồng thời như vậy không được khuyến nghị (xem “ Cảnh báo và thận trọng ”).
<i>Thuốc kháng khuẩn</i>		
Rifampicin ^f (600 mg liều duy nhất)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) C _{min} (NA) (cảm ứng of P-gp)	SOBRAX bị chống chỉ định với rifampicin (xem “ Chống chỉ định ”).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.64 (0.53, 0.77) ↓ AUC 0.76 (0.63, 0.91) C _{min}	Không cần điều chỉnh liều SOBRAX khi sử dụng đồng thời với rifabutin.

	(NA) <i>GS 331007</i> $\leftrightarrow$ C _{max} 1.15 (1.03, 1.27) $\leftrightarrow$ AUC 1.03 (0.95, 1.12) C _{min} (NA) (cảm ứng of P-gp)	
Rifapentin	Tương tác không được nghiên cứu. Mong đợi: $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (cảm ứng of P-gp)	Dùng đồng thời SOBAX với rifapentin được cho là sẽ làm giảm nồng độ của sofosbuvir, dẫn đến giảm tác dụng điều trị của SOBAX. Việc dùng đồng thời như vậy không được khuyến nghị (xem “ Cảnh báo và thận trọng ”).
<i>Thảo dược bổ sung</i>		
St. John's wort	Tương tác không được nghiên cứu. Mong đợi: $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (cảm ứng of P-gp)	SOBAX chống chỉ định với St. John's wort (xem “ Chống chỉ định ”).
<i>Tác nhân chống virus HCV: Các chất ức chế HCV protease</i>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Tương tác không được nghiên cứu. Mong đợi: $\uparrow$ Sofosbuvir (TPV) $\leftrightarrow$ Sofosbuvir (BOC) $\leftrightarrow$ GS-331007 (TPV or BOC)	Không có dữ liệu về tương tác thuốc-thuốc liên quan đến việc sử dụng đồng thời SOBAX với boceprevir hoặc telaprev.
<i>Thuốc giảm đau gây nghiện</i>		
Methadone ^f (Điều trị duy trì bằng methadon [30 đến 130 mg/ngày])	<i>R-methadon</i> $\leftrightarrow$ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) $\leftrightarrow$ AUC 1.01 (0.85, 1.21) $\leftrightarrow$ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) <i>S-methadone</i> $\leftrightarrow$ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) $\leftrightarrow$ AUC 0.95 (0.77, 1.17) $\leftrightarrow$ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) <i>Sofosbuvir</i>	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc methadon khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và methadon.

	↓ Cmax 0.95c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30c (1.00, 1.69) Cmin (NA) GS-331007 ↓ Cmax 0.73c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04c (0.89, 1.22) Cmin (NA)	
<i>Thuốc ức chế miễn dịch</i>		
Ciclosporin ^e (600 mg liều duy nhất)	<i>Ciclosporin</i> ↔ Cmax 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) Cmin (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ Cmax 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) Cmin (NA) GS-331007 ↓ Cmax 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) Cmin (NA)	 Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc ciclosporin khi bắt đầu dùng đồng thời. Sau đó, có thể cần phải theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều ciclosporin.
Tacrolimus ^e (5 mg liều duy nhất)	<i>Tacrolimus</i> ↓ Cmax 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Cmin (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ Cmax 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) Cmin (NA) GS-331007 ↔ Cmax 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) Cmin (NA)	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc tacrolimus khi bắt đầu dùng đồng thời. Sau đó, có thể cần phải theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều của tacrolimus.
<i>Tác nhân chống virus HIV: Các chất ức chế reverse transcriptase</i>		
Efavirenz ^f (600 mg một lần mỗi ngày) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ Cmax 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03)	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc efavirenz khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và efavirenz

	↔ C_{min} 0.96 (0.93, 0.98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	
Emtricitabin^f (200 mg một lần mỗi ngày)^d	<i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc emtricitabin khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và emtricitabin.
Tenofovir disoproxil^f (245 mg một lần mỗi ngày)^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	Không cần điều chỉnh liều của sofosbuvir hoặc tenofovir disoproxil khi sofosbuvir và tenofovir disoproxil được sử dụng đồng thời
Rilpivirin^f (25 mg một lần mỗi ngày)	<i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09)	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc rilpivirin khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và rilpivirin.

	↔ Cmin 0.99 (0.94, 1.04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ Cmax 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) Cmin (NA) <i>GS-331007</i> ↔ Cmax 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) Cmin (NA)	
<i>Các tác nhân kháng virus HIV: Các chất ức chế HIV protease</i>		
Darunavir tăng cường với ritonavir ^f (800/100 mg một lần mỗi ngày)	<i>Darunavir</i> ↔ Cmax 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ Cmin 0.86 (0.78, 0.96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ Cmax 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) Cmin (NA) <i>GS-331007</i> ↔ Cmax 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) Cmin (NA)	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc darunavir (ritonavir tăng cường) khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và darunavir.
<i>Các tác nhân kháng virus HIV: Các chất ức chế integrase</i>		
Raltegravir ^f (400 mg hai lần mỗi ngày)	<i>Raltegravir</i> ↓ Cmax 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ Cmin 0.95 (0.81, 1.12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ Cmax 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) Cmin (NA) <i>GS-331007</i> ↔ Cmax 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) Cmin (NA)	Không cần điều chỉnh liều của sofosbuvir hoặc raltegravir khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và raltegravir.
<i>Thuốc tránh thai dùng đường uống</i>		

Norgestimat/ethinyl estradiol	<i>Norgestromin</i>	Không cần điều chỉnh liều norgestimat/ethinyl estradiol khi sử dụng đồng thời sofosbuvir và norgestimat/ethinyl estradiol
	↔ C _{max} 1.06 (0.93, 1.22)	
	↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20)	
	C _{min} (NA)	
	<i>Norgestrel</i>	
	↔ C _{max} 1.18 (0.99, 1.41)	
	↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44)	
	C _{min} (NA)	
	<i>Ethinyl estradiol</i>	
	↔ C _{max} 1.14 (0.96, 1.36)	
	↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25)	
	C _{min} (NA)	

NA = không có/không áp dụng

- Tỷ lệ trung bình (90% CI) của dược động học của thuốc dùng đồng thời có/không có sofosbuvir và tỷ lệ trung bình của sofosbuvir và GS-331007 có/không dùng thuốc đồng thời. Không ảnh hưởng = 1.00
- Tất cả các nghiên cứu về tương tác được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh
- So sánh dựa trên kiểm soát tiền sử
- Dùng như atripla
- Ranh giới tương đương sinh học 80%-125%
- Ranh giới tương đương 70%-143%

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn ở người lớn

Việc đánh giá các phản ứng không mong muốn dựa trên dữ liệu tổng hợp từ năm nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3 (cả có kiểm soát và không kiểm soát).

SOBRAX đã được nghiên cứu kết hợp với ribavirin, có hoặc không có peginterferon alfa. Trong bối cảnh này, không có phản ứng không mong muốn nào đối với sofosbuvir được xác định. Các phản ứng không mong muốn phổ biến nhất của thuốc xảy ra ở bệnh nhân dùng sofosbuvir và ribavirin hoặc sofosbuvir, ribavirin và peginterferon alfa là mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn và mất ngủ.

Các phản ứng không mong muốn của thuốc sau đây đã được xác định với sofosbuvir kết hợp với ribavirin hoặc kết hợp với peginterferon alfa và ribavirin (Bảng 6). Các phản ứng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo tần suất và phân loại hệ cơ quan trong cơ thể. Tần suất được xác định như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) hoặc rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Bảng 6: Các phản ứng không mong muốn của thuốc được xác định khi sofosbuvir kết hợp với ribavirin hoặc peginterferon alfa và ribavirin

Tần suất	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
----------	-------------------------------------	------------------------------

<i>Nhiễm trùng:</i>		
Phổ biến	viêm mũi họng	
<i>Rối loạn hệ máu và bạch huyết:</i>		
Rất phổ biến	huyết sắc tố giảm	thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng tế bào lympho, giảm số lượng tiểu cầu
Phổ biến	thiếu máu	
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</i>		
Rất phổ biến	giảm thèm ăn ^d	giảm thèm ăn
Phổ biến		cân nặng giảm
<i>Rối loạn tâm thần:</i>		
Rất phổ biến	mất ngủ	mất ngủ
Phổ biến	trầm cảm	trầm cảm, lo lắng, kích động
<i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>		
Rất phổ biến	đau đầu	chóng mặt, nhức đầu
Phổ biến	rối loạn sự chú ý	đau nửa đầu, suy giảm trí nhớ, rối loạn chú ý
<i>Rối loạn mắt:</i>		
Phổ biến		nhìn mờ
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:</i>		
Rất phổ biến		khó thở, ho
Phổ biến	khó thở, khó thở khi gắng sức, ho	khó thở khi gắng sức
<i>Rối loạn tiêu hóa:</i>		
Rất phổ biến	buồn nôn	tiêu chảy, buồn nôn, nôn
Phổ biến	khó chịu ở bụng, táo bón, khó tiêu	táo bón, khô miệng, trào ngược dạ dày thực quản
<i>Rối loạn gan mật:</i>		
Rất phổ biến	tăng bilirubin máu	tăng bilirubin máu
<i>Rối loạn da và mô dưới da:</i>		

Rất phổ biến		phát ban, ngứa
Phổ biến	rụng tóc, khô da, ngứa	rụng tóc, khô da
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết:</i>		
Rất phổ biến		đau khớp, đau cơ
Phổ biến	đau khớp, đau lưng, co thắt cơ, đau cơ	đau lưng, co thắt cơ
<i>Các rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc:</i>		
Rất phổ biến	mệt mỏi, khó chịu	ớn lạnh, mệt mỏi, bệnh giống như cúm, khó chịu, đau, sốt
Phổ biến	sốt, suy nhược	đau ngực, suy nhược

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Giảm cảm giác ngon miệng được xác định là phản ứng không mong muốn khi dùng SOBAX kết hợp với dung dịch uống ribavirin ở bệnh nhân nhi từ 3 đến < 12 tuổi.

Mô tả các phản ứng không mong muốn được lựa chọn

Rối loạn nhịp tim

Các trường hợp nhịp tim chậm nghiêm trọng và block tim đã được quan sát thấy khi chế độ điều trị có chứa sofosbuvir được sử dụng kết hợp với amiodaron và/hoặc các sản phẩm thuốc khác làm giảm nhịp tim (xem “**Cảnh báo và thận trọng**” và “**Tương tác, tương kỵ của thuốc**”).

Rối loạn da

Không rõ tần suất: Hội chứng Stevens-Johnson.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt khác

Đồng nhiễm HIV/HCV

Hồ sơ an toàn của sofosbuvir và ribavirin ở bệnh nhân trưởng thành đồng nhiễm HCV/HIV tương tự như ở bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc được điều trị bằng sofosbuvir và ribavirin trong các nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3.

Bệnh nhân chờ ghép gan

Hồ sơ an toàn của sofosbuvir và ribavirin ở bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm HCV trước khi ghép gan tương tự như ở những bệnh nhân được điều trị bằng sofosbuvir và ribavirin trong các nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3.

Bệnh nhân suy thận

Sofosbuvir kết hợp liều cố định với ledipasvir được sử dụng trong 12 tuần cho 18 bệnh nhân mắc CHC kiểu gen 1 và suy thận nặng trong một nghiên cứu ngoài nhãn (Nghiên cứu 0154). Tính an toàn của sofosbuvir khi kết hợp liều cố định với ledipasvir hoặc velpatasvir đã được nghiên cứu ở 154 bệnh nhân mắc ESRD cần lọc máu (Nghiên cứu 4062 và Nghiên cứu 4063). Trong bối cảnh này, nồng độ của chất chuyển hóa sofosbuvir GS-331007 tăng gấp 20 lần, vượt quá mức mà các phản ứng không mong muốn đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm tiền lâm sàng. Trong bộ dữ liệu an toàn lâm sàng hạn chế này, tỷ lệ biến cố bất lợi và tử vong không tăng rõ rệt so với những gì được mong đợi ở bệnh nhân ESRD.

Người lớn ghép gan

Hồ sơ an toàn của sofosbuvir và ribavirin ở những người trưởng thành được ghép gan bị viêm gan C mạn tính tương tự như ở những bệnh nhân được điều trị bằng sofosbuvir và ribavirin trong các nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3. Trong nghiên cứu 0126, tình trạng giảm huyết sắc tố trong quá trình điều trị là rất phổ biến với 32,5% (13/40 bệnh nhân) bị giảm huyết sắc tố xuống < 10 g/dL, 1 trong số họ cũng bị giảm xuống < 8,5 g/dL. Tám bệnh nhân (20%) được dùng epoetin và/hoặc sản phẩm máu. Ở 5 bệnh nhân (12,5%), thuốc nghiên cứu bị ngưng, thay đổi hoặc gián đoạn do tác dụng không mong muốn.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của SOBAX ở bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên dựa trên dữ liệu từ 106 bệnh nhân được điều trị bằng SOBAX và ribavirin trong 12 tuần (bệnh nhân có kiểu gen 2) và trong 24 tuần (bệnh nhân có kiểu gen 3) trong Giai đoạn 2, thử nghiệm lâm sàng nhãn mờ. Không có phản ứng không mong muốn của thuốc cụ thể đối với SOBAX đã được xác định. Các phản ứng không mong muốn quan sát được nhìn chung phù hợp với những phản ứng quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng về SOBAX kết hợp với ribavirin ở người lớn (xem Bảng 6). Giảm cảm giác thèm ăn được quan sát thấy là một phản ứng không mong muốn rất phổ biến của thuốc đối với SOBAX khi dùng kết hợp với dung dịch uống ribavirin ở bệnh nhân nhi từ 3 đến < 12 tuổi.

11. Quá liều và cách xử trí

Liều cao nhất được ghi nhận của sofosbuvir là một liều duy nhất trên mức điều trị của sofosbuvir 1.200 mg dùng cho 59 đối tượng khỏe mạnh. Trong nghiên cứu đó, không có tác dụng không mong muốn nào được quan sát thấy ở mức liều này và các phản ứng không mong muốn tương tự về tần suất và mức độ nghiêm trọng với những phản ứng được báo cáo ở nhóm điều trị bằng giả dược và sofosbuvir 400 mg. Tác dụng của liều cao hơn là không rõ.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi dùng quá liều SOBAX. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng về độc tính. Điều trị quá liều SOBAX bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn cũng như theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thẩm tách máu có thể loại bỏ một cách hiệu quả (tỷ lệ chiết xuất 53%) chất chuyển hóa chiếm ưu thế trong tuần hoàn GS 331007. Một đợt thẩm tách máu kéo dài 4 giờ đã loại bỏ 18% liều dùng.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng vi-rút tác dụng toàn thân, thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp.

Mã ATC: J05AP08.

Cơ chế hoạt động

Sofosbuvir là một chất ức chế toàn bộ kiểu gen của RNA polymerase phụ thuộc RNA HCV NS5B, rất cần thiết cho sự nhân lên của virus. Sofosbuvir là một tiền chất nucleotid trải qua quá trình chuyển hóa nội bào để tạo thành triphosphat tương tự uridin có hoạt tính dược lý (GS-461203), có thể được kết hợp vào RNA HCV bởi NS5B polymerase và hoạt động như một chất kết thúc chuỗi. Trong một thử nghiệm sinh hóa, GS-461203 đã ức chế hoạt động polymerase của NS5B tái tổ hợp từ kiểu gen HCV 1b, 2a, 3a và 4a với giá trị nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) nằm trong khoảng từ 0,7 đến 2,6 μ M. GS-461203 (chất chuyển hóa có hoạt tính của sofosbuvir) không phải là chất ức chế DNA và RNA polymerase của con người cũng như không phải là chất ức chế RNA polymerase của ty thể.

Hoạt động chống vi-rút

Trong các thử nghiệm sao chép HCV, giá trị nồng độ hiệu quả (EC₅₀) của sofosbuvir đối với các bản sao có chiều dài đầy đủ từ kiểu gen 1a, 1b, 2a, 3a và 4a lần lượt là 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 và 0,04 μ M và giá trị EC₅₀ của sofosbuvir đối với bản sao của thể di truyền 1b mã hóa NS5B từ kiểu gen 2b, 5a hoặc 6a là 0,014 đến 0,015 μ M. Giá trị trung bình $\pm$ SD EC₅₀ của sofosbuvir đối với các bản sao mã hóa trình tự NS5B từ các chủng phân lập lâm sàng là 0,068 $\pm$ 0,024 μ M đối với kiểu gen 1a (n = 67), 0,11 $\pm$ 0,029 μ M đối với kiểu gen 1b (n = 29), 0,035 $\pm$ 0,018 μ M đối với kiểu gen 2 (n = 15) và 0,085 $\pm$ 0,034 μ M đối với kiểu gen 3a (n = 106). Trong các thử nghiệm này, hoạt tính

kháng vi-rút *in vitro* của sofosbuvir đối với các kiểu gen ít phổ biến hơn 4, 5 và 6 tương tự như hoạt tính được quan sát đối với các kiểu gen 1, 2 và 3.

Sự hiện diện của 40% huyết thanh người không ảnh hưởng đến hoạt tính chống HCV của sofosbuvir.

Đề kháng

Trong nuôi cấy tế bào

Các bản sao HCV giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir đã được chọn lọc trong nuôi cấy tế bào cho nhiều kiểu gen bao gồm 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a và 6a. Giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir có liên quan đến chất thay thế NS5B gốc S282T trong tất cả các kiểu gen sao chép được kiểm tra. Quá trình gây đột biến định hướng tại chỗ của sự thay thế S282T trong các bản sao của 8 kiểu gen làm giảm tính nhạy cảm với sofosbuvir từ 2 đến 18 lần và giảm khả năng sao chép của vi rút từ 89% đến 99% so với kiểu đại tương ứng. Trong các thử nghiệm sinh hóa, NS5B polymerase tái tổ hợp từ các kiểu gen 1b, 2a, 3a và 4a biểu hiện sự thay thế S282T cho thấy giảm tính nhạy cảm với GS-461203 so với các kiểu đại tương ứng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng - Người lớn

Trong một phân tích tổng hợp trên 991 bệnh nhân đã dùng sofosbuvir trong các nghiên cứu Giai đoạn 3, 226 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để phân tích kháng thuốc do thất bại về mặt virus học hoặc ngừng thuốc nghiên cứu sớm và có HCV RNA > 1.000 IU/mL. Trình tự NS5B sau đường cơ sở có sẵn cho 225 trong số 226 bệnh nhân, với dữ liệu giải trình tự sâu (ngưỡng xét nghiệm là 1%) từ 221 bệnh nhân trong số này. Sự thay thế kháng thuốc liên quan đến sofosbuvir S282T không được phát hiện ở bất kỳ bệnh nhân nào trong số những bệnh nhân này bằng cách giải trình tự sâu hoặc giải trình tự quần thể.

Sự thay thế S282T trong NS5B đã được phát hiện ở một đối tượng đơn trị liệu bằng SOBAX trong một nghiên cứu Giai đoạn 2. Đối tượng này chứa < 1% HCV S282T lúc ban đầu và phát triển S282T (> 99%) sau 4 tuần điều trị dẫn đến thay đổi gấp 13,5 lần trong sofosbuvir EC50 và giảm khả năng sao chép của vi rút. Sự thay thế S282T trở lại kiểu tự nhiên trong 8 tuần tới và không còn có thể phát hiện được bằng cách giải trình tự sâu sau 12 tuần sau điều trị.

Hai chất thay thế NS5B, L159F và V321A, đã được phát hiện trong các mẫu tái phát sau điều trị từ nhiều bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 3 trong các nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn 3. Không phát hiện thấy sự thay đổi về tính nhạy cảm kiểu hình đối với sofosbuvir hoặc ribavirin của đối tượng phân lập với các chất thay thế này. Ngoài ra, các chất thay thế S282R và L320F đã được phát hiện khi điều trị bằng cách giải trình tự sâu ở đối tượng trước khi ghép với đáp ứng điều trị một phần. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này là không rõ.

Ảnh hưởng của đa hình HCV ban đầu đến kết quả điều trị

Người trưởng thành

Các trình tự NS5B ban đầu đã thu được đối với 1.292 bệnh nhân từ các nghiên cứu Giai đoạn 3 bằng cách giải trình tự quần thể và sự thay thế S282T không được phát hiện ở bất kỳ đối tượng nào có trình tự cơ bản có sẵn. Trong một phân tích đánh giá tác động của các đa hình ban đầu đối với kết quả điều trị, không quan sát thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê nào giữa sự hiện diện của bất kỳ biến thể HCV NS5B nào lúc ban đầu và kết quả điều trị.

Trẻ em

Sự hiện diện của NS5B RAVs không ảnh hưởng đến kết quả điều trị; tất cả các bệnh nhân với RAVs ức chế nucleosid NS5B ban đầu đều đạt được đáp ứng virus kéo dài sau khi điều trị bằng sofosbuvir.

Đề kháng chéo

Các bản sao HCV thể hiện sự thay thế S282T kháng thuốc liên quan đến sofosbuvir hoàn toàn nhạy cảm với các nhóm thuốc chống HCV khác. Sofosbuvir duy trì hoạt động chống lại các chất thay thế

NS5B L159F và L320F liên quan đến khả năng kháng các chất ức chế nucleosid khác. Sofosbuvir hoạt động chống lại các chất thay thế có liên quan đến việc kháng các thuốc kháng vi-rút tác động trực tiếp khác với các cơ chế hoạt động khác nhau, chẳng hạn như chất ức chế không phải nucleosid NS5B, chất ức chế protease NS3 và chất ức chế NS5A.

13. Đặc tính dược động học

Sofosbuvir là một tiền chất nucleotid được chuyển hóa mạnh. Chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành trong tế bào gan và không được quan sát thấy trong huyết tương. Chất chuyển hóa chiếm ưu thế (> 90%), GS-331007, không có hoạt tính. Nó được hình thành thông qua các con đường tuần tự và song song để hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính.

Hấp thu

Các đặc tính dược động học của sofosbuvir và chất chuyển hóa chủ yếu trong tuần hoàn GS-331007 đã được đánh giá ở những đối tượng người lớn khỏe mạnh và bệnh nhân viêm gan C mạn tính. Sau khi uống, sofosbuvir được hấp thu nhanh chóng và nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy khoảng 0,5-2 giờ sau khi uống, bất kể mức độ liều.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của GS-331007 được quan sát thấy sau khi dùng thuốc từ 2 đến 4 giờ. Dựa trên phân tích dược động học dân số ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen từ 1 đến 6 (n = 986), AUC₀₋₂₄ ở trạng thái ổn định đối với sofosbuvir và GS-331007 lần lượt là 1.010 ng.giờ/mL và 7.200 ng.giờ/mL. So với các đối tượng khỏe mạnh (n = 284), sofosbuvir và GS-331007 AUC₀₋₂₄ cao hơn 57% và thấp hơn 39%, tương ứng ở bệnh nhân nhiễm HCV.

Ảnh hưởng của thức ăn

Liên quan đến tình trạng nhịn ăn, việc sử dụng một liều duy nhất sofosbuvir với một bữa ăn tiêu chuẩn nhiều chất béo làm chậm tốc độ hấp thu của sofosbuvir. Mức độ hấp thu của sofosbuvir tăng khoảng 1,8 lần mà ít ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh. Nồng độ GS-331007 không bị thay đổi khi có bữa ăn nhiều chất béo.

Phân bố

Sofosbuvir không phải là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu ở gan, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ (OATP) 1B1 hoặc 1B3 và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT) 1. Mặc dù được bài tiết chủ động qua ống thận, GS 331007 không phải là cơ chất của các chất vận chuyển qua thận bao gồm cả anion hữu cơ chất vận chuyển (OAT) 1 hoặc 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP hoặc MATE1. Sofosbuvir và GS 331007 không phải là chất ức chế vận chuyển thuốc P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 và OCT1. GS-331007 không phải là chất ức chế OAT1, OCT2 và MATE1.

Sofosbuvir liên kết khoảng 85% với protein huyết tương của người (dữ liệu *ex vivo*) và sự gắn kết này không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong khoảng từ 1 µg/mL đến 20 µg/mL. Sự gắn kết với protein của GS-331007 ở mức tối thiểu trong huyết tương người. Sau một liều duy nhất 400 mg [14C]-sofosbuvir ở những đối tượng khỏe mạnh, tỷ lệ phóng xạ 14C trong máu và huyết tương xấp xỉ 0,7.

Chuyển hóa

Sofosbuvir được chuyển hóa mạnh ở gan để tạo thành triphosphat tương tự nucleosid có hoạt tính được lý GS-461203. Con đường chuyển hóa bao gồm quá trình thủy phân tuần tự gốc este carboxyl được xúc tác bởi cathepsin A (CatA) hoặc carboxylesterase 1 (CES1) của người và sự phân cắt phosphoramidat bởi protein liên kết nucleotid bộ ba histidin 1 (HINT1), sau đó là quá trình phosphoryl hóa bởi con đường sinh tổng hợp nucleotid pyrimidin. Quá trình khử phospho dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa nucleosid GS-331007 không thể được tái phospho hóa một cách hiệu quả và thiếu hoạt tính kháng HCV *in vitro*. Sofosbuvir và GS-331007 không phải là cơ chất hoặc chất ức chế các enzyme UGT1A1 hoặc CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6.

Sau khi uống một liều đơn 400 mg [14C]-sofosbuvir, sofosbuvir và GS-331007 chiếm khoảng 4% và > 90% nồng độ các chất liên quan đến thuốc (tổng AUC được điều chỉnh theo trọng lượng phân tử của sofosbuvir và các chất chuyển hóa của nó).

Thải trừ

Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg [14C]-sofosbuvir, tổng lượng thu hồi trung bình của liều đó lớn hơn 92%, bao gồm khoảng 80%, 14% và 2,5% được thu hồi tương ứng trong nước tiểu, phân và khí thở ra. Phần lớn liều sofosbuvir được tìm thấy trong nước tiểu là GS-331007 (78%) trong khi 3,5% được tìm thấy dưới dạng sofosbuvir. Dữ liệu này chỉ ra rằng thanh thải qua thận là con đường thải trừ chính của GS-331007 với phần lớn được bài tiết chủ động. Thời gian bán thải trung bình của sofosbuvir và GS-331007 lần lượt là 0,4 và 27 giờ.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Độ tuyến tính liều của sofosbuvir và chất chuyển hóa chính, GS-331007, được đánh giá ở những đối tượng khỏe mạnh lúc đói. AUC của sofosbuvir và GS-331007 gần như tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 200 mg đến 400 mg.

Được động học các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính và chủng tộc

Không có sự khác biệt về được động học về mặt lâm sàng do giới tính hoặc chủng tộc đã được xác định đối với sofosbuvir và GS 331007.

Người cao tuổi

Phân tích được động học quần thể ở những bệnh nhân nhiễm HCV cho thấy rằng trong độ tuổi được phân tích (19 đến 75 tuổi), tuổi tác không có ảnh hưởng lâm sàng đối với việc tiếp xúc với sofosbuvir và GS-331007. Các nghiên cứu lâm sàng về sofosbuvir bao gồm 65 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Tỷ lệ đáp ứng quan sát được đối với bệnh nhân trên 65 tuổi tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn trong các nhóm điều trị.

Suy thận

Bảng 7 tóm tắt ảnh hưởng của các mức độ suy thận khác nhau đối với nồng độ của sofosbuvir và GS-331007 so với các đối tượng có chức năng thận bình thường, như được mô tả trong Bảng 7.

Bảng 7: Ảnh hưởng của các mức độ suy thận khác nhau đối với nồng độ (AUC) của sofosbuvir và GS-331007 so với các đối tượng có chức năng thận bình thường

	Đối tượng âm tính với HCV					Đối tượng bị nhiễm HCV	
	Suy thận nhẹ (eGFR $\geq$ 50 and < 80 mL/phút/1,73m ²)	Suy thận trung bình (eGFR $\geq$ 30 và < 50 mL/phút/1,73m ²)	Suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73m ²)	ESRD cần lọc máu		Suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73m ²)	ESRD cần lọc máu
				Liều dùng 1 giờ trước khi lọc máu	Liều dùng 1 giờ sau khi lọc máu		
Sofosbuvir	1,6 lần↑	2,1 lần↑	2,7 lần↑	1,3 lần↑	1,6 lần↑	~2 lần↑	1,9 lần↑
GS-331007	1,6 lần↑	1,9 lần↑	5,5 lần↑	$\geq$ 10 lần↑	$\geq$ 20 lần↑	~7 lần↑	21 lần↑

Được động học của sofosbuvir đã được nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành âm tính với HCV bị suy thận nhẹ (eGFR $\geq$ 50 và < 80 mL/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR $\geq$ 30 và < 50 mL/phút/1,73 m²), suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân mắc ESRD cần chạy thận nhân tạo sau khi dùng liều đơn 400 mg sofosbuvir, so với bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận bình thường (eGFR > 80 mL/phút/1,73 m²). GS-331007 được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu với

hệ số chiết xuất khoảng 53%. Sau một liều duy nhất 400 mg sofosbuvir, thẩm tách máu trong 4 giờ đã loại bỏ 18% liều sofosbuvir đã dùng.

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm HCV bị suy thận nặng được điều trị bằng sofosbuvir 200 mg với ribavirin (n=10) hoặc sofosbuvir 400 mg với ribavirin (n=10) trong 24 tuần hoặc ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) trong 24 tuần. Sau 12 tuần, được động học của sofosbuvir và GS-331007 phù hợp với được động học được quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn âm tính với HCV bị suy thận nặng.

Dược động học của sofosbuvir và GS-331007 đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm HCV mắc ESRD cần lọc máu được điều trị bằng ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) trong 8, 12 hoặc 24 tuần hoặc sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) trong 12 tuần, và so với những bệnh nhân không bị suy thận trong các thử nghiệm ledipasvir/sofosbuvir và sofosbuvir/velpatasvir Giai đoạn 2/3 (xem “**Cảnh báo và thận trọng**”).

Suy gan

Dược động học của sofosbuvir đã được nghiên cứu sau khi dùng liều 400 mg sofosbuvir trong 7 ngày ở bệnh nhân trưởng thành nhiễm HCV bị suy gan vừa và nặng (CPT loại B và C). So với bệnh nhân có chức năng gan bình thường, AUC₀₋₂₄ của sofosbuvir cao hơn 126% và 143% ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng, trong khi AUC₀₋₂₄ của GS 331007 cao hơn tương ứng là 18% và 9%. Phân tích dược động học dân số ở những bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm HCV chỉ ra rằng bệnh xơ gan không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến việc tiếp xúc với sofosbuvir và GS-331007. Không khuyến cáo điều chỉnh liều sofosbuvir cho bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng (xem “**Liều lượng và cách dùng**”).

Trẻ em

Phối nhiễm sofosbuvir và GS-331007 ở bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên tương tự như ở người lớn từ các nghiên cứu Giai đoạn 2/3 sau khi dùng sofosbuvir. Dược động học của sofosbuvir và GS-331007 chưa được thiết lập ở bệnh nhi < 3 tuổi (xem “**Liều lượng và cách dùng**”).

(Các) mối quan hệ dược động học/dược lực học

Tính hiệu quả, về mặt đáp ứng virus nhanh, đã được chứng minh là có tương quan với việc tiếp xúc với sofosbuvir cũng như GS 331007. Tuy nhiên, cả hai thực thể này đều không được chứng minh là dấu hiệu thay thế chung cho hiệu quả (SVR12) ở liều điều trị 400 mg.

14. Quy cách đóng gói: Vỉ 10 viên, Hộp 3 vỉ; 5 vỉ; 10 vỉ. Chai 50 viên, 100 viên và 200 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

