【目錄】C 型肝炎全口服新藥仿單 110 年 12 月 13 日

Zepatier
(elbasvir + grazoprevir) .....(1)

Epclusa
(sofosbuvir + velpatasvir) .....(30)

Harvoni
(ledipasvir + sofosbuvir) .....(57)

Maviret
(glecaprevir + pibrentasvir) .....(94)

Vosevi
(sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir) ..... (126)

賀肝樂膜衣錠
ZEPATIER (ELBASVIR AND GRAZOPREVIR) TABLET

衛部藥輸字第 026972 號
本藥須由醫師處方使用

uspi-mk5172a-t-1912r006
S-CCDS-MK5172A-T-022020
USPI-RCN000016110-TW-20201002

警語：合併感染HCV與HBV之患者發生B型肝炎病毒再活化的風險

所有患者在開始使用ZEPATIER治療之前都應先評估是否有證據顯示目前或先前曾發生B型肝炎病毒(HBV)感染。在合併感染HCV/HBV且正在接受或已完成HCV直接作用性抗病毒劑治療但未接受HBV抗病毒劑治療的患者中，曾有發生HBV再活化的報告。有些病例並曾因而引發猛爆性肝炎、肝臟衰竭及死亡。對合併感染HCV/HBV的患者，在進行HCV治療期間與治療後追蹤期間應監測是否發生肝炎爆發或HBV再活化。應視臨床需要針對HBV感染進行適當的病患處理***[參見警語及注意事項(5.1)]***。

1 適應症與用途

Zepatier適用於治療成人的慢性C型肝炎基因型第1或第4型感染症。

2 劑量與用法

2.1 開始治療前的檢驗

HBV感染檢測
所有患者在開始使用ZEPATIER進行HCV治療之前都應先檢測B型肝炎表面抗原(HBsAg)及B型肝炎核心抗體(anti-HBc)，藉以評估是否有證據顯示目前或先前曾發生HBV感染***[參見警語及注意事項(5.1)]***。

針對HCV基因型第1a型感染患者進行NS5A抗藥性檢測
對罹患HCV基因型第1a型感染症的患者，建議在開始使用ZEPATIER治療前先檢測是否出現帶有NS5A抗藥性相關多形性的病毒，再據以確定劑量與療程***[參見劑量與用法(2.2)、表1]***。在接受ZEPATIER治療12週的受試者中，治療前帶有一種(含)以上發生於胺基酸位置28、30、31或93之NS5A抗藥性相關多形性的基因型第1a型感染患者的持續性病毒學療效反應率(SVR12)較低***[參見微生物學(12.4)、表11]***。

肝功能實驗室檢驗
在使用ZEPATIER治療之前與治療期間應進行肝功能實驗室檢驗***[參見警語及注意事項(5.2)]***。

2.2 成人建議劑量

ZEPATIER是一種含有兩種藥物的固定劑量複方產品，每顆錠劑含有50毫克elbasvir與100毫克grazoprevir。ZEPATIER的建議劑量為每天一次隨食物或不隨食物口服一顆錠劑***[參見臨床藥理學(12.3)]***。對某些病患族群，ZEPATIER必須與ribavirin併用(參見表1)。與ZEPATIER併用於治療未併有腎功能不全的患者時，ribavirin的建議劑量係以體重為依據，並分成兩劑與食物併服。關於ribavirin之用法與劑量調整方式的進一步資訊，請參見ribavirin的仿單說明。

療法與療程
復發率會受治療前之宿主因素及病毒因素的影響，且在某些族群中會因療法與療程而異***[參見臨床研究(14)]***。

表1所示為依據病患族群與基因型使用ZEPATIER治療單獨感染HCV及合併感染HCV/HIV-1之患者的建議療法與療程，包括併有或未併有肝硬化及併有或未併有腎功能不全(包括接受血液透析治療)的患者。

表1：針對併有或未併有肝硬化之患者使用ZEPATIER治療HCV基因型第1或4型感染症的建議療法與療程

病患族群	治療藥物	療程
基因型第1a型：未曾接受治療或先前曾使用PegIFN/RBV治療*，且治療前未帶有NS5A多形性†	ZEPATIER	12週
基因型第1a型：未曾接受治療或先前曾使用PegIFN/RBV治療*，且治療前帶有NS5A多形性†	ZEPATIER+Ribavirin‡	16週
基因型第1b型：未曾接受治療或先前曾使用PegIFN/RBV治療*	ZEPATIER	12週
基因型第1a§或1b型：先前曾使用PegIFN/RBV/PI治療¶	ZEPATIER+Ribavirin‡	12週
基因型第4型：未曾接受治療或先前曾使用PegIFN/RBV復發者	ZEPATIER	12週
基因型第4型：先前曾使用PegIFN/RBV治療，治療中發生病毒學失敗#	ZEPATIER+Ribavirin‡	16週

*先前曾使用peginterferon alfa (PegIFN) + ribavirin (RBV)治療失敗的患者。

†發生於胺基酸位置28、30、31或93的NS5A抗藥性相關多形性。請參見第2.1節「開始治療前的檢驗」中的「針對HCV基因型第1a型感染患者進行NS5A抗藥性檢測」小節。

‡對CrCl高於50毫升/分鐘的患者，ribavirin的建議劑量係以體重為依據(低於66公斤=800毫克/日，66至80公斤=1000毫克/日，81至105公斤=1200毫克/日，高於105公斤=1400毫克/日)，並分成兩劑與食物併服。對CrCl低於或等於50毫升/分鐘之患者的ribavirin劑量調整方式，請參見ribavirin錠劑的仿單說明。

§對治療前帶有一種(含)以上發生於胺基酸位置28、30、31及93之NS5A抗藥性相關多形性且先前曾使用PegIFN/RBV/PI治療的基因型第1a型感染患者，理想的ZEPATIER療法與療程尚未確立。

¶先前曾使用PegIFN + RBV + HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑(PI：boceprevir、simeprevir或telaprevir)治療失敗的患者。

#治療中病毒學失敗是指對先前治療無反應、部分反應、病毒學突破(virologic breakthrough)或反彈或不耐受的患者。

重度腎功能不全(預估腎絲球過濾率< 30 mL/min/1.73m^2)或末期腎臟病(ESRD)的感染HCV基因型第1a、1b或4型患者，建議給予ZEPATIER治療12週(不加上ribavirin)。

2.3 腎功能不全

對任何程度的腎功能不全患者，包括接受血液透析治療的患者，皆不建議調整ZEPATIER的劑量。應遵照表1中的建議投予ZEPATIER (併用或不併用ribavirin) ***[參見特殊族群之使用(8.8)與臨床研究(14.4)]***。對CrCl低於或等於50毫升/分鐘之患者的ribavirin劑量調整方式，請參見ribavirin錠劑的仿單說明。

2.4 肝功能不全

對輕度肝功能不全(Child-Pugh A)的患者，並不建議調整ZEPATIER的劑量。ZEPATIER禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者***[參見禁忌(4)、特殊族群之使用(8.9)與臨床藥理學(12.3)]***。

3 劑型與含量規格

ZEPATIER為米色的橢圓形膜衣錠，一面刻有「770」字樣，另一面為光面。每顆錠劑含有50毫克elbasvir與100毫克grazoprevir。

4 禁忌

- ZEPATIER禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者，因為預期grazoprevir的血中濃度會明顯升高，丙胺酸轉胺酶(ALT)升高的風險也會提高***[參見警語及注意事項(5.2)、特殊族群之使***

用(8.9)與臨床藥理學(12.3)]。

- ZEPATIER禁止與已知或預期顯著增加grazoprevir血中濃度之有機陰離子運輸多肽1B1/3 (OATP1B1/3)抑制劑、強效細胞色素P450 3A (CYP3A)誘導劑及efavirenz併用*[參見警語及注意事項(5.4)、藥物交互作用(7)與臨床藥理學(12.3)]*。
- 將ZEPATIER與ribavirin合併投予時，ribavirin的使用禁忌也適用於此合併療法。請參見ribavirin之仿單中的禁忌說明。

表2所列為禁止與ZEPATIER併用的藥物。

表2：禁止與ZEPATIER併用的藥物

藥物類別	**類別中禁止與ZEPATIER併用的藥物**	**臨床意見***
抗癲癇藥物	Phenytoin Carbamazepine	由於強力的CYP3A誘導作用會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度明顯降低，因此可能會導致ZEPATIER的病毒學療效反應喪失。
抗分支桿菌藥物	Rifampin	由於強力的CYP3A誘導作用會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度明顯降低，因此可能會導致ZEPATIER的病毒學療效反應喪失。
草藥製劑	聖約翰草 (貫葉連翹)	由於強力的CYP3A誘導作用會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度明顯降低，因此可能會導致ZEPATIER的病毒學療效反應喪失。
HIV治療藥物	Efavirenz†	由於強力的CYP3A誘導作用會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度明顯降低，因此可能會導致ZEPATIER的病毒學療效反應喪失。
HIV治療藥物	Atazanavir Darunavir Lopinavir Saquinavir Tipranavir	由於OATP1B1/3抑制作用會導致grazoprevir的血中濃度明顯升高，因此可能會使ALT升高的風險提高。
免疫抑制劑	Cyclosporine	由於OATP1B1/3抑制作用會導致grazoprevir的血中濃度明顯升高，因此可能會使ALT升高的風險提高。

*此表並未完整列出所有會強效誘導CYP3A的藥物。此表可能並未列出所有會顯著增加grazoprevir血中濃度之OATP1B1/3抑制劑。

†Efavirenz在此表中是被歸類為強效的CYP3A誘導劑，因為併用會使grazoprevir的曝藥量降低≥80% *[參見表8]*。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染HCV與HBV之患者發生B型肝炎病毒再活化的風險

在合併感染HCV/HBV且正在接受或已完成HCV直接作用性抗病毒劑治療但未接受HBV抗病毒劑治療的患者中，曾有發生B型肝炎病毒(HBV)再活化的報告。有些病例並曾因而引發猛爆性肝炎、肝臟衰竭及死亡。在HBsAg陽性的患者中曾有這類病例報告，在血清學證據顯示曾經發生HBV感染但已復原(亦即HBsAg陰性且HBc抗體陽性)的患者中也曾有這類病例報告。在接受某些免疫抑制劑或化學治療劑治療的患者中，也曾有發生HBV再活化的報告；在這些患者中，因使用HCV直接作用性抗病毒劑治療而發生HBV再活化的風險可能會升高。

HBV再活化的特徵為HBV複製作用的表現突然加劇，其表現可為血清HBV DNA含量快速升高。在曾經發生HBV感染但已復原的患者中，可能會發生HBsAg再現。HBV複製作用再活化可能會伴隨發生肝炎(如轉胺酶濃度升高)，在嚴重的病例中並可能會發生膽紅素濃度升高、肝臟衰竭及死亡。

所有患者在開始使用ZEPATIER進行HCV治療之前都應先檢測HBsAg及HBc抗體，藉以評估是否有證據顯示目前或先前曾發生HBV感染。對血清學證據顯示發生HBV感染的患者，在使用ZEPATIER進行HCV治療期間與治療後追蹤期間應監測是否出現肝炎爆發或HBV再活化的臨床徵兆與實驗室徵兆。應視臨床需要針對HBV感染進行適當的病患處理。

5.2 ALT升高的風險提高

在ZEPATIER併用或未併用ribavirin的臨床試驗期間，有1%的受試者發生ALT自正常值升高至超過5倍正常值上限(ULN)的現象，且通常都是發生於治療第8週或之後。ALT升高的病例通常都沒有症狀，且大部份在持續治療下或治療結束後便會消退。在下列子族群中，晚發性ALT升高的發生率較高：女性(2% [10/608])、亞洲人(2% [4/164])及65歲(含)以上(2% [3/177]) *[參見不良反應(6.1)]*。

應於開始治療前、治療第8週及臨床顯示必要時進行肝功能實驗室檢驗。對接受16週治療的患者，應額外於治療第12週時進行肝臟實驗室檢驗。

- 應囑咐患者，如果他們開始出現疲倦、虛弱、缺乏食慾、噁心及嘔吐、黃疸或糞便顏色異常的現象，應立即向健康照護專業人員諮詢。
- 如果ALT檢測值仍持續高於10倍ULN，應考慮停用ZEPATIER。
- 如果ALT升高並伴有肝臟發炎的徵兆或症狀或結合型膽紅素、鹼性磷酸酶或INR升高的現象，應停用ZEPATIER。

5.3 有末期肝病跡象之病人發生肝功能代償不全/治療失敗的風險

使用含有HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑(包括ZEPATIER)之療法治療的患者中，曾有發生肝功能代償不全/治療失敗，包含嚴重致危及生命的上市後病例報告。

通報的病例係發生於接受含有HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑(包括ZEPATIER)之療法治療、原先併有肝硬化且併有或未併有中至重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者，以及部份未併有肝硬化的患者。由於這些事件都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

所有患者都應進行肝功能實驗室檢驗*[參見警語及注意事項(5.2)]*。對併有代償性肝硬化(Child-Pugh A)或有末期肝病跡象(如門脈高壓)的患者，可能須更為頻繁地進行肝功能實驗室檢驗；並應監視患者是否出現肝功能代償不全的徵兆和症狀，如出現黃疸、腹水、肝性腦病變、以及靜脈曲張破裂出血的現象。對出現肝功能代償不全/治療失敗之跡象的患者，應停用ZEPATIER。

ZEPATIER禁用於併有中至重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者或先前有任何肝功能代償不全病史的患者*[參見禁忌(4)*、*不良反應(6.1)*、*特殊族群之使用(8.9)及臨床藥理學(12.3)]*。

5.4 與Ribavirin合併治療時的相關風險

將ZEPATIER與ribavirin合併投予時，使用ribavirin的警語及注意事項，包括避免懷孕的警語，也適用於此合併療法。關於使用ribavirin的警語及注意事項，請參見ribavirin的仿單說明*[參見劑量與用法(2.2)]*。

5.5 因藥物交互作用而發生不良反應或導致治療效果減弱的風險

將ZEPATIER與某些藥物併用可能會引發已知或可能值得注意的藥物交互作用，其中有些交互作用可能會導致：

- 併用藥物或ZEPATIER之組成的曝藥量升高，從而引發可能具臨床意義的不良反應。
- elbasvir與grazoprevir的血中濃度明顯降低，這可能會導致ZEPATIER的治療效果減弱，並可能引發抗藥性。

關於這些已知及可能值得注意之藥物交互作用的預防或處置步驟，包括給藥建議，請參見表2和表6 *[參見禁忌(4)與藥物交互作用(7.2)]*。

6 不良反應

下列不良反應在下文及本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- ALT升高的風險提高*[參見警語及注意事項(5.2)]*。
- 肝膽疾病: 肝功能代償不全/治療失敗 *[參見警語及注意事項(5.3)]*。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

將ZEPATIER與ribavirin合併投予時，請參見ribavirin之仿單中關於與ribavirin相關之不良反應的說明。

ZEPATIER之安全性的評估依據為2項安慰劑對照試驗及7項非對照性第2期與第3期臨床試驗，這些試驗共涵蓋約1700位患有慢性C型肝炎病毒感染症及代償性肝病(併有或未併有肝硬化)的受試者*[參見臨床研究(14)]*。

未曾接受治療之受試者使用ZEPATIER時所發生的不良反應

C-EDGE TN是一項針對421位未曾接受治療(TN)之HCV感染症患者使用ZEPATIER或安慰劑每日一錠治療12週的第3期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。在C-EDGE TN試驗中，有至少5%使用ZEPATIER治療12週之受試者發生的不良反應(所有嚴重度)如表3所示。在使用ZEPATIER治療並通報發生不良反應的受試者中，有73%是發生輕度不良反應。在併有代償性肝硬化之受試者中所發生之不良反應的類型與嚴重度和在未併有肝硬化之受試者中所見者相當。並無任何使用ZEPATIER或安慰劑治療的受試者發生嚴重不良反應。在使用ZEPATIER或安慰劑治療的受試者中，因發生不良反應而永久停止治療的比例皆為1%。

表3：在先前未曾接受治療並於C-EDGE TN試驗中使用ZEPATIER治療12週的HCV患者中，發生率≥5%的不良反應(所有嚴重度)

	C-EDGE TN	
	ZEPATIER N=316 % 12週	**安慰劑 N=105 % 12週**
疲倦	11%	10%
頭痛	10%	9%

C-EDGE COINFECTION是一項針對218位合併感染HCV/HIV且未曾接受治療之患者使用ZEPATIER每日一錠治療12週的第3期開放性試驗。在C-EDGE COINFECTION試驗中，有至少5%使用ZEPATIER治療12週之受試者通報的不良反應(所有嚴重度)包括疲倦(7%)、頭痛(7%)、噁心(5%)、失眠(5%)及腹瀉(5%)。並無任何受試者通報發生嚴重的不良反應或因發生不良反應而停止治療。並無任何受試者因血中HIV-1 RNA抑制效果喪失而改換其抗反轉錄病毒療法。在12週治療結束時，曾觀察到CD4+ T細胞計數升高31 cells/mm^3 (中位數)的現象。

曾經接受治療之受試者使用ZEPATIER合併或未合併Ribavirin治療時所發生的不良反應

C-EDGE TE是一項針對曾經接受治療(TE)之受試者所進行的第3期隨機分組開放性試驗。在C-EDGE TE試驗中，有至少2%使用ZEPATIER每日一錠治療12週或使用ZEPATIER每日一錠合併ribavirin治療16週之受試者通報的中或重度不良反應如表4所示。在使用ZEPATIER (未併用ribavirin)治療12週的受試者中，並無任何受試者通報發生嚴重的不良反應或因發生不良反應而停止治療。在使用ZEPATIER合併ribavirin治療16週的受試者中，發生嚴重不良反應的受試者比例為1%。在使用ZEPATIER合併ribavirin治療16週的受試者中，因發生不良反應而永久停止治療的受試者比例為3%。在併有肝硬化之受試者中所發生之不良反應的類型與嚴重度和在未併有肝硬化之受試者中所見者相當。

表4：在先前曾接受PegIFN/RBV治療並於C-EDGE TE試驗中使用ZEPATIER治療12週或使用ZEPATIER + Ribavirin治療16週的HCV患者中，發生率≥2%的不良反應(中度或重度)

	C-EDGE TE

	ZEPATIER N=105 % 12週	ZEPATIER + Ribavirin N=106 % 16週
貧血	0%	8%
頭痛	0%	6%
疲倦	5%	4%
呼吸困難	0%	4%
皮疹或搔癢	0%	4%
易怒	1%	3%
腹痛	2%	2%
憂鬱	1%	2%
關節痛	0%	2%
腹瀉	2%	0%

在10位合併感染HCV/HIV且曾經接受治療的受試者中，使用ZEPATIER合併或未合併Ribavirin治療時所發生之不良反應的類型與嚴重度和未合併感染HIV之受試者所通報者相當。在單獨使用ZEPATIER治療12週結束時，曾觀察到CD4+ T細胞計數升高32 cells/mm^3 (中位數)的現象。在使用ZEPATIER合併ribavirin治療16週的受試者中，曾於治療結束時觀察到CD4+ T細胞計數降低135 cells/mm^3 (中位數)的現象。並無任何受試者因血中HIV-1 RNA抑制效果喪失而改換其抗反轉錄病毒療法。並無任何受試者發生AIDS相關伺機性感染。

C-SALVAGE是一項針對79位曾經接受PegIFN/RBV/PI治療之受試者所進行的第2期開放性試驗。在C-SALVAGE試驗中，有至少2%使用ZEPATIER每日一次合併ribavirin治療12週之受試者通報的中或重度不良反應為疲倦(3%)與失眠(3%)。並無任何受試者通報發生嚴重的不良反應或因發生不良反應而停止治療。

重度腎功能不全之受試者(包括接受血液透析治療的患者)使用ZEPATIER治療時所發生的不良反應

曾針對235位重度腎功能不全(第4期或第5期慢性腎病，包括接受血液透析治療的患者)且患有慢性C型肝炎病毒感染症與代償性肝病(併有或未併有肝硬化)的受試者評估elbasvir加grazoprevir的安全性，並和安慰劑進行比較(C-SURFER) *[參見臨床研究(14.4)]*。有至少5%使用ZEPATIER治療12週之受試者發生的不良反應(所有嚴重度)如表5所示。在使用ZEPATIER治療並通報發生不良反應的受試者中，有76%是發生輕度不良反應。在使用ZEPATIER或安慰劑治療的受試者中，發生嚴重不良反應的受試者比例皆為1%，此外，各治療組分別有1%及3%的受試者因發生不良反應而永久停止治療。

表5：在患有第4或第5期慢性腎病及HCV、先前未曾接受治療或曾接受PegIFN/RBV治療、並於C-SURFER試驗中使用ZEPATIER治療12週的受試者中，通報率≥5%的不良反應(所有嚴重度)

	ZEPATIER N=122 % 12週	安慰劑 N=113 % 12週
噁心	11%	8%
頭痛	11%	5%
疲倦	5%	8%

接受ZEPATIER併用或未併用Ribavirin治療之受試者中的實驗室檢驗異常

血清ALT升高

在ZEPATIER併用或未併用ribavirin的臨床試驗期間(不論療程長短)，有1% (12/1599)的受試者發生ALT自正常值升高至超過5倍ULN的現象，且通常都是發生於治療第8週或之後(開始發生的時間平均為10週，範圍：6-12週)。這些晚發性ALT升高的病例通常都沒有症狀。大部份的晚發性ALT升高現象在持續使用ZEPATIER治療之下或治療結束後便會消退*[參見警語及注意事項(5.2)]*。在grazoprevir血中濃度較高的受試者中，晚發性ALT升高的發生頻率有較高的現象*[參見藥物交互作用(7.1)與臨床藥理學(12.3)]*。晚發性ALT升高現象的發生率並不受療程長短的影響。肝硬化並非晚發性ALT升高的危險因子。

一項在日本執行的第3期隨機雙盲安慰劑對照臨床試驗收錄未曾接受治療或先前曾接受治療的C型肝炎病患，227位無肝硬化病患接受每日grazoprevir 100mg及elbasvir 50mg，治療12週，觀察到1.3% (3/227)發生第3級ALT升高，0.4% (1/227)發生第4級ALT升高，1.8%發生晚發性ALT/AST升高大於5倍正常上限，另外，35位患有代償性肝硬化病患接受每日grazoprevir 100mg及elbasvir 50mg，治療12週，觀察到5.7% (2/35) 發生第3級ALT升高，5.7%(2/35) 發生晚發性ALT/AST升高大於5倍正常上限。

血清膽紅素升高
在ZEPATIER併用或未併用ribavirin的臨床試驗期間(不論療程長短)，接受ZEPATIER合併ribavirin治療的受試者有6%出現膽紅素升高超過2.5倍ULN的現象，而單獨接受ZEPATIER治療的受試者則有不到1%出現這種現象。這些膽紅素升高的現象主要都屬於間接反應，且通常都是在合併投予ribavirin的情況下出現。膽紅素升高的病例通常並未伴隨出現血清ALT升高的現象。

血紅素降低
在ZEPATIER併用或未併用ribavirin的臨床試驗期間，使用ZEPATIER治療12週之受試者中的血紅素相較於基礎值的平均變化為–0.3 g/dL，在使用ZEPATIER合併ribavirin治療16週的受試者中則為–2.2 g/dL。血紅素在最初8週治療期間有下降的現象，在剩餘的治療期間也都維持偏低的狀態，在追蹤期間則會恢復至基礎值。在使用ZEPATIER合併ribavirin治療的受試者中，有不到1%之受試者的血紅素值在治療期間下降至低於8.5 g/dL的程度。在單獨使用ZEPATIER治療的受試者中，並無任何受試者出現血紅素值低於8.5 g/dL的現象。

7 藥物交互作用

7.1 潛在可能發生藥物的交互作用

Grazoprevir是OATP1B1/3運輸蛋白的作用受質。禁止將ZEPATIER與已知或預期顯著增加grazoprevir血中濃度之OATP1B1/3抑制劑合併投予*[參見禁忌(4)、臨床藥理學(12.3)、以及表2]*。

Elbasvir與grazoprevir都是CYP3A與P-gp的作用受質，但腸內P-gp對elbasvir與grazoprevir之吸收的影響似乎極小。將中效或強效的CYP3A誘導劑與ZEPATIER合併投予可能會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度降低，從而導致ZEPATIER的治療效果減弱。禁止將ZEPATIER與強效的CYP3A誘導劑或efavirenz合併投予*[參見禁忌(4)、臨床藥理學(12.3)]*、*以及表2]*。不建議將ZEPATIER與中效的CYP3A誘導劑合併投予*[參見警語及注意事項(5.4)、臨床藥理學(12.3)、以及表6]*。將ZEPATIER與強效的CYP3A抑制劑合併投予可能會使elbasvir與grazoprevir的濃度升高。不建議將ZEPATIER與某些強效的CYP3A抑制劑合併投予*[參見警語及注意事項(5.4)、臨床藥理學(12.3)、以及表6]*。

7.2 已確立及值得注意的藥物交互作用

因合併使用ZEPATIER治療而調整併用藥物的劑量時，在ZEPATIER的療程結束後應重新調整劑量。

使用直接作用性抗病毒劑(DAA)清除HCV感染可能導致肝功能發生變化，這可能會影響併用藥物的安全及有效性。例如，在上市後的個案報告及流行病學研究中，已有糖尿病患者血糖控制改變導致嚴重的症狀性低血糖症的報告。對於這些低血糖症個案的管理，必須中止或調整用於糖尿病治療的併用藥物劑量。建議經常監測相關實驗室參數(例如，服用維生素K拮抗劑病人的國際標準化比率[INR]、糖尿病病人的血糖值)或併用藥物的藥物濃度，例如具有較窄治療指數的CYP3A受質(如某些免疫抑製劑)，以確保安全有效地使用。可能需要調整併用藥物的劑量。

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表6所列。在此論及的藥物交互作用乃是以針對ZEPATIER、ZEPATIER之個別成分(elbasvir [EBR]與grazoprevir [GZR])所進行的研究為基礎，或是預期使用ZEPATIER時可能會發生的藥物交互作用*[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.4)及臨床藥理學(12.3)]*。

表6：可能具臨床意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用研究的結果或預測的交互作用，可能會建議改變劑量*

併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響†	臨床意見

抗生素： nafcillin	↓ EBR ↓ GZR	將ZEPATIER與nafcillin (中效的CYP3A誘導劑)合併投予可能會使EBR與GZR的濃度降低，從而導致ZEPATIER的治療效果減弱。不建議併用。
抗黴菌藥物： ketoconazole‡	↑ EBR ↑ GZR	將全身性治療的ketoconazole與ZEPATIER併用會升高grazoprevir的曝藥量，因此可能會升高發生肝毒性的整體風險；不建議與ketoconazole併用。
內皮素拮抗劑： bosentan	↓ EBR ↓ GZR	將ZEPATIER與bosentan (中效的CYP3A誘導劑)合併投予可能會使EBR與GZR的濃度降低，從而導致ZEPATIER的治療效果減弱。不建議併用。
免疫抑制劑： tacrolimus‡	↑ tacrolimus	將ZEPATIER與全身性治療的tacrolimus合併投予會使tacrolimus的濃度升高。在開始併用時，建議經常監測tacrolimus全血濃度、腎功能變化、以及是否發生tacrolimus相關不良事件。
HIV治療藥物：		
etravirine	↓ EBR ↓ GZR	將ZEPATIER與etravirine (中效的CYP3A誘導劑)合併投予可能會降低EBR與GZR的濃度，從而導致ZEPATIER的治療效果減弱。不建議併用。
elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir (disoproxil fumarate‡ or alafenamide)	↑ EBR ↑ GZR	將ZEPATIER與含cobicistat的治療藥物合併投予會或可能會使GZR與EBR的濃度升高。不建議併用。
HMG-CoA還原酶抑制劑§：		
atorvastatin‡	↑ atorvastatin	將GZR與EBR和atorvastatin合併投予會使atorvastatin的濃度升高。與ZEPATIER併用時，atorvastatin的每日劑量不可超過20毫克。§
rosuvastatin‡	↑ rosuvastatin	將GZR與EBR和rosuvastatin合併投予會使rosuvastatin的濃度升高。與ZEPATIER併用時，rosuvastatin的每日劑量不可超過10毫克。§
Fluvastatin lovastatin simvastatin	↑ fluvastatin ↑ lovastatin ↑ Simvastatin	目前尚未進行過將ZEPATIER與這些statin類藥物合併投予的研究，但可能會使這些statin類藥物的濃度升高。應密切監視是否發生Statin相關不良事件，如肌病。與ZEPATIER併用時，應使用最低需要劑量。§
激酶抑制劑（Kinase Inhibitor) sunitinib	↑ sunitinib	將ZEPATIER和sunitinib合併投予可能會使sunitinib的濃度升高導致與sunitinib相關不良事件的風險升高。須謹慎使用。
促清醒劑： modafinil	↓ EBR ↓ GZR	將ZEPATIER與modafinil (中效的CYP3A誘導劑)合併投予可能會使GZR與EBR的濃度降低，從而導致ZEPATIER的治療效果減弱。不建議併用。

此表並未完全列出所有的資料。
† ↓ =降低，↑ = 升高
‡曾針對健康成人進行過這些交互作用的研究。
§關於與ZEPATIER不會發生臨床相關交互作用的HMG Co-A還原酶抑制劑，請*參見藥物交互作用(7.3)*。

7.3 與ZEPATIER不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

曾在臨床研究中評估過ZEPATIER之個別成分(elbasvir或grazoprevir)或ZEPATIER與下列藥物之間的交互作用，且將ZEPATIER與下列個別藥物併用時，並不須調整劑量：降胃酸藥物(質子幫浦抑制劑、H2阻斷劑、制酸劑)、buprenorphine/naloxone、digoxin、dolutegravir、methadone、mycophenolate mofetil、口服避孕藥、磷酸鹽結合劑、pitavastatin、pravastatin、prednisone、raltegravir、ribavirin、rilpivirine、tenofovir disoproxil fumarate及sofosbuvir *[參見臨床藥理學(12.3)]*。

將ZEPATIER與abacavir、emtricitabine、entecavir及lamivudine合併投予時，一般並不認為會發生任何具臨床關聯性的藥物-藥物交互作用。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要
目前並無適當的人體試驗資料可據以確立ZEPATIER是否會危及懷孕結果。在動物生殖研究中，在較人類於建議人體劑量(RHD)下所達到之曝藥量更高的曝藥量下，並未發現任何與ZEPATIER之組成(elbasvir或grazoprevir)有關的不良發育結果*[參見(8.1)中的試驗資料]*。在大鼠和兔子的器官發生期間，全身曝藥量分別約為人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的10倍與18倍(elbasvir)及117倍與41倍(grazoprevir)。在大鼠的出生前/後發育研究中，elbasvir與grazoprevir的母體全身曝藥量(AUC)分別約為人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的10倍與78倍。

目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷及流產的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

將ZEPATIER與ribavirin併用的合併療法禁用於孕婦及女性伴侶已懷孕的男性患者。請參見ribavirin仿單中關於孕婦之使用的說明。

試驗資料
動物試驗資料
*Elbasvir：*曾對懷孕的大鼠和兔子分別於懷孕第6至20天和懷孕第7至20天口服投予劑量最高達1000毫克/公斤/日的elbasvir，也曾對大鼠於懷孕第6天至哺乳/產後第20天投予elbasvir。在最高試驗劑量下，並未發現任何胚胎-胎兒發育影響(大鼠和兔子)或出生前/後發育影響(大鼠)。Elbasvir的全身曝藥量(AUC)約為人類在RHD劑量下所達到之曝藥量的10倍(大鼠)與18倍(兔子)。在這兩種動物中，elbasvir皆證實會通過胎盤，在懷孕第20天時發現，胎兒的血中濃度最高可達母體濃度的0.8% (兔子)及2.2% (大鼠)。

*Grazoprevir：*曾對懷孕的大鼠(口服劑量最高達400毫克/公斤/日)和兔子(靜脈注射劑量最高達100毫克/公斤/日)分別於懷孕第6至20天和懷孕第7至20天投予grazoprevir，也曾對大鼠於懷孕第6天至哺乳/產後第20天投予grazoprevir (口服劑量最高達400毫克/公斤/日)。在最高試驗劑量下，並未發現任何胚胎-胎兒發育影響(大鼠和兔子)或出生前/後發育影響(大鼠)。Grazoprevir的全身曝藥量(AUC)約為人類在RHD劑量下所達到之曝藥量的≥78倍(大鼠)與41倍(兔子)。在這兩種動物中，grazoprevir皆證實會通過胎盤，在懷孕第20天時發現，胎兒的血中濃度最高可達母體濃度的7% (兔子)及89% (大鼠)。

8.2 授乳

風險摘要
目前並不確知ZEPATIER是否會出現於人類的乳汁、影響人類的乳汁生成、或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。對授乳大鼠投藥之後發現，ZEPATIER的成分(elbasvir與grazoprevir)會出現於乳汁，但對餵哺母乳之仔鼠的生長及發育並無影響*[參見(8.2)中的試驗資料]*。

應將餵哺母乳對發育及健康的效益和母親對ZEPATIER的臨床需要，以及ZEPATIER或母親的基礎疾病對餵哺母乳之幼兒的任何可能不良影響放在一起考慮。

將ZEPATIER與ribavirin併用時，ribavirin的授乳母親相關資訊也適用於此合併療法。請參見ribavirin仿單中關於授乳期間之使用的說明。

試驗資料
*Elbasvir：*在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔獸中並未發現elbasvir對生長和出生後發育造成任何影響*[參見(8.1)中的試驗資料]*。Elbasvir的母體全身曝藥量(AUC)約為人類於RHD劑量下所達到之曝藥量的10倍。自懷孕第6天至授乳第14天口服投藥(1000毫克/公斤/日)之後，elbasvir會分泌進入授乳大鼠的乳汁中；在授乳第14天，投藥2小時後所觀察到的乳汁濃度約為母體血中濃度的4倍。

*Grazoprevir：*在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔獸中並未發現grazoprevir對生長和出生後發育造成任何影響*[參見(8.1)中的試驗資料]*。Grazoprevir的母體全身曝藥量(AUC)約為人類於RHD劑量下所達到之

曝藥量的78倍。自懷孕第6天至授乳第14天口服投藥(最高達400毫克/公斤/日)之後，grazoprevir會分泌進入授乳大鼠的乳汁中；在授乳第14天，投藥2小時及8小時後所觀察到的乳汁濃度分別約為母體血中濃度的54%及87%。

8.3 具生育能力的女性與男性

將ZEPATIER與ribavirin併用時，ribavirin的驗孕、避孕及生育力相關資訊也適用於此合併療法。請參見ribavirin仿單中的詳細說明。

8.4 兒童之使用

本品用於18歲以下之兒童病患的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

在ZEPATIER併用或未併用ribavirin的臨床試驗中共有187位65歲(含)以上的受試者。在65歲(含)以上的受試者中，曾觀察到elbasvir與grazoprevir的血中濃度較高的現象。臨床試驗發現，在65歲(含)以上的受試者中，晚發性ALT升高的發生率有較高的現象*[參見警語及注意事項(5.2)]*。不過，對老年病患，並不建議調整ZEPATIER的劑量*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

8.6 性別

在女性當中，elbasvir與grazoprevir的血中濃度有較男性高的現象。在臨床試驗中，女性出現晚發性ALT升高現象的發生率較高*[參見警語及注意事項(5.2)]*。不過，並不建議依據性別調整ZEPATIER的劑量*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

8.7 種族

在亞洲人當中，elbasvir與grazoprevir的血中濃度有較高加索人高的現象。在臨床試驗中，亞洲人出現晚發性ALT升高現象的發生率較高*[參見警語及注意事項(5.2)]*。不過，並不建議依據人種/種族調整ZEPATIER的劑量*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

8.8 腎功能不全

對任何程度的腎功能不全患者，包括接受血液透析治療的患者，皆不建議調整ZEPATIER的劑量*[參見臨床藥理學(12.3)]*。應遵照表1的建議投予ZEPATIER (併用或不併用ribavirin) *[參見劑量與用法(2.2，2.3)]*。對CrCl低於或等於50毫升/分鐘之患者的ribavirin腎功能相關劑量調整方式，請參見ribavirin錠劑的仿單說明。

8.9 肝功能不全

對輕度肝功能不全(Child-Pugh A)的患者，並不建議調整ZEPATIER的劑量。ZEPATIER禁用於中度肝功能不全(Child-Pugh B)的患者，因為目前仍缺乏用於感染HCV之Child-Pugh B患者的臨床安全性與療效方面的經驗，也禁用於重度肝功能不全(Child-Pugh C)的患者，因為grazoprevir在未感染HCV之Child-Pugh C受試者中的曝藥量會升高12倍*[參見劑量與用法(2.4)、禁忌(4)與臨床藥理學(12.3)]*。

ZEPATIER用於等候肝臟移植或已接受肝臟移植之患者的安全性與療效尚未確立。

10 過量

人類使用ZEPATIER過量的經驗相當有限。目前並無任何特別針對ZEPATIER使用過量的解毒劑。如果用藥過量，建議應監視患者是否出現任何不良反應的徵兆或症狀，並施以適當的症狀治療。

血液透析並不能移除elbasvir或grazoprevir，因為elbasvir與grazoprevir會和血漿蛋白高度結合*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

11　性狀說明

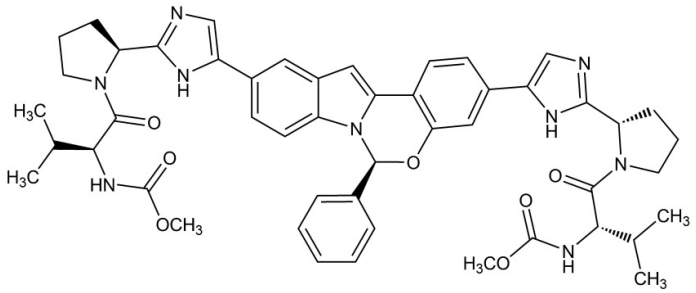
ZEPATIER是一種含有elbasvir與grazoprevir成分的口服用固定劑量複方錠劑。

Elbasvir是一種HCV NS5A抑制劑，grazoprevir是一種HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑。

每顆錠劑含有50毫克elbasvir與100毫克grazoprevir。本錠劑含有下列賦形劑：colloidal silicon dioxide、copovidone、croscarmellose sodium、hypromellose、lactose monohydrate、magnesium stearate、mannitol、microcrystalline cellulose、sodium chloride、sodium lauryl sulfate以及vitamin E polyethylene glycol succinate。本錠劑覆有膜衣，膜衣中含有下列賦形劑：carnauba wax、ferrosoferric oxide、hypromellose、iron oxide red、iron oxide yellow、lactose monohydrate、titanium dioxide以及triacetin。

Elbasvir：
Elbasvir的IUPAC命名為Dimethyl *N*,*N*´-([(6*S*)-6-phenylindolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})dicarbamate。

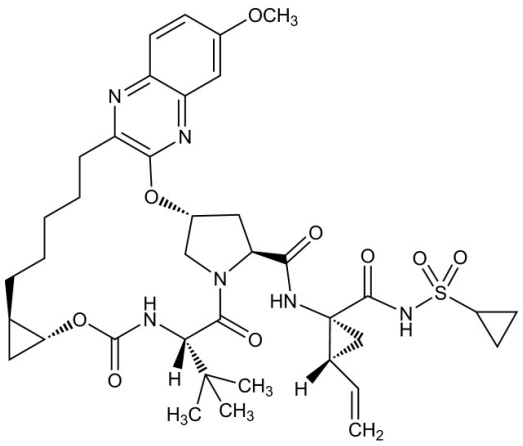
其分子式為$C_{49}H_{55}N_9O_7$，分子量為882.02。其結構式如下：



Elbasvir幾不溶於水(低於0.1毫克/毫升)，且極微溶於乙醇(0.2毫克/毫升)，但極易溶於乙酸乙酯和丙酮。

Grazoprevir：
Grazoprevir的IUPAC命名為(1a*R*,5*S*,8*S*,10*R*,22a*R*)-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-[(Cyclopropylsulfonamido)carbonyl]-2-ethenylcyclopropyl]-14-methoxy-5-(2-methylpropan-2-yl)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide。

其分子式為$C_{38}H_{50}N_6O_9S$，分子量為766.90。其結構式如下：



Grazoprevir幾不溶於水(低於0.1毫克/毫升)，但易溶於乙醇及某些有機溶劑(如丙酮、tetrahydrofuran及N,N-dimethylformamide)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

ZEPATIER是一種含有elbasvir與grazoprevir成分的固定劑量複方產品，這兩種成分皆為可對抗C型肝炎病毒的直接作用性抗病毒劑*[參見微生物學(12.4)]*。

12.2 藥效學

心臟電氣生理學
曾針對elbasvir與grazoprevir進行完整QT研究。

在一項隨機分組、單次劑量、並以安慰劑及活性藥物(moxifloxacin 400毫克)進行對照的3階段交叉完整QT試驗中，曾針對42位健康受試者評估elbasvir 700毫克對QTc間期的影響。在相當於治療濃度之3至4倍的濃度下，elbasvir並不會使QTc延長至任何具臨床關聯性的程度。

在一項隨機分組、單次劑量、並以安慰劑及活性藥物(moxifloxacin 400毫克)進行對照的3階段交叉完整QT試驗中，曾針對41位健康受試者評估grazoprevir 1600毫克(核准劑量的16倍)對QTc間期的影響。在相當於治療濃度之40倍的濃度下，grazoprevir並不會使QTc延長至任何具臨床關聯性的程度。

12.3 藥物動力學

曾針對未感染 HCV 的成人受試者及感染 HCV 的成人受試者評估 elbasvir 與 grazoprevir 的藥物動力學特性。Elbasvir 在健康受試者與感染 HCV 之受試者中的藥物動力學表現大致相當，並且在 5-100 毫克每日一次的劑量範圍內大約會呈劑量比例關係。Grazoprevir 在感染 HCV 之受試者中的口服曝藥量要比健康受試者高出約 2 倍。在感染 HCV 的受試者中，在 10-800 毫克每日一次的劑量範圍內，grazoprevir 的藥物動力學參數會以高於劑量比例關係的模式隨劑量升高。和單獨投予 ZEPATIER 相比較，將 ribavirin 與 ZEPATIER 合併投予並不會對 elbasvir 及 grazoprevir 的血中 AUC 與 C_{max} 造成任何臨床相關影響。Elbasvir 與 grazoprevir 在未併有肝硬化之 HCV 感染患者中的穩定狀態藥物動力學參數值的幾何平均值如表 7 所示。對感染 HCV 的受試者每日投予一次 ZEPATIER 之後，elbasvir 與 grazoprevir 會於大約 6 天內達到穩定狀態。

表7：根據族群藥物動力學模型研究的估算，Elbasvir與Grazoprevir在未併有肝硬化之HCV感染患者中的穩定狀態藥物動力學參數值的幾何平均值(90%信賴區間)

	幾何平均值(90%信賴區間)		
	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{24} (ng/mL)**
Elbasvir	1920 (1880, 1960)	121 (118, 123)	48.4 (47.3, 49.6)
Grazoprevir	1420 (1400, 1530)	165 (161, 176)	18.0 (17.8,19.9)

吸收
對感染 HCV 的受試者投予 ZEPATIER 之後，elbasvir 達到尖峰濃度的中位 T_{max} 為 3 小時(範圍：3 至 6 小時)；grazoprevir 達到尖峰濃度的中位 T_{max} 為 2 小時(範圍：30 分鐘至 3 小時)。Elbasvir 的絕對生體可用率估計是 32%，grazoprevir 在投與單劑 200 毫克與重覆投與 200 毫克後之絕對生體可用率分別為 15 – 27%與 20 – 40%。

食物的影響
和空腹狀態相比較，對健康受試者隨高脂(900 大卡，其中有 500 大卡源自脂肪)餐食投予單劑 ZEPATIER 會使 elbasvir 的 AUC_{0-inf} 與 C_{max} 分別降低約 11%與 15%，並會使 grazoprevir 的 AUC_{0-inf} 與 C_{max} 分別升高約 1.5 倍與 2.8 倍。Grazoprevir 與 elbasvir 之曝藥量方面的這些差異並不具臨床關聯性；因此，使用 ZEPATIER 時，並不須考慮食物的因素*[參見劑量與用法(2.2)]*。

分佈
Elbasvir與grazoprevir會廣泛地與人類血漿蛋白相結合(結合率分別為超過99.9%與98.8%)。Elbasvir與

grazoprevir都會與人類的血清白蛋白及α1酸性醣蛋白結合。根據族群藥物動力學模型研究，elbasvir與grazoprevir的估計表面分佈體積分別約為680升與1250升。臨床前的分佈研究顯示，elbasvir會分佈進入大部份的組織中，包括肝臟；而grazoprevir則主要是分佈進入肝臟，這可能是透過OATP1B1/3肝臟吸收運輸蛋白進行主動運輸的結果。

排除
在感染HCV的受試者中，elbasvir (50毫克)與grazoprevir (100毫克)的幾何平均擬似終端半衰期分別約為24與31小時。

代謝
Elbasvir與grazoprevir有部份會透過氧化代謝作用排除，且主要是透過CYP3A的作用。在人類的血漿中並未檢出任何elbasvir或grazoprevir的循環代謝物。

排泄
Elbasvir與grazoprevir的主要排除途徑為透過糞便排除，幾乎全部(超過90%)的放射標記劑量都是在糞便中檢出，只有不到1%在尿液中檢出。

特殊族群
兒童族群
ZEPATIER在18歲以下之兒童病患中的藥物動力學尚未確立。

老年族群
族群藥物動力學分析的結果顯示，在65歲以上的受試者中，elbasvir與grazoprevir的AUCs估計分別要比65歲以下的受試者高出16%與45%。

性別
族群藥物動力學分析的結果顯示，在女性當中，elbasvir與grazoprevir的AUCs估計分別要比男性高出50%與30%。

體重/BMI
族群藥物動力學分析的結果顯示，體重對elbasvir的藥物動力學並無任何影響。在體重53公斤的受試者中，grazoprevir的AUC估計會比體重77公斤的受試者高出15%。就grazoprevir而言，此變化並不具臨床關聯性。

人種/種族
族群藥物動力學分析的結果顯示，在亞洲人當中，elbasvir與grazoprevir的AUCs估計分別要比高加索人高出15%與50%。根據族群藥物動力學的評估結果，elbasvir與grazoprevir在高加索人與黑人/非裔美國人中所達到的曝藥量大致相當。

腎功能不全
族群藥物動力學分析的結果顯示，和未併有重度腎功能不全之受試者中的elbasvir AUC相比較，須依賴血液透析治療之患者中的elbasvir AUC會高出25%，在不須依賴透析治療的重度腎功能不全患者中則會高出46%。針對感染HCV之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，和未併有重度腎功能不全之受試者中的grazoprevir AUC相比較，須依賴血液透析治療之患者中的grazoprevir AUC會高出10%，在不須依賴透析治療的重度腎功能不全患者中則會高出40%。Elbasvir與grazoprevir不太可能透過腹膜透析移除，因為兩者都會和血漿蛋白高度結合。

整體而言，在感染HCV、併有腎功能不全且接受或未接受透析治療的受試者中，elbasvir與grazoprevir之曝藥量的變化並不具臨床關聯性***[參見特殊族群之使用(8.8)]***。

肝功能不全
曾針對未感染HCV且併有輕度肝功能不全(Child-Pugh A級[CP-A]，評分為5-6)、中度肝功能不全(Child-Pugh B級[CP-B]，評分為7-9)及重度肝功能不全(Child-Pugh C級[CP-C]，評分為10-15)的受試者評估elbasvir與grazoprevir的藥物動力學。此外，也曾針對感染HCV的受試者評估elbasvir與grazoprevir

的藥物動力學，包括併有代償性肝硬化的CP-A受試者。

和未感染HCV且肝功能正常的受試者相比較，在未感染HCV且併有輕度、中度或重度肝功能不全的受試者中並未觀察到任何具臨床關聯性的elbasvir AUC值差異。族群藥物動力學分析的結果顯示，在感染HCV且併有代償性肝硬化的受試者中，elbasvir的穩定狀態AUC和感染HCV且未併有肝硬化的受試者大致相當。

和未感染HCV且肝功能正常的受試者相比較，在未感染HCV且併有輕度、中度及重度肝功能不全的受試者中所觀察到的grazoprevir AUC值分別要高出1.7倍、5倍及12倍。族群藥物動力學分析的結果顯示，在感染HCV且併有代償性肝硬化的受試者中，grazoprevir的穩定狀態AUC值要比感染HCV且未併有肝硬化的受試者高出1.65倍。

<u>藥物交互作用</u>

曾針對健康成人以elbasvir、grazoprevir或合併投予elbasvir與grazoprevir，和可能併用的藥物或常用於作為藥物動力學交互作用探測劑的藥物進行藥物交互作用研究。表8摘要說明了併用藥物對ZEPATIER之個別成分(elbasvir與grazoprevir)的曝藥量的影響。表9摘要說明了ZEPATIER之個別成分對併用藥物之曝藥量的影響。關於臨床建議方面的資訊，*請參見禁忌(4)*、*警語及注意事項(5.4)與藥物交互作用(7)*。

Elbasvir與grazoprevir都是CYP3A與P-gp的作用受質，但腸內P-gp對elbasvir與grazoprevir之吸收的影響似乎極小。將中效及強效的CYP3A誘導劑與ZEPATIER合併投予可能會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度降低，從而導致ZEPATIER的治療效果減弱。將強效的CYP3A抑制劑與ZEPATIER合併投予可能會使elbasvir與grazoprevir的血中濃度升高。

Grazoprevir是OATP1B1/3的作用受質。將ZEPATIER與會抑制OATP1B1/3運輸蛋白的藥物合併投予可能會導致grazoprevir的血中濃度出現具臨床關聯性的升高現象。

體外試驗顯示，elbasvir並非CYP3A的抑制劑，grazoprevir在人體內則是一種弱效的CYP3A抑制劑。與grazoprevir合併投予會使midazolam的血中曝藥量升高34%，並使tacrolimus的血中曝藥量升高43% (參見表6與表9)。體外試驗顯示，elbasvir會抑制P-gp，但digoxin (一種P-gp受質；參見表9)的濃度並不會因與elbasvir合併投予而出現任何具臨床關聯性的升高現象。體外試驗顯示，grazoprevir並非P-gp的抑制劑。Elbasvir與grazoprevir都是人類腸內藥物運輸蛋白乳癌抗藥蛋白(BCRP)的抑制劑，並可能會使合併投予之BCRP受質的血中濃度升高。

根據體外試驗的資料，一般並不認為會因 ZEPATIER 對其他 CYP 酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2D6)、UGT1A1、酯酶(CES1、CES2 及 CatA)、有機陰離子載體(OAT)1 和 OAT3 及有機陽離子載體(OCT)2 產生抑制作用而發生具臨床意義的藥物交互作用，多次投予 elbasvir 或 grazoprevir 也不太可能會誘導透過 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A 代謝之藥物的代謝作用。

表8：藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Elbasvir或Grazoprevir之藥物動力學的變化

併用藥物	併用藥物的劑量	EBR 或/及 GZR 的劑量	N	使用/未使用併用藥物時之 EBR 與 GZR PK 的幾何平均比率[90% CI] (無任何影響=1.00)			
					AUC*	C_{max}	C_{24}
抗黴菌劑							
Ketoconazole	400 毫克 每日一次	EBR 單劑 50 毫克	7	EBR	1.80 (1.41, 2.29)	1.29 (1.00, 1.66)	1.89 (1.37, 2.60)
	400 毫克 每日一次	GZR 單劑 100 毫克	8	GZR	3.02 (2.42, 3.76)	1.13 (0.77, 1.67)	2.01 (1.49, 2.71)
抗分支桿菌藥物							
Rifampin	單劑 600 毫克 IV	EBR 單劑 50 毫克	14	EBR	1.22 (1.06, 1.40)	1.41 (1.18, 1.68)	1.31 (1.12, 1.53)
	單劑 600 毫克 PO	EBR 單劑 50 毫克	14	EBR	1.17 (0.98, 1.39)	1.29 (1.06, 1.58)	1.21 (1.03, 1.43)
	600 毫克 每日一次 PO	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	0.93 (0.75, 1.17)	1.16 (0.82, 1.65)	0.10 (0.07, 0.13)

	單劑 600 毫克 IV	GZR 單劑 200 毫克	12	GZR	10.21 (8.68, 12.00)	10.94 (8.92, 13.43)	1.77 (1.40, 2.24)
	單劑 600 毫克 PO	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	8.35 (7.38, 9.45)†	6.52 (5.16, 8.24)	1.62 (1.32, 1.98)
HCV 抗病毒劑							
EBR	20 毫克 每日一次	GZR 200 毫克 每日一次	10	GZR	0.90 (0.63, 1.28)	0.87 (0.50, 1.52)	0.94 (0.77, 1.15)
GZR	200 毫克 每日一次	EBR 20 毫克 每日一次	10	EBR	1.01 (0.83, 1.24)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)
HIV 蛋白酶抑制劑							
Atazanavir/ ritonavir	300 毫克/ 100 毫克 每日一次	EBR 50 毫克 每日一次	10	EBR	4.76 (4.07, 5.56)	4.15 (3.46, 4.97)	6.45 (5.51, 7.54)
	300 毫克/ 100 毫克 每日一次	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	10.58 (7.78, 14.39)	6.24 (4.42, 8.81)	11.64 (7.96, 17.02)
Darunavir/ ritonavir	600 毫克/ 100 毫克 每日兩次	EBR 50 毫克 每日一次	10	EBR	1.66 (1.35, 2.05)	1.67 (1.36, 2.05)	1.82 (1.39, 2.39)
	600 毫克/ 100 毫克 每日兩次	GZR 200 毫克 每日一次	13	GZR	7.50 (5.92, 9.51)	5.27 (4.04, 6.86)	8.05 (6.33, 10.24)
Lopinavir/ ritonavir	400 毫克/ 100 毫克 每日兩次	EBR 50 毫克 每日一次	10	EBR	3.71 (3.05, 4.53)	2.87 (2.29, 3.58)	4.58 (3.72, 5.64)
	400 毫克/ 100 毫克 每日兩次	GZR 200 毫克 每日一次	13	GZR	12.86 (10.25, 16.13)	7.31 (5.65, 9.45)	21.70 (12.99, 36.25)
Ritonavir‡	100 毫克 每日兩次	GZR 單劑 200 毫克	10	GZR	2.03 (1.60, 2.56)	1.15 (0.60, 2.18)	1.88 (1.65, 2.14)
HIV 嵌合酶鏈轉移抑制劑							
Dolutegravir	單劑 50 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	12	EBR	0.98 (0.93, 1.04)	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.03)
	單劑 50 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	0.81 (0.67, 0.97)	0.64 (0.44, 0.93)	0.86 (0.79, 0.93)
Raltegravir	單劑 400 毫克	EBR 單劑 50 毫克	10	EBR	0.81 (0.57, 1.17)	0.89 (0.61, 1.29)	0.80 (0.55, 1.16)
	400 毫克 每日兩次	GZR 200 毫克 每日一次	11	GZR	0.89 (0.72, 1.09)	0.85 (0.62, 1.16)	0.90 (0.82, 0.99)
HIV 非核苷反轉錄酶抑制劑							
Efavirenz	600 毫克 每日一次	EBR 50 毫克 每日一次	10	EBR	0.46 (0.36, 0.59)	0.55 (0.41, 0.73)	0.41 (0.28, 0.59)
	600 毫克 每日一次	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	0.17 (0.13, 0.24)	0.13 (0.09, 0.19)	0.31 (0.25, 0.38)
Rilpivirine	25 毫克 每日一次	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	19	EBR	1.07 (1.00, 1.15)	1.07 (0.99, 1.16)	1.04 (0.98, 1.11)
	25 毫克 每日一次	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	19	GZR	0.98 (0.89, 1.07)	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.93, 1.07)
HIV 核苷酸反轉錄酶抑制劑							

Tenofovir disoproxil fumarate	300 毫克 每日一次	EBR 50 毫克 每日一次	10	EBR	0.93 (0.82, 1.05)	0.88 (0.77, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)
	300 毫克 每日一次	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	0.86 (0.65, 1.12)	0.78 (0.51, 1.18)	0.89 (0.78, 1.01)
HIV 固定劑量合併療法							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate	150 毫克/ 150 毫克/ 200 毫克/ 300 毫克 每日一次	EBR 50 毫克/ GZR 100 毫克 每日一次	21	EBR	2.18 (2.02, 2.35)	1.91 (1.77, 2.05)	2.38 (2.19, 2.60)
		EBR 50 毫克/ GZR 100 毫克 每日一次	21	GZR	5.36 (4.48, 6.43)	4.59 (3.70, 5.69)	2.78 (2.48, 3.11)
免疫抑制劑							
Cyclosporine	單劑 400 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	14	EBR	1.98 (1.84, 2.13)	1.95 (1.84, 2.07)	2.21 (1.98, 2.47)
	單劑 400 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	14	GZR	15.21 (12.83, 18.04)	17.00 (12.94, 22.34)	3.39 (2.82, 4.09)
Mycophenolate mofetil	單劑 1000 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	14	EBR	1.07 (1.00, 1.14)	1.07 (0.98, 1.16)	1.05 (0.97, 1.14)
	單劑 1000 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	14	GZR	0.74 (0.60, 0.92)	0.58 (0.42, 0.82)	0.97 (0.89, 1.06)
Prednisone	單劑 40 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	14	EBR	1.17 (1.11, 1.24)	1.25 (1.16, 1.35)	1.04 (0.97, 1.12)
	單劑 40 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	14	GZR	1.09 (0.95, 1.25)	1.34 (1.10, 1.62)	0.93 (0.87, 1.00)
Tacrolimus	單劑 2 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	16	EBR	0.97 (0.90, 1.06)	0.99 (0.88, 1.10)	0.92 (0.83, 1.02)
	單劑 2 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	16	GZR	1.12 (0.97, 1.30)	1.07 (0.83, 1.37)	0.94 (0.87, 1.02)
類鴉片替代療法							
Buprenorphine /naloxone	單劑 8 毫克/2 毫克	EBR 單劑 50 毫克	15	EBR	1.22 (0.98, 1.52)	1.13 (0.87, 1.46)	1.22 (0.99, 1.51)
	8-24 毫克/ 2-6 毫克 每日一次	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	0.80 (0.53, 1.22)	0.76 (0.40, 1.44)	0.69 (0.54, 0.88)
Methadone	20-120 毫克 每日一次	EBR 50 毫克 每日一次	10	EBR	1.71 (1.16, 2.51)	1.93 (1.30, 2.86)	1.86 (1.22, 2.83)

	20-150 毫克 每日一次	GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	1.03 (0.53, 1.97)	0.88 (0.36, 2.14)	0.77 (0.56, 1.04)
降胃酸藥物							
Famotidine	單劑 20 毫克	單劑 EBR 50 毫克/ GZR 100 毫克	16	EBR	1.05 (0.92, 1.18)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.91, 1.17)
	單劑 20 毫克	單劑 EBR 50 毫克/ GZR 100 毫克	16	GZR	1.10 (0.95, 1.28)	0.89 (0.71, 1.11)	1.12 (0.97, 1.30)
Pantoprazole	40 毫克 每日一次	單劑 EBR 50 毫克/ GZR 100 毫克	16	EBR	1.05 (0.93, 1.18)	1.02 (0.92, 1.14)	1.03 (0.92, 1.17)
	40 毫克 每日一次	單劑 EBR 50 毫克/ GZR 100 毫克	16	GZR	1.12 (0.96, 1.30)	1.10 (0.89, 1.37)	1.17 (1.02, 1.34)
磷酸鹽結合劑							
Calcium acetate	單劑 2668 毫克	單劑 EBR 50 毫克 + GZR 100 毫克	12	EBR	0.92 (0.75, 1.14)	0.86 (0.71, 1.04)	0.87 (0.70, 1.09)
	單劑 2668 毫克	單劑 EBR 50 毫克 + GZR 100 毫克	12	GZR	0.79 (0.68, 0.91)	0.57 (0.40, 0.83)	0.77 (0.61, 0.99)
Sevelamer carbonate	單劑 2400 毫克	單劑 EBR 50 毫克 + GZR 100 毫克	12	EBR	1.13 (0.94, 1.37)	1.07 (0.88, 1.29)	1.22 (1.02, 1.45)
	單劑 2400 毫克	單劑 EBR 50 毫克 + GZR 100 毫克	12	GZR	0.82 (0.68, 0.99)	0.53 (0.37, 0.76)	0.84 (0.71, 0.99)
Statin 類藥物							
Atorvastatin	單劑 20 毫克	GZR 200 毫克 每日一次	9	GZR	1.26 (0.97, 1.64)	1.26 (0.83, 1.90)	1.11 (1.00, 1.23)
Pitavastatin	單劑 1 毫克	GZR 200 毫克 每日一次	9	GZR	0.81 (0.70, 0.95)	0.72 (0.57, 0.92)	0.91 (0.82, 1.01)
Pravastatin	單劑 40 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	12	EBR	0.98 (0.93, 1.02)	0.97 (0.89, 1.05)	0.97 (0.92, 1.02)
	單劑 40 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	12	GZR	1.24 (1.00, 1.53)	1.42 (1.00, 2.03)	1.07 (0.99, 1.16)
Rosuvastatin	單劑 10 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 單劑	11	EBR	1.09 (0.98, 1.21)	1.11 (0.99, 1.26)	0.96 (0.86, 1.08)
	單劑 10 毫克	GZR 200 毫克每日一次	11	GZR	1.16 (0.94, 1.44)	1.13 (0.77, 1.65)	0.93 (0.84, 1.03)
	單劑 10 毫克	EBR 50 毫克 + GZR 200 毫克 每日一次	11	GZR	1.01 (0.79, 1.28)	0.97 (0.63, 1.50)	0.95 (0.87, 1.04)

縮寫字：EBR，elbasvir；GZR，grazoprevir；IV，靜脈注射；PO，口服；EBR+GZR，以各別的單方錠劑投予 EBR 與 GZR；EBR/GZR，以單顆固定劑量複方錠劑投予 EBR 與 GZR

*投予單劑藥物時為 $AUC_{0\text{-}inf}$，以每日一次的方式投藥時為 $AUC_{0\text{-}24}$

†$AUC_{0\text{-}24}$

‡目前尚未在 GZR 的藥物交互作用研究中測試過更高劑量的 ritonavir。

表9：藥物交互作用：使用Elbasvir、Grazoprevir或合併投予Elbasvir與Grazoprevir時，併用藥物之藥物動力學的變化

併用藥物	併用藥物的劑量	投予EBR或/及GZR	EBR或/及GZR的劑量	N	使用/未使用GZR或/及EBR時之併用藥物PK的幾何平均比率[90% CI] (無任何影響=1.00)		
					AUC*	C_{max}	C_{trough}†
P-gp受質							
Digoxin	Digoxin 單劑0.25毫克	EBR	50毫克 每日一次	18	1.11 (1.02, 1.22)	1.47 (1.25, 1.73)	--
CYP3A受質							
Midazolam	Midazolam 單劑2毫克	GZR	200毫克 每日一次	11	1.34 (1.29, 1.39)	1.15 (1.01, 1.31)	--
CYP2C8受質							
Montelukast	Montelukast 單劑10毫克	GZR	200毫克 每日一次	23	1.11 (1.01, 1.20)	0.92 (0.81, 1.06)	1.39 (1.25, 1.56)
HCV抗病毒劑							
GS-331007	Sofosbuvir 單劑400毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	16	1.13 (1.05, 1.21)	0.87 (0.78, 0.96)	1.53 (1.43, 1.63)
Sofosbuvir	Sofosbuvir 單劑400毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	16	2.43 (2.12, 2.79)‡	2.27 (1.72, 2.99)	--
HIV蛋白酶抑制劑							
Atazanavir/ ritonavir	Atazanavir 300毫克/ ritonavir 100毫克 每日一次	EBR	50毫克 每日一次	8	1.07 (0.98, 1.17)	1.02 (0.96, 1.08)	1.15 (1.02, 1.29)
	Atazanavir 300毫克/ ritonavir 100毫克 每日一次	GZR	200毫克 每日一次	11	1.43 (1.30, 1.57)	1.12 (1.01, 1.24)	1.23 (1.13, 1.34)
Darunavir/ ritonavir	Darunavir 600毫克/ ritonavir 100毫克 每日兩次	EBR	50毫克 每日一次	8	0.95 (0.86, 1.06)	0.95 (0.85, 1.05)	0.94 (0.85, 1.05)
	Darunavir 600毫克/ ritonavir 100毫克 每日兩次	GZR	200毫克 每日一次	13	1.11 (0.99, 1.24)	1.10 (0.96, 1.25)	1.00 (0.85, 1.18)
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir 400毫克/ ritonavir 100毫克 每日兩次	EBR	50毫克 每日一次	9	1.02 (0.93, 1.13)	1.02 (0.92, 1.13)	1.07 (0.97, 1.18)
	Lopinavir 400毫克/ ritonavir 100毫克 每日兩次	GZR	200毫克 每日一次	13	1.03 (0.96, 1.16)	0.97 (0.88, 1.08)	0.97 (0.81, 1.15)
HIV嵌合酶鏈轉移抑制劑							
Dolutegravir	Dolutegravir 單劑50毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	12	1.16 (1.00, 1.34)	1.22 (1.05, 1.40)	1.14 (0.95, 1.36)

Raltegravir	Raltegravir 單劑400毫克	EBR	單劑50毫克	10	1.02 (0.81, 1.27)	1.09 (0.83, 1.44)	0.99 (0.80, 1.22)§
	Raltegravir 400毫克 每日兩次	GZR	200毫克 每日一次	11	1.43 (0.89, 2.30)	1.46 (0.78, 2.73)	1.47 (1.08, 2.00)
HIV非核苷反轉錄酶抑制劑							
Efavirenz	Efavirenz 600毫克 每日一次	EBR	50毫克 每日一次	7	0.82 (0.78, 0.86)	0.74 (0.67, 0.82)	0.91 (0.87, 0.96)
	Efavirenz 600毫克 每日一次	GZR	200毫克 每日一次	11	1.00 (0.96, 1.05)	1.03 (0.99, 1.08)	0.93 (0.88, 0.98)
Rilpivirine	Rilpivirine 25毫克 每日一次	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	19	1.13 (1.07, 1.20)	1.07 (0.97, 1.17)	1.16 (1.09, 1.23)
HIV核苷酸反轉錄酶抑制劑							
Tenofovir disoproxil fumarate	Tenofovir disoproxil fumarate 300毫克 每日一次	EBR	50毫克 每日一次	10	1.34 (1.23, 1.47)	1.47 (1.32, 1.63)	1.29 (1.18, 1.41)
	Tenofovir disoproxil fumarate 300毫克 每日一次	GZR	200毫克 每日一次	12	1.18 (1.09, 1.28)	1.14 (1.04, 1.25)	1.24 (1.10, 1.39)
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 毫克 每日一次	EBR/GZR	50 毫克+100 毫克 每日一次	13	1.27 (1.20, 1.35)	1.14 (0.95, 1.36)	1.23 (1.09, 1.40)
HIV 固定劑量合併療法							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate	Elvitegravir 150 毫克 每日一次	EBR/GZR	50 毫克/ 100 毫克 每日一次	22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
	Cobicistat 150 毫克 每日一次	EBR/GZR	50 毫克/ 100 毫克 每日一次	22	1.49 (1.42, 1.57)	1.39 (1.29, 1.50)	--
	Emtricitabine 200 毫克 每日一次	EBR/GZR	50 毫克/ 100 毫克 每日一次	22	1.07 (1.03, 1.10)	0.96 (0.90, 1.02)	1.19 (1.13, 1.25)
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 毫克 每日一次	EBR/GZR	50 毫克/ 100 毫克 每日一次	22	1.18 (1.13, 1.24)	1.25 (1.14, 1.37)	1.20 (1.15, 1.26)

免疫抑制劑							
Cyclosporine	Cyclosporine 單劑400毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 (0.92, 1.08)§
Mycophenolic acid	Mycophenolate mofetil 單劑 1000毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	14	0.95 (0.87, 1.03)	0.85 (0.67, 1.07)	--
Prednisolone	Prednisone 單劑40毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	14	1.08 (1.01, 1.16)	1.04 (0.99, 1.09)	--
Prednisone	Prednisone 單劑40毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	14	1.08 (1.00, 1.17)	1.05 (1.00, 1.10)	--
Tacrolimus	Tacrolimus 單劑2毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 (1.49, 1.94)§
口服避孕藥							
Ethinyl estradiol (EE)	單劑 0.03毫克EE/ 0.15毫克LNG	EBR	50毫克 每日一次	20	1.01 (0.97, 1.05)	1.10 (1.05, 1.16)	--
		GZR	200毫克 每日一次	20	1.10 (1.05, 1.14)	1.05 (0.98, 1.12)	--
Levonorgestrel (LNG)		EBR	50毫克 每日一次	20	1.14 (1.04, 1.24)	1.02 (0.95, 1.08)	--
		GZR	200毫克 每日一次	20	1.23 (1.15, 1.32)	0.93 (0.84, 1.03)	--
類鴉片替代療法							
Buprenorphine	單劑 Buprenorphine 8毫克/ Naloxone 2毫克	EBR	50毫克 每日一次	15	0.98 (0.89, 1.08)	0.94 (0.82, 1.08)	0.98 (0.88, 1.09)
	Buprenorphine 8-24毫克/ Naloxone 2-6毫克 每日一次	GZR	200毫克 每日一次	12	0.98 (0.81, 1.19)	0.90 (0.76, 1.07)	--
R-Methadone	Methadone 20-120毫克每日一次	EBR	50毫克 每日一次	10	1.03 (0.92, 1.15)	1.07 (0.95, 1.20)	1.10 (0.96, 1.26)
	Methadone 20-150毫克每日一次	GZR	200毫克 每日一次	12	1.09 (1.02, 1.17)	1.03 (0.96, 1.11)	--
S-Methadone	Methadone 20-120毫克每日一次	EBR	50毫克 每日一次	10	1.09 (0.94, 1.26)	1.09 (0.95, 1.25)	1.20 (0.98, 1.47)
	Methadone 20-150毫克每日一次	GZR	200毫克 每日一次	12	1.23 (1.12, 1.35)	1.15 (1.07, 1.25)	--
Statin類藥物							
Atorvastatin	Atorvastatin 單劑10毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	16	1.94 (1.63, 2.33)	4.34 (3.10, 6.07)	0.21 (0.17, 0.26)
Pitavastatin	Pitavastatin 單劑1毫克	GZR	200毫克 每日一次	9	1.11 (0.91, 1.34)	1.27 (1.07, 1.52)	--
Pravastatin	Pravastatin 單劑40毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	12	1.33 (1.09, 1.64)¶	1.28 (1.05, 1.55)	--
Rosuvastatin	Rosuvastatin 單劑10毫克	EBR+GZR	50毫克+200毫克 每日一次	12	2.26 (1.89, 2.69)#	5.49 (4.29, 7.04)	0.98 (0.84, 1.13)

縮寫字：EBR，elbasvir；GZR，grazoprevir；EBR+GZR，以各別的單方錠劑投予 EBR 與 GZR；EBR/GZR，以單顆固定劑量複方錠劑投予 EBR 與 GZR

*投予單劑藥物時為 AUC_{0-inf}；以每日一次的方式投藥時為 AUC_{0-24}；以每日兩次的方式投藥時為 AUC_{0-12}
†以每日一次的方式投藥時為 C24；以每日兩次的方式投藥時為 C12
‡N=14
§C12
¶N=10
#N=8

12.4 微生物學

作用機制
ZEPATIER結合了兩種作用機制不同且抗藥性概況無重疊現象的直接作用性抗病毒劑，藉以針對HCV之病毒生命週期的多個步驟產生作用。

Elbasvir是一種HCV NS5A抑制劑，NS5A乃是病毒RNA複製及病毒顆粒組裝所必需的蛋白質。Elbasvir的作用機制已透過細胞培養試驗之抗病毒活性與抗藥性分析研究獲得確認。

Grazoprevir是一種HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑，此蛋白酶乃是帶有多蛋白基因編碼之HCV進行蛋白溶解性裂解(形成成熟形式的NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B蛋白)所必需的酵素，也是病毒複製所必需的酵素。一項生化分析顯示，grazoprevir會抑制基因重組HCV基因型第1a、1b及4a型之NS3/4A蛋白酶的蛋白溶解活性，其IC_{50}值分別為7 pM、4 pM與62 pM。

抗病毒活性
HCV複製子分析顯示，elbasvir對源自基因型第1a、1b及4型之全長複製子的EC_{50}值分別為4 pM、3 pM與0.3 pM。對源自臨床分離病毒株的帶有NS5A基因序列編碼的嵌合複製子，elbasvir的中位EC_{50}值分別為：基因型第1a型，5 pM (範圍：3-9 pM；N=5)；基因型第1b型，9 pM (範圍：5-10 pM；N=4)；基因型第4a型，0.2 pM (範圍：0.2-0.2 pM；N=2)；基因型第4b型，3,600 pM (範圍：17 pM-34,000 pM；N=3)；基因型第4d型，0.45 pM (範圍：0.4-0.5 pM；N=2)；基因型第4f型，1.9 pM (N=1)；基因型第4g型，36.3 pM (範圍：0.6-72 pM；N=2)；基因型第4m型，0.6 pM (範圍：0.4-0.7 pM；N=2)；基因型第4o型，2.2 pM (N=1)；以及基因型第4q型，0.5 pM (N=1)。

HCV複製子分析顯示，grazoprevir對源自基因型第1a、1b及4型之全長複製子的EC_{50}值分別為0.4 nM、0.5 nM與0.3 nM。對源自臨床分離病毒株的帶有NS3/4A基因序列編碼的嵌合複製子，grazoprevir的中位EC_{50}值分別為：基因型第1a型，0.8 nM (範圍：0.4-5.1 nM；N=10)；基因型第1b型，0.3 nM (範圍：0.2-5.9 nM；N=9)；基因型第4a型，0.3 nM (N=1)；基因型第4b型，0.16 nM (範圍：0.11-0.2 nM；N=2)；以及基因型第4g型，0.24 nM (範圍：0.15-0.33 nM；N=2)。

合併用藥的抗病毒活性
在elbasvir與grazoprevir或ribavirin併用的評估中，並未發現任何對降低複製子細胞中之HCV RNA含量的作用產生拮抗作用的現象。在grazoprevir與ribavirin併用的評估中，並未發現任何對降低複製子細胞中之HCV RNA含量的作用產生拮抗作用的現象。

抗藥性
細胞培養試驗
曾在基因型第1a、1b及4型的細胞培養中篩選出對elbasvir及grazoprevir之敏感性降低的HCV複製子，這些細胞培養分別會引發NS5A或NS3抗藥性相關胺基酸取代反應。在細胞培養中篩選出來或在第2b期與第3期臨床試驗中發現的NS5A或NS3胺基酸取代反應大部份都帶有基因型第1a、1b及4型複製子的表現型特徵。

就elbasvir而言，在HCV基因型第1a型複製子中，單一的NS5A取代反應M28A/G/T、Q30D/E/H/K/R、L31M/V、H58D及Y93C/H/N會使elbasvir的抗病毒活性降低1.5至2,000倍。在基因型第1b型複製子中，單一的NS5A取代反應L28M、L31F與Y93H會使elbasvir的抗病毒活性降低2至17倍。在基因型第4型複製子中，單一的NS5A取代反應L30S、M31V與Y93H會使elbasvir的抗病毒活性降低3至23倍。一般而言，

在HCV基因型第1a、1b或4型複製子中，合併發生數種elbasvir抗藥性相關取代反應會使elbasvir的抗病毒活性進一步降低。

就grazoprevir而言，在HCV基因型第1a型複製子中，單一的NS3取代反應Y56H、R155K、A156G/T/V及D168A/E/G/N/S/V/Y會使grazoprevir的抗病毒活性降低2至81倍；在細胞培養試驗中，V36L/M、Q80K/R或V107I單一取代反應對grazoprevir的抗病毒活性並無任何影響。在基因型第1b型複製子中，單一的NS3取代反應F43S、Y56F、V107I、A156S/T/V及D168A/G/V會使grazoprevir的抗病毒活性降低1.5至375倍。在基因型第4型複製子中，單一的NS3取代反應D168A/V會使grazoprevir的抗病毒活性降低110至320倍。一般而言，在HCV基因型第1a、1b或4型複製子中，合併發生數種grazoprevir抗藥性相關取代反應會使grazoprevir的抗病毒活性進一步降低。

臨床研究
在一項針對於第2與第3期臨床試驗中使用含有ZEPATIER或elbasvir+grazoprevir並合併或未合併ribavirin之療法治療的受試者所進行的整合分析中，曾針對50位發生病毒學治療失敗並有基因序列資料的受試者(6位發生治療中病毒學治療失敗，44位在治療後出現復發現象)進行兩種藥物作用目標的抗藥性分析。在這些受試者的病毒株中所觀察到的於治療期間出現的取代反應依HCV基因型及亞型分列於表10。有30/37位(81%)基因型第1a型感染患者、7/8位(88%)基因型第1b型感染患者及5/5位(100%)基因型第4型感染患者檢出於治療期間出現的NS5A取代反應。在基因型第1a型中，最常見的於治療期間出現的NS5A取代反應為發生於Q30位置的取代反應(n=22)。有29/37位(78%)基因型第1a型感染患者、2/8位(25%)基因型第1b型感染患者及2/5位(40%)基因型第4型感染患者檢出於治療期間出現的NS3取代反應。在基因型第1a型中，最常見的於治療期間出現的NS3取代反應為發生於D168位置的取代反應(n=18)。有23/37位(62%)基因型第1a型感染患者、1/8位(13%)基因型第1b型感染患者及2/5位(40%)基因型第4型感染患者在兩種HCV藥物作用目標中都檢出於治療期間出現的取代反應。。

表10：在針對第2期與第3期臨床試驗中之ZEPATIER合併或未合併Ribavirin療法所進行的整合分析中，病毒學治療失敗病例中的於治療期間出現的胺基酸取代反應

藥物作用目標	基因型第1a型 N=37	基因型第1b型 N=8	基因型第4型 N=5
NS5A	M28A/G/T、 Q30H/K/R/Y、L31F/M/V、 H58D、Y93H/N/S	L28M、L31F/V、Y93H	L28S/T、M31I/V、 P58D、Y93H
NS3	V36L/M、Y56H、V107I、 R155I/K、A156G/T/V、 V158A、D168A/G/N/V/Y	Y56F、V107I、A156T	A156M/T/V、 D168A/G、V170I

抗藥性相關取代反應的持續性
曾針對第2期與第3期試驗中的HCV基因型第1型感染患者評估於使用elbasvir與grazoprevir治療期間分別發生於NS5A與NS3之胺基酸取代反應的持續性，評估的對象為病毒之藥物作用目標於治療期間出現抗藥性相關取代反應並有至少到治療後24週之資料的受試者(利用族群核苷酸序列分析)。

帶有於治療期間出現之NS5A抗藥性相關取代反應的病毒族群的持續時間通常要比帶有NS3抗藥性相關取代反應的病毒族群長。在感染基因型第1a型的受試者中，NS5A抗藥性相關取代反應在追蹤第12週時仍維持可檢出之程度的受試者比例為95% (35/37)，在有追蹤第24週之資料的受試者中則為100% (9/9)。在感染基因型第1b型的受試者中，NS5A抗藥性相關取代反應在追蹤第12週時仍維持可檢出之程度的受試者比例為100% (7/7)，在有追蹤第24週之資料的受試者中則為100% (3/3)。

在感染基因型第1a型的受試者中，NS3抗藥性相關取代反應在追蹤第24週時仍維持可檢出之程度的受試者比例為31% (4/13)。在感染基因型第1b型的受試者中，NS3抗藥性相關取代反應在追蹤第24週時仍維持可檢出之程度的受試者比例為50% (1/2)。

由於在治療期間出現NS5A與NS3抗藥性相關取代反應的基因型第4型感染患者人數有限，因此無法確立此基因型在治療期間發生之取代反應的持續性。

未檢出帶有抗藥性相關取代反應的病毒並不一定表示帶有該取代反應的病毒族群已下降至治療前可能已

存在的病毒背景含量。目前並不確知帶有ZEPATIER抗藥性相關取代反應之病毒的出現或持續存在的長期臨床影響。

在感染基因型第1型的受試者中，治療前之HCV胺基酸多形性對治療反應的影響
曾針對未曾接受治療與曾經接受治療的基因型第1型感染患者進行族群核苷酸定序分析，藉以探索NS5A或NS3胺基酸多形性與治療反應之間的關聯性。針對治療前發生於抗藥性相關位置的NS5A多形性(主要為發生於NS5A胺基酸位置28、30、31或93的任何異於亞型基準狀態的變化)進行評估。針對治療前發生於36、54、55、56、80、107、122、132、155、156、158、168、170或175位置的NS3多形性進行評估。SVR12反應率的分析彙整了先前未曾使用直接作用性抗病毒劑並於第3期臨床試驗中接受ZEPATIER合併或未合併ribavirin治療之受試者的資料，並排除因與病毒學治療失敗無關的原因而未達到SVR12反應的受試者。

基因型第1a型
在感染基因型第1a型的受試者中，不論先前的治療史或肝硬化狀態為何，帶有一種(含)以上發生於M28、Q30、L31或Y93位置的HCV NS5A胺基酸多形性都會導致使用ZEPATIER治療12週的療效降低(表11)。在評估使用ZEPATIER治療12週或使用ZEPATIER加ribavirin治療16週的第2期與第3期臨床試驗中，發生於任何這些位置的多形性在整體感染基因型第1a型之受試者中的盛行率為11% (62/561)，僅考慮美國的受試者時則為12% (37/309)。發生於這些位置的多形性在感染基因型第1a型之受試者中的盛行率分別為M28位置6% (35/561)、Q30位置2% (11/561)、L31位置3% (15/561)、以及Y93位置2% (10/561)。發生於NS5A位置H58的多形性很常見(10%)，並且不會導致ZEPATIER療效降低，只有一位治療前病毒帶有M28V及H58D多形性的受試者發生病毒學治療失敗。

在使用ZEPATIER治療12週的受試者中，帶有M28V/T/L多形性之受試者中的SVR12反應率為88% (29/33) (n分別為29、3和1)，在帶有Q30H/R/L多形性的受試者中為40% (4/10) (n分別為5、3和2)，在帶有L31M多形性的受試者中為38% (5/13)，在帶有Y93C/H/N/S多形性的受試者中為63% (5/8) (n分別為3、3、1和1)。雖然資料有限，但在帶有這些NS5A多形性並使用ZEPATIER加ribavirin治療16週的6位感染基因型1a受試者中，6位皆達到SVR12反應。在使用ZEPATIER加ribavirin治療16週的受試者中，所觀察到的特定NS5A多形性包括M28V (n=2)、Q30H (n=1)、L31M (n=2)或Y93C/H (n各為1)。

表11：感染HCV基因型第1a型且治療前帶有或未帶有NS5A多形性之受試者中的SVR12反應率

NS5A多形性狀態	**ZEPATIER 12週 SVR12 % (n/N)**	**ZEPATIER + RBV 16週 SVR12 % (n/N)**
治療前未帶有NS5A多形性 (M28、Q30、L31或Y93)	98% (441/450)	100% (49/49)
治療前帶有NS5A多形性 (M28*、Q30*、L31*或Y93*)	70% (39/56)	100% (6/6)

*任何異於GT1a基準狀態的變化。

由於資料不足，因此無法確定HCV NS5A胺基酸多形性對曾經接受治療(先前曾使用PegIFN+RBV+HCV蛋白酶抑制劑治療失敗並接受ZEPATIER合併ribavirin治療)之受試者的影響。

在感染基因型第1a型的受試者中，NS3 Q80K多形性並不會影響治療反應。發生於其他NS3抗藥性相關位置的多形性很少見，並且不會導致療效降低。

基因型第1b型
在感染基因型第1b型並使用ZEPATIER治療12週的受試者中，帶有及未帶有一種(含)以上發生於28、30、31或93位置之NS5A多形性的受試者中的SVR12反應率(未檢出病毒學治療失敗現象)為94% (48/51)與99% (247/248)。

在感染基因型第 1b 型的受試者中，治療前即帶有 NS3 多形性並不會影響治療反應。

在感染基因型第4型的受試者中，治療前之HCV多形性對治療反應的影響
在第2與第3期臨床試驗中使用含有ZEPATIER或elbasvir+grazoprevir並合併或未合併ribavirin之療法治療之受試者的整合分析中，針對感染基因型第4型之受試者(未檢出病毒學治療失敗現象)的HCV基因序列

所進行的譜系關係分析曾發現4種HCV基因型第4型亞型(4a、4d、4k、4o)。大部份受試者都是感染亞型4a (42%)或4d (51%)；有1至2位受試者是感染其他的基因型第4型亞型。在美國研究中心所收錄的受試者中，有11/13位(85%)是感染HCV亞型4a。有2位感染HCV亞型4d的受試者在使用含有grazoprevir與elbasvir的療法治療時發生病毒學治療失敗。

在感染基因型第4型的受試者中，治療前帶有NS5A多形性(根據族群核苷酸定序法，NS5A胺基酸位置28、30、31、58和93發生任何異於基準狀態的變化)之受試者中的SVR12反應率為100% (28/28)，在治療前未帶有NS5A多形性的受試者中為95% (41/43)。

在感染基因型第4型的受試者中，治療前帶有NS3多形性(根據族群核苷酸定序法，NS3胺基酸位置36、54、55、56、80、107、122、132、155、156、158、168、170和175發生任何異於基準狀態的變化)之受試者中的SVR12反應率為100% (18/18)，在治療前未帶有NS3多形性的受試者中為96% (51/53)。

交叉抗藥性
就藥物類別而言，NS5A抑制劑與NS3/4A蛋白酶抑制劑之間可能會發生交叉抗藥性。對帶有會引發NS5B抑制劑抗藥性之取代反應的病毒族群，elbasvir與grazoprevir仍具有完整的對抗活性。

在C-SALVAGE試驗中，患有基因型第1型感染症且先前曾使用boceprevir (n=28)、simeprevir (n=8)或telaprevir (n=43)合併PegIFN + RBV治療失敗的受試者都使用EBR 50毫克每日一次+GZR 100毫克每日一次+RBV治療12週。由於資料有限，因此無法確定在治療前檢出之HCV NS3抗藥性相關取代反應對曾經接受治療(先前曾使用PegIFN+RBV+HCV蛋白酶抑制劑治療失敗並接受ZEPATIER合併ribavirin治療)之受試者的影響。在感染基因型第1a型與基因型第1b型且治療前檢出NS3抗藥性相關取代反應的受試者中，有88% (21/24)達到SVR反應。在治療前所觀察到的特定NS3取代反應包括下列其中一種或多種取代反應：V36L/M (n=8)、T54S (n=4)、S122G/T (n=9)、R155K/T (n=9)、A156S/T (n=1)、以及D168E/N (n=3)。在治療前未帶有NS3抗藥性取代反應多形性之受試者中的SVR反應率為100% (55/55)。3位發生病毒學治療失敗的受試者在治療前帶有下列NS3或NS5A取代反應/多型性：NS3 R155T/D168N、NS3 R155K加NS5A H58D、以及NS3 T54S加NS5A L31M。

ZEPATIER對先前曾使用其他含有NS5A抑制劑之療法治療失敗之患者的療效尚未確立。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性
Elbasvir與grazoprevir在一系列的體外或活體分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用中國倉鼠卵巢細胞所進行的染色體畸變分析、以及活體大鼠微核分析。

目前尚未針對elbasvir或grazoprevir進行過致癌性研究。

將ZEPATIER與含有ribavirin的療法合併投予時，ribavirin的致癌性與致突變性相關資訊也適用於此合併療法。請參見ribavirin仿單中關於致癌性與致突變性的說明。

生育力損害
在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下，並未觀察到任何交配能力、雌性或雄性生育力、或初期胚胎發育方面的影響。Elbasvir與grazoprevir的全身曝藥量分別約相當於人類在建議劑量下所達到之曝藥量的8倍與114倍。

將ZEPATIER與ribavirin合併投予時，ribavirin的生育力損害相關資訊也適用於此合併療法。請參見ribavirin仿單中關於生育力損害的說明。

14 臨床研究

14.1 臨床試驗概述

有2項安慰劑對照試驗與4項非對照性第2與第3期臨床試驗曾針對ZEPATIER的療效進行評估，這些試驗共涵蓋1401位患有基因型(GT)第1、4或6型慢性C型肝炎病毒感染症及代償性肝病(併有或未併有肝硬化)的受試者。這6項有助於評估對基因型第1或4型之療效的試驗(n=1373)概述於表12。C-EDGE TN、C-EDGE COINFECTION、C-SCAPE與C-EDGE TE也收錄了患有基因型第6型HCV感染症的受試者(n=28)。由於ZEPATIER並不適用於基因型第6型感染症，因此，用於治療基因型第6型感染症患者的結果並未被納入臨床研究(14)段落。

表12：使用ZEPATIER所進行的試驗

試驗	病患族群	研究分組與療程 (接受治療的受試者人數)
C-EDGE TN (雙盲)	GT 1、4 TN，併有或未併有肝硬化	• ZEPATIER，12週(N=306) • 安慰劑，12週(N=102)
C-EDGE COINFECTION (開放性)	GT 1, 4 TN，併有或未併有肝硬化 合併感染HCV/HIV-1	• ZEPATIER，12週(N=217)
C-SURFER (雙盲)	GT 1 TN或TE， 併有或未併有肝硬化， 重度腎功能不全， 包括接受血液透析治療	• EBR* + GZR*，12週(N=122) • 安慰劑，12週(N=113)
C-SCAPE (開放性)	GT 4 TN，未併有肝硬化	• EBR* + GZR*，12週(N=10) • EBR* + GZR* + RBV，12週(N=10)
C-EDGE TE (開放性)	GT 1, 4 TE，併有或未併有肝硬化， 合併或未合併感染HCV/HIV-1	• ZEPATIER，12或16週(N分別為105及101) • ZEPATIER + RBV，12或16週 (N分別為104及104)
C-SALVAGE (開放性)	GT 1 TE，先前曾使用含有HCV 蛋白酶抑制劑的療法治 療†，併有或未併有肝硬化	• EBR* + GZR* + RBV，12週(N=79)

GT = 基因型
TN = 未曾接受治療
TE = 曾經接受治療(先前曾使用干擾素[IFN]或peginterferon alfa [peg-IFN]合併或未合併ribavirin (RBV)治療失敗，或無法耐受先前的治療)。
* EBR = elbasvir 50毫克；GZR = grazoprevir 100毫克；EBR + GZR =合併投予兩種單方藥物。
† 先前曾使用boceprevir、telaprevir或simeprevir合併pegIFN + RBV治療失敗

在這些試驗中都是以每日口服一次的方式投予ZEPATIER。對接受ribavirin (RBV)治療的受試者，RBV的劑量係以體重為依據(低於66公斤=800毫克/日，66至80公斤=1000毫克/日，81至105公斤=1200毫克/日，高於105公斤=1400毫克/日)，並分成兩劑隨食物口服給藥。

所有試驗的主要療效指標皆為持續性病毒學療效反應(SVR)，其定義為停止治療12週後的HCV RNA低於定量下限(LLOQ) (SVR12)。在這些臨床試驗進行期間，都是採用LLOQ為15 HCV RNA IU/mL的COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV檢驗試劑套組(第2.0版)來檢測血清HCV RNA含量值，但在C-SCAPE試驗中，LLOQ為25 HCV RNA IU/mL。

14.2 針對未曾接受治療之基因型第1型HCV感染症患者所進行的臨床試驗(C-EDGE TN與C-EDGE COINFECTION)

ZEPATIER用於治療患有基因型第1型慢性C型肝炎病毒感染症、併有或未併有肝硬化、且未曾接受治療之受試者的療效已在C-EDGE TN與C-EDGE COINFECTION試驗中獲得證實。

C-EDGE TN是一項隨機分組、雙盲、安慰劑對照試驗，受試者為患有基因型第1或4型感染症、併有或未併有肝硬化、且未曾接受治療的患者。受試者依3:1的比例隨機分組：使用ZEPATIER治療12週(立即治療組)，或先使用安慰劑治療12週，再使用ZEPATIER進行12週開放性治療(延緩治療組)。在隨機分配至

立即治療組的基因型第1型感染症患者中，年齡中位數為55歲(範圍：20至78歲)；有56%的受試者為男性；61%為白人；20%為黑人或非裔美國人；8%為西班牙或拉丁美洲人；平均身體質量指數為26公斤/米^2；有72%之受試者的基礎HCV RNA含量高於800,000 IU/mL；24%併有肝硬化；67%帶有非C/C IL28B基因(CT或TT)；並有55%患有基因型第1a型慢性HCV感染症，45%患有基因型第1b型慢性HCV感染症。

C-EDGE COINFECTION是一項開放性、單組試驗，受試者為患有基因型第1或4型感染症、併有或未併有肝硬化、且未曾接受治療、合併感染HCV/HIV-1的患者。受試者都使用ZEPATIER治療12週。在患有基因型第1型感染症的受試者中，年齡中位數為50歲(範圍：21至71歲)；有85%的受試者為男性；75%為白人；19%為黑人或非裔美國人；6%為西班牙或拉丁美洲人；平均身體質量指數為25公斤/米^2；有59%之受試者的基礎HCV RNA含量高於800,000 IU/mL；16%併有肝硬化；65%帶有非C/C IL28B基因(CT或TT)；並有76%患有基因型第1a型慢性HCV感染症，23%患有基因型第1b型慢性HCV感染症，1%患有基因型第1型之其他亞型的慢性HCV感染症。

表13所示為C-EDGE TN(立即治療組)與C-EDGE COINFECTION試驗中使用ZEPATIER治療患有基因型第1型感染症且未曾接受治療之受試者的結果。關於使用ZEPATIER治療基因型第4型感染症的結果，*請參見臨床研究(14.5)*。

表13：C-EDGE TN與C-EDGE COINFECTION：患有基因型第1型HCV感染症、併有或未併有肝硬化、且未曾接受治療之受試者使用ZEPATIER治療12週後的SVR12反應率

試驗	**C-EDGE TN (立即治療組)**	**C-EDGE COINFECTION (合併感染 HCV/HIV-1)**
療法	**ZEPATIER 12 週 N=288**	**ZEPATIER 12 週 N=189**
基因型第 1 型患者中的 SVR 反應率	95% (273/288)	95% (179/189)
未達到 SVR 之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗*	<1% (1/288)	0% (0/189)
復發	3% (10/288)	3% (6/189)
其他†	1% (4/288)	2% (4/189)
依基因型第 1 型亞型分列的 SVR 反應率		
GT 1a‡	92% (144/157)	94% (136/144)
GT 1b§	98% (129/131)	96% (43/45)
依肝硬化狀態分列的 SVR 反應率		
未併有肝硬化	94% (207/220)	94% (148/158)
併有肝硬化	97% (66/68)	100% (31/31)

*包括出現病毒量突破現象的受試者。
†其他包括因發生不良事件而停止治療的受試者、無法追蹤、或受試者退出試驗。
‡關於治療前之 NS5A 多型性對 SVR12 的影響，*請參見微生物學(12.4)*、*表 11*。
§包括第 1a 或 1b 型以外的基因型第 1 型亞型。

14.3 針對曾經接受治療之基因型第1型HCV感染症患者所進行的臨床試驗

曾經接受治療(先前曾使用Peg-IFN合併RBV治療失敗)的受試者(C-EDGE TE)
C-EDGE TE是一項隨機分組、開放性比較試驗，受試者為患有基因型第1或4型感染症、併有或未併有肝硬化、合併或未合併感染HCV/HIV-1、且先前曾使用PegIFN+RBV治療失敗的患者。受試者依1:1:1:1的比例隨機分配進入下列其中一個治療組：使用ZEPATIER治療12週、使用ZEPATIER+RBV治療12週、使用ZEPATIER治療16週、或使用ZEPATIER+RBV治療16週。在患有基因型第1型感染症的受試者中，年齡中位數為57歲(範圍：19至77歲)；有64%的受試者為男性；67%為白人；18%為黑人或非裔美國人；9%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為28公斤/米^2；有78%之受試者的基礎HCV RNA含量高於800,000 IU/mL；34%併有肝硬化；79%帶有非C/C IL28B基因(CT或TT)；並有60%患有基因型第1a型慢性HCV感染症，39%患有基因型第1b型慢性HCV感染症，1%患有基因型第1型之其他亞型的慢性HCV感染症。

使用 ZEPATIER 治療 12 週或使用 ZEPATIER 合併 RBV 治療 16 週之基因型第 1 型受試者的治療結果如表 14 所示。使用 ZEPATIER 合併 RBV 治療 12 週或未合併 RBV 治療 16 週的治療結果並未顯示，因為這些療法並不建議用於曾經使用 PegIFN/RBV 治療的基因型第 1 型患者。關於使用 ZEPATIER 治療基因型第 4 型感染症的結果，*請參見臨床研究(14.5)*。

表14：C-EDGE TE：患有基因型第1型HCV感染症、併有或未併有肝硬化、合併或未合併感染HCV/HIV-1、且曾經接受治療(先前曾使用PegIFN合併RBV治療失敗)之受試者在使用ZEPATIER治療12週或使用ZEPATIER合併Ribavirin治療16週之後的SVR12反應率

療法	ZEPATIER 12 週 N=96	ZEPATIER+RBV 16 週 N=96
基因型第 1 型患者中的 SVR 反應率	94% (90/96)	97% (93/96)
未達到 SVR 之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗*	0% (0/96)	0% (0/96)
復發	5% (5/96)	0% (0/96)
其他†	1% (1/96)	3% (3/96)
依基因型第 1 型亞型分列的 SVR 反應率		
GT 1a‡	90% (55/61)	95% (55/58)
GT 1b§	100% (35/35)	100% (38/38)
依肝硬化狀態分列的 SVR 反應率		
未併有肝硬化	94% (61/65)	95% (61/64)
併有肝硬化	94% (29/31)	100% (32/32)
依先前之 HCV 治療反應分列的 SVR 反應率		
治療中病毒學治療失敗¶	90% (57/63)	95% (58/61)
復發	100% (33/33)	100% (35/35)

*包括出現病毒量突破或反彈現象的受試者。
†其他包括因發生不良事件而停止治療的受試者、無法追蹤、或受試者退出試驗。
‡關於治療前之NS5A多型性對SVR的影響，*請參見微生物學(12.4)*、*表11*。
§包括第1a或1b型以外的基因型第1型亞型。
¶包括先前無療效反應者與部份療效反應者。

曾經接受治療(先前曾使用PegIFN+RBV+HCV蛋白酶抑制劑治療失敗)的受試者(C-SALVAGE)
C-SALVAGE是一項開放性、單組試驗，受試者為患有基因型第1型感染症、併有或未併有肝硬化、且先前曾使用boceprevir、simeprevir或telaprevir合併PegIFN+RBV治療失敗的患者。受試者都使用EBR 50毫克每日一次+GZR 100毫克每日一次+RBV治療12週。受試者的年齡中位數為55歲(範圍：23至75歲)；有58%的受試者為男性；97%為白人；3%為黑人或非裔美國人；15%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為28公斤/米^2；有63%之受試者的基礎HCV RNA含量高於800,000 IU/mL；43%併有肝硬化；97%帶有非C/C IL28B基因(CT或TT)；並有46%在治療前帶有NS3抗藥性相關取代反應。

使用EBR+GZR+RBV治療12週之受試者所達到的整體SVR反應率為96% (76/79)。有4% (3/79)的受試者因出現復發現象而未達到SVR。在基因型第1a型及基因型第1b型的受試者中，對先前之HCV治療反應不同的受試者中，以及併有或未併有肝硬化的受試者中，治療的結果都相當一致。雖然帶有特定NS3抗藥性相關取代反應之受試者的資料有限，但治療前帶有或未帶有NS3抗藥性相關取代反應之受試者的治療結果大致相當*[參見微生物學(12.4)]*。

14.4 針對重度腎功能不全(包括接受血液透析治療的患者)之基因型第1型HCV感染症患者所進行的臨床試驗(C-SURFER)

C-SURFER是一項隨機分組、雙盲、安慰劑對照試驗，受試者為患有基因型第1型感染症、併有或未併有肝硬化、患有慢性腎病(CKD)第4期(eGFR為15-29毫升/分鐘/1.73米^2)或CKD第5期(eGFR<15毫升/分鐘/1.73米^2)、包括接受血液透析治療的患者、且未曾接受治療或先前曾使用IFN或PegIFN±RBV治療失敗的患者。受試者依1:1的比例隨機分配進入下列其中一個治療組：使用EBR 50毫克每日一次+GZR 100毫克每日一次治療12週(立即治療組)，或先使用安慰劑治療12週，再使用EBR+GZR進行12週開放性治療(延緩治療組)。此外，有11位受試者接受12週的開放性EBR+GZR治療(加強藥物動力學[PK]治療組)。

隨機分配進入立即治療組和加強PK治療組之受試者的年齡中位數為58歲(範圍：31至76歲)；有75%的受試者為男性；50%為白人；45%為黑人或非裔美國人；11%為西班牙人或拉丁美洲人；有57%之受試者的基礎HCV RNA含量高於800,000 IU/mL；6%併有肝硬化；並有75%帶有非C/C IL28B基因(CT或TT)。

在經過整合的立即治療組與加強PK治療組中使用ZEPATIER治療12週之受試者的治療結果如表15所示。

表15：C-SURFER：患有基因型第1型HCV感染症、併有或未併有肝硬化、併有重度腎功能不全(包括接受血液透析治療的患者)、且未曾接受治療或先前曾使用IFN或PegIFN±RBV治療失敗之受試者使用ZEPATIER治療12週後的SVR12反應率

療法	EBR+GZR 12 週 (立即治療組) N=122*
整體 SVR 反應率	94% (115/122)†
未達到 SVR 之受試者的治療結果	
治療中病毒學治療失敗 復發 其他‡	0% (0/122) <1% (1/122) 5% (6/122)
依基因型分列的 SVR 反應率	
GT 1a GT 1b§	97% (61/63) 92% (54/59)
依肝硬化狀態分列的 SVR 反應率	
未併有 併有	95% (109/115) 86% (6/7)
依先前之 HCV 治療狀態分列的 SVR 反應率	
未曾接受治療 曾經接受治療	95% (96/101) 90% (19/21)
依透析治療狀態分列的 SVR 反應率	
否 是	97% (29/30) 93% (86/92)
依慢性腎病期別分列的 SVR 反應率	
第 4 期 第 5 期	100% (22/22) 93% (93/100)

*包括加強PK治療組的受試者(n=11)。
†預設之主要分析族群中的受試者有99% (115/116)達到SVR，此族群排除了未接受至少一劑研究藥物的受試者，以及因死亡或因與治療反應無關之原因提早退出研究而缺少資料的受試者。
‡其他包括因發生不良事件而停止治療的受試者、無法追蹤、或受試者退出試驗。
§包括第1a或1b型以外的基因型第1型亞型。

14.5 針對基因型第4型HCV感染症所進行的臨床試驗

ZEPATIER用於治療患有基因型第4型慢性HCV感染症之受試者的療效已在C-EDGE TN、C-EDGE COINFECTION、C-EDGE TE和C-SCAPE試驗中獲得證實。C-SCAPE是一項隨機分組、開放性試驗，所收錄的受試者為患有基因型第4型感染症、未併有肝硬化、且未曾接受治療的患者。受試者依1:1的比例隨機分組後，分別使用EBR 50毫克每日一次+GZR 100毫克每日一次治療12週或使用EBR 50毫克每日一次+GZR 100毫克每日一次+RBV治療12週。綜合這些針對患有基因型第4型感染症之受試者所進行的試驗，有64%的受試者先前未曾接受治療；有66%的受試者為男性；87%為白人；10%為黑人或非裔美國人；22%併有肝硬化；並有30%合併感染HCV/HIV-1。

綜合C-SCAPE、C-EDGE TN與C-EDGE COINFECTION試驗，共有66位先前未曾接受治療的基因型第4型受試者使用ZEPATIER或EBR+GZR治療12週。綜合這些試驗，使用ZEPATIER或EBR+GZR治療12週之受試者中的SVR12反應率為97% (64/66)。

在C-EDGE TE試驗中，共有37位先前曾經接受治療的基因型第4型受試者使用ZEPATIER合併或未合併RBV的療法治療12週或16週。使用ZEPATIER+RBV治療16週之受試者的SVR12反應率為100% (8/8)。

16　包裝規格/貯存與操作

2 -1000 錠鋁箔盒裝。

請將ZEPATIER保存於原本的泡囊包裝中，待使用時再取出，以避免接觸濕氣。

請將ZEPATIER存放於30°C以下的環境。

17　病患諮詢須知

應囑咐患者詳閱仿單。

對接受ZEPATIER合併ribavirin治療的患者，應囑咐其詳閱ribavirin仿單 ***[參見警語及注意事項(5.3)]***。

合併感染HCV與HBV之患者發生B型肝炎病毒再活化的風險
應告知患者合併感染HBV且正在接受或已完成HCV感染之治療的患者中，可能發生HBV再活化。應囑咐患者告知他們的健康照護人員其B型肝炎病毒感染病史。

ALT升高的風險
應囑咐患者注意是否出現肝臟發炎的早期警訊，如疲倦、虛弱、缺乏食慾、噁心和嘔吐，以及後期徵兆，如黃疸和糞便變色，如果出現這類症狀，應立即向他們的健康照護專業人員諮詢***[參見警語及注意事項(5.2)與不良反應(6.1)]***。

懷孕
應囑咐使用ZEPATIER合併ribavirin治療的患者，在治療期間與停用ribavirin後6個月內應避免懷孕，如果懷孕，應立即告知他們的健康照護人員***[參見特殊族群之使用(8.1)]***。

藥物交互作用
應告知患者，ZEPATIER可能會與某些藥物發生交互作用；因此，應囑咐患者，如果他們正在使用任何處方藥、非處方藥或草藥製劑，一定要向他們的健康照護人員通報***[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.4)、以及藥物交互作用(7)]***。

貯存
應囑咐患者將ZEPATIER保存於原本的泡囊包裝中，待使用時再取出，以避免接觸濕氣***[參見包裝規格/貯存與操作(16)]***。

投藥
應囑咐患者每天按時隨食物或不隨食物服用ZEPATIER。應囑咐患者切勿遺漏或忽略服藥，且務必遵照健康照護人員所建議的療程持續服用ZEPATIER。

製造廠: MSD International GmbH
廠　址：Ballydine, Kilsheelan Clonmel, Co. Tipperary, Ireland
分包裝廠：Schering-Plough Labo N.V.
廠　址：Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium
藥　商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地　址：台北市信義路五段 106 號 12 樓

宜譜莎®膜衣錠
Epclusa® Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第 027547 號
本品須由醫師處方使用

▼本品必須進行額外的監視。這有助於快速鑑識新的安全性資訊。健康照護專業人員應通報任何可疑的不良反應。關於如何通報不良反應，請參見第 4.8 節的說明。

1. 藥品名稱

宜譜莎膜衣錠。

2. 定性與定量組成

每顆膜衣錠含有400毫克sofosbuvir與100毫克velpatasvir。

完整的賦形劑清單請參見第6.1節

3. 劑型

膜衣錠。

粉紅色的菱形膜衣錠，大小為10毫米 x 10毫米，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「7916」字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症

Epclusa適用於治療成人的慢性C型肝炎病毒(HCV)基因型1、2、3、4、5或6之感染症(參見第4.2、4.4及5.1節)。

4.2 劑量與用法

應由熟悉HCV感染患者之處置的醫師來著手進行及監視Epclusa的治療。

劑量

Epclusa的建議劑量為每日一次隨食物或不隨食物口服一錠(參見第5.2節)。

表 1：對所有 HCV 基因型的建議療法與療程

病患族群 [a]	療法與療程
未曾接受治療與曾經接受治療，未併有肝硬化的患者及併有代償性肝硬化的患者	使用Epclusa治療12週
未曾接受治療與曾經接受治療，併有失代償性肝硬化的患者	使用 Epclusa + ribavirin[b] 治療 12 週

a. 包括合併感染人類免疫不全病毒(HIV)的患者與肝臟移植後復發HCV感染的患者(參見第4.4節)。
b. 與EPCLUSA併用時，ribavirin的建議劑量係以體重為依據(與食物併服)：體重<75公斤的患者為每日1000毫克，體重≥75公斤者為1200毫克，並應分成每日兩次服用。Ribavirin的起始劑量與治療期間的劑量可依據血紅素與肌酸酐廓清率調降。關於ribavirin的劑量調整方式，請參閱含有ribavirin的處方資訊。

應囑咐患者，如果在服藥後3小時內發生嘔吐，應另外服用一錠Epclusa。如果在服藥超過3小時之後發生嘔吐，則不須另外再服一劑Epclusa (參見第5.1節)。

如果漏服一劑Epclusa，但仍在正常服藥時間的18小時之內，應指示患者儘快服用該錠藥物，然後患者應於平常的時間服用下一劑藥物。如果已經超過18小時，則應指示患者繼續等候，然後於平常的時間服用下一劑Epclusa。應囑咐患者切勿一次服用兩倍劑量的Epclusa。

先前曾使用含NS5A之療法治療失敗的患者
可考慮使用Epclusa+ribavirin治療24週(參見第4.4節和第5.1節)。

老年人
對老年病患，並不須調整劑量(參見第5.2節)。

腎功能不全
對任何程度的腎功能不全患者，包括須接受透析治療的患者，都不須調整Epclusa的劑量。應依據表1的建議投予Epclusa合併或不合併ribavirin (參見第4.4、4.8和5.1節)。關於CrCl低於或等於50毫升/分鐘之患者的ribavirin劑量調整方式，請參閱ribavirin錠劑的處方資訊。

肝功能不全
對輕度、中度或重度肝功能不全(CPT A、B或C級)的患者，並不須調整Epclusa的劑量(參見第5.2節)。曾針對併有CPT B級肝硬化的患者評估過Epclusa的安全性與療效，但尚未對併有CPT C級肝硬化的患者進行過這方面的評估(參見第4.4、4.8及5.1節)。

兒童族群
Epclusa用於18歲以下之兒童與青少年的安全性與療效尚未確立。目前並無任何資料可供參考。

用法
口服使用。

應指示患者將錠劑隨食物或不隨食物整粒吞服(參見第5.2節)。由於本品帶有苦味，因此建議不要將膜衣錠嚼碎或研碎使用。

4.3 禁忌

對活性成分或第6.1節中所列之任何賦形劑過敏。

與強效P-gp誘導劑及強效CYP誘導劑併用
屬於強效P醣蛋白(P-gp)誘導劑及/或強效細胞色素P450 (CYP)誘導劑的藥物(carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampicin、rifabutin及聖約翰草)。併用會使sofosbuvir或velpatasvir的血中濃度明顯降低，從而可能導致Epclusa的療效減弱(參見第4.5節)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

Epclusa不可與其他含有sofosbuvir成分的藥品併用。

嚴重心搏徐緩與心臟傳導阻滯
將含有sofosbuvir之療法與amiodarone併用並合併或未合併使用其他會降低心跳速率的藥物時，

曾觀察到發生嚴重心搏徐緩及心臟傳導阻滯的病例。其發生機制尚未確立。

在sofosbuvir的臨床發展研究中，併用amiodarone的情形相當有限。由於可能會危及生命，因此，對接受Epclusa治療的患者，只有在無法耐受或禁用其他抗心律不整藥物的情況下才可使用amiodarone。

在開始使用Epclusa時，如果認為必須同時使用amiodarone，建議對患者進行嚴密的監視。對確認有發生心搏徐緩性心律不整之高危險的患者，應在適當的臨床條件下持續監視48小時。

由於amiodarone的半衰期很長，因此，對已停用amiodarone數月，並準備開始使用Epclusa治療的患者，也應進行適當的監視。

對所有接受Epclusa治療並合併使用amiodarone (併用或未併用其他會降低心跳速率的藥物)的患者，都應提醒他們注意心搏徐緩及心臟傳導阻滯的症狀，並囑咐他們，如果發生這類症狀，應立即就醫診察。

合併感染HCV/HBV (B型肝炎病毒)
曾有在使用直接作用性抗病毒劑治療期間或治療之後發生B型肝炎病毒(HBV)再活化(有些並具有致命性)的病例報告。所有患者在開始治療前都應先接受HBV篩檢。由於合併感染HBV/HCV的患者有發生HBV再活化的風險，因此，應依據現行的臨床指引進行監視與管理。

先前曾使用含NS5A之療法治療失敗的患者
根據曾經使用含有其他NS5A抑制劑之療法治療失敗的患者中常會出現的NS5A抗藥性相關突變(RAVs)、velpatasvir的體外藥理學、以及ASTRAL研究中未曾使用NS5A治療但基礎期帶有NS5A RAVs之患者使用sofosbuvir/velpatasvir治療的結果，對先前曾使用含NS5A之療法治療失敗、經認定有臨床疾病惡化之高危險、且無其他替代治療選擇的患者，可考慮使用Epclusa+RBV治療24週。有關支持對先前曾使用含有NS5A抑制劑之療法治療失敗的患者使用Epclusa + RBV治療24週的療效之臨床資料，請參見第5.1節。

腎功能不全
對輕度、中度或重度腎功能不全的患者，包括須接受透析治療的ESRD患者，並不建議調整Epclusa的劑量(參見第4.2、4.8、5.1和5.2節)。目前並無用於同時併有失代償性肝硬化及重度腎功能不全(包括須接受透析治療之ESRD)之患者的安全性資料。請參閱ribavirin錠劑之處方資訊中關於對腎功能不全患者使用ribavirin的說明。

與中效P-gp誘導劑及/或中效CYP誘導劑併用
屬於中效P-gp誘導劑及/或中效CYP誘導劑的藥物(如efavirenz、modafinil、oxcarbazepine或rifapentine)可能會使sofosbuvir或velpatasvir的血中濃度降低，從而導致Epclusa的治療效果減弱。不建議將這類藥物與Epclusa併用(參見第4.5節)。

與特定HIV抗反轉錄病毒療法併用
Epclusa已證實會升高tenofovir的暴露量，尤其是在與含有tenofovir disoproxil fumarate之HIV療法及一種藥物動力學作用增強劑(ritonavir或cobicistat)併用的時候。Tenofovir disoproxil fumarate在與Epclusa及藥物動力學作用增強劑併用之情況下的安全性尚未確立。應權衡Epclusa與含有elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate成分之固定劑量複方錠劑併用或與tenofovir disoproxil fumarate加作用增強之HIV蛋白酶抑制劑(如atazanavir或darunavir)併用時的潛在風險和效益，尤其是對發生腎功能障礙之風險較高的患者。對接受Epclusa合併elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate治療或接受Epclusa合併tenofovir disoproxil fumarate及作用增強之HIV蛋白酶抑制劑治療的患者，應監視是否發生與tenofovir相關的不良反應。請參閱tenofovir disoproxil fumarate、emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate或

elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate之產品特性摘要中關於腎功能監視方面的說明。

CPT C級肝硬化
目前尚未針對併有CPT C級肝硬化的患者評估過Epclusa的安全性與療效(參見第4.8與5.1節)。

肝臟移植患者
針對肝臟移植後的患者評估過使用Epclusa治療HCV感染症的安全性與療效，參見5.1節。依建議劑量(參見第4.2節)使用Epclusa治療時，應以個別病患之潛在效益與風險的評估結果做為指引。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

由於Epclusa含有sofosbuvir與velpatasvir成分，個別使用這些活性成分時所發現的任何交互作用在使用Epclusa時都可能會發生。

Epclusa對其他藥物造成影響的可能性
Velpatasvir乃是藥物運輸蛋白P-gp、乳癌抗藥蛋白(BCRP)、有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1及OATP1B3的抑制劑。將Epclusa與屬於這些運輸蛋白之作用受質的藥物併用可能會升高這些藥物的暴露量。與P-gp (digoxin)、BCRP (rosuvastatin)及OATP (pravastatin)之敏感受質的交互作用請參見表2。

其他藥物對Epclusa造成影響的可能性
Sofosbuvir與velpatasvir皆為藥物運輸蛋白P-gp與BCRP的作用受質。Velpatasvir也是藥物運輸蛋白OATP1B的作用受質。在體外試驗中曾觀察到velpatasvir可透過CYP2B6、CYP2C8與CYP3A4緩慢代謝轉換。屬於P-gp之強效誘導劑及/或屬於CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4之強效誘導劑的藥物(如carbamazepine、phenobarbital與phenytoin、rifampicin、rifabutin與聖約翰草)可能會使sofosbuvir或velpatasvir的血中濃度降低，從而導致sofosbuvir/velpatasvir的治療效果減弱。這類藥物禁止與Epclusa併用(參見第4.3節)。屬於中效P-gp誘導劑及/或中效CYP誘導劑的藥物(如efavirenz、modafinil、oxcarbazepine或rifapentine)可能會使sofosbuvir或velpatasvir的血中濃度降低，從而導致Epclusa的治療效果減弱。不建議將這類藥物與Epclusa併用(參見第4.4節)。與會抑制P-gp或BCRP之作用的藥物併用可能會升高sofosbuvir或velpatasvir的血中濃度。與會抑制OATP、CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4之作用的藥物併用可能會升高velpatasvir的血中濃度。但P-gp、BCRP、OATP或CYP450的抑制劑並不預期會與Epclusa發生具臨床意義的藥物交互作用；Epclusa或可與P-gp、BCRP、OATP及CYP的抑制劑併用。

Epclusa與其他藥物間的交互作用
使用直接作用性抗病毒劑清除 HCV 感染可能會引發肝功能方面的變化，這可能會影響併用藥物的安全性和有效性。例如，在上市後的病例報告及已發表的流行病學研究中，就曾有糖尿病患者因血糖控制改變而發生嚴重症狀性低血糖的報告。要控制這些病例的低血糖現象，必須停用併用的糖尿病治療藥物，或是調整其劑量。

建議應經常監測相關的實驗室參數(如正在使用 warfarin 之患者的國際標準化比值[INR]，糖尿病患者的血糖濃度)或併用藥物(如治療指數狹窄的細胞色素 P450 受質[如某些免疫抑制劑])的藥物濃度，以確保用藥的安全性和有效性。可能須調整併用藥物的劑量。

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表2所列(幾何最小平方平均值[GLSM]比率的90%信賴區間在預設的交互作用界限之內(↔)、超出上限(↑)、或低於下限(↓)。在此論及的藥物交互作

用乃是以使用sofosbuvir/velpatasvir或使用個別成分velpatasvir與sofosbuvir所進行的研究依據，或是預期使用sofosbuvir/velpatasvir時可能會發生的藥物交互作用。此表並未完全列出所有的資料。

表 2：Epclusa 與其他藥物間的交互作用

藥物，依治療領域/可能的交互作用機制分列	**對藥物濃度的影響。 平均比率(90%信賴區間)[a,b]** **活性成分**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	**與 Epclusa 併用的建議**
降胃酸藥物					
					Velpatasvir 的溶解度會隨 pH 值升高而降低。會升高胃中 pH 值的藥物預期會使 velpatasvir 的濃度降低。
制酸劑					
如氫氧化鋁或氫氧化鎂；碳酸鈣 (升高胃中 pH 值)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				建議將制酸劑與 Epclusa 隔開 4 小時給藥。
H_2 受體拮抗劑					
Famotidine (單劑 40 毫克)/sofosbuvir/ velpatasvir (單劑 400/100 毫克)[c] Famotidine與Epclusa同時給藥[d] Cimetidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e] (升高胃中 pH 值)	Sofosbuvir	↔	↔		在不超過相當於 famotidine 40 毫克每日兩次的劑量下，H_2 受體拮抗劑可與 Epclusa 同時給藥或錯開給藥。
	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (單劑 40 毫克)/sofosbuvir/ velpatasvir (單劑 400/100 毫克)[c] 於投予Epclusa的12小時之前投予Famotidine[d] (升高胃中 pH 值)	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
質子幫浦抑制劑					
Omeprazole (20 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (空腹單劑 400/100 毫克)[c] Omeprazole與Epclusa同時給藥[d] Lansoprazole[e] Rabeprazole[e] Pantoprazole[e] Esomeprazole[e]	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		不建議與質子幫浦抑制劑併用。如果認為必須併用，應於投予質子幫浦抑制劑 4 小時前隨食物投予 Epclusa。最高劑量相當於 omeprazole 20 毫克。
	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		

(升高胃中 pH 值)					
Omeprazole (20毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (進食狀態單劑400/ 100毫克)[c] 於投予Epclusa的4小時之後投予Omeprazole[d] (升高胃中 pH 值)	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		
抗心律不整藥物					
Amiodarone	未進行過交互作用研究。 對 amiodarone、velpatasvir 及 sofosbuvir 之濃度的影響不明。				只有在沒有其他替代選擇的情況下才可使用。如果要將此藥物與Epclusa併用，建議嚴密監視(參見第4.4與4.8節)。
Digoxin	只研究過與velpatasvir的交互作用。 *預期：* ↔ Sofosbuvir				將 Epclusa 與 digoxin 併用可能會升高 digoxin 的濃度。與 Epclusa 併用時應謹慎，並建議監測 digoxin 的治療濃度。
Digoxin (單劑0.25毫克)[f]/ velpatasvir (單劑100毫克) (抑制 P-gp)	未研究過對velpatasvir之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Velpatasvir				
	觀察發現： Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		
抗凝血劑					
Dabigatran etexilate (抑制 P-gp)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				將 dabigatran etexilate 與 Epclusa 併用時，建議進行臨床監視，注意是否出現出血與貧血的徵兆。凝血試驗可幫助確認因 dabigatran 暴露量升高而使出血風險升高的患者。
維生素 K 拮抗劑	未進行過交互作用研究。				使用所有的維生素 K 拮抗劑時都建議嚴密監測 INR。這是因為肝功能在使用 Epclusa 治療期間會發生變化。
抗癲癇藥物					
Phenytoin Phenobarbital (誘導 P-gp 與 CYPs)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa 禁止與 phenobarbital 及 phenytoin 併用(參見第 4.3 節)。
Carbamazepine (誘導P-gp與CYPs)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↓ Velpatasvir				Epclusa 禁止與 carbamazepine 併用(參見第 4.3 節)。
	觀察發現： Sofosbuvir	↓ 0.52 (0.43, 0.62)	↓ 0.52 (0.46, 0.59)		
Oxcarbazepine (誘導 P-gp 與 CYPs)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				將 Epclusa 與 oxcarbazepine 併用預期會使 sofosbuvir 與 velpatasvir 的濃度降低，從而導致 Epclusa 的治療效果減弱。不建議併用(參見第 4.4 節)。

抗黴菌劑					
Ketoconazole	只研究過與velpatasvir的交互作用。 *預期：* ↔ Sofosbuvir				不須調整 Epclusa 或 ketoconazole 的劑量。
Ketoconazole (200毫克每日兩次)/velpatasvir (單劑100毫克)[d] (抑制P-gp與CYPs) Itraconazole[e] Voriconazole[e] Posaconazole[e] Isavuconazole[e]	未研究過對ketoconazole之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Ketoconazole				
	觀察發現： Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		
抗分枝桿菌藥物					
Rifampicin (600毫克每日一次)/sofosbuvir (單劑400毫克)[d] (誘導 P-gp 與 CYPs)	未研究過對rifampicin之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Rifampicin				Epclusa 禁止與 rifampicin 併用(參見第 4.3 節)。
	觀察發現： Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600毫克每日一次)/velpatasvir (單劑100毫克) (誘導 P-gp 與 CYPs)	未研究過對rifampicin之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Rifampicin				
	觀察發現： Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifabutin (誘導P-gp與CYPs)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↓ Velpatasvir				Epclusa 禁止與 rifabutin 併用(參見第 4.3 節)。
	觀察發現： Sofosbuvir	↓ 0.64 (0.53, 0.77)	↓ 0.76 (0.63, 0.91)		
Rifapentine (誘導 P-gp 與 CYPs)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				將 Epclusa 與 rifapentine 併用預期會使 sofosbuvir 與 velpatasvir 的濃度降低，從而導致 Epclusa 的治療效果減弱。不建議併用(參見第 4.4 節)。
HIV 抗病毒劑：反轉錄酶抑制劑					
Tenofovir disoproxil fumarate	Epclusa已證實會升高tenofovir的暴露量(抑制P-gp)。在合併使用Epclusa與tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine做為各種HIV療法之一部份進行治療期間，tenofovir的暴露量(AUC與C_{max})會升高約40-80%。 對接受 tenofovir disoproxil fumarate 合併 Epclusa 治療的患者，應監視是否發生與 tenofovir disoproxil fumarate 相關的不良反應。請參見含有 tenofovir disoproxil fumarate 成分之產品的產品特性摘要中關於腎功能監測方面的建議(參見第 4.4 節)。				
Efavirenz/emtricitabine /tenofovir disoproxil	Efavirenz	↔	↔	↔	將 Epclusa 與 efavirenz/ emtricitabine/tenofovir disoproxil
	Sofosbuvir	↑	↔		

fumarate (600/200/300 毫克每日一次)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]		1.4 (1.1, 1.7)			fumarate 併用預期會使 velpatasvir 的濃度降低。不建議將 Epclusa 與含有 efavirenz 成分的療法併用(參見第 4.4 節)。
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/ **rilpivirine**/tenofovir disoproxil fumarate (200/25/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]	Rilpivirine	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa 或 emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate 的劑量。
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
HIV 抗病毒劑：HIV 蛋白酶抑制劑					
Atazanavir (以 ritonavir 增強作用) (300/100 毫克每日一次) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	不須調整 Epclusa、atazanavir (以 ritonavir 增強作用)或 emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate 的劑量。
	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 (以 ritonavir 增強作用) (800/100 毫克每日一次) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]	Darunavir	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa、darunavir (以 ritonavir 增強作用)或 emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate 的劑量。
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir (以 ritonavir 增強作用) (4x200 毫克/ 50 毫克每日一次) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]	Lopinavir	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa、lopinavir (以 ritonavir 增強作用)或 emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate 的劑量。
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	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)	
HIV 抗病毒劑：嵌合酶抑制劑					
Raltegravir (400 毫克每日兩次)[g] + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	不須調整 Epclusa、raltegravir 或 emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 的劑量。
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir	Elvitegravir	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa 或 elvitegravir/
	Cobicistat	↔	↔	↑	

alafenamide fumarate (150/150/200/10 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]				2.0 (1.7, 2.5)	cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate 的劑量。
	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 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[c, d]	Elvitegravir	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa 或 elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 的劑量。
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 毫克每日一次)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)	Dolutegravir	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa 或 dolutegravir is required 的劑量。
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
草藥製劑					
聖約翰草 (誘導 P-gp 與 CYPs)	未進行過交互作用研究。 *預期：* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa 禁止與聖約翰草併用(參見第 4.3 節)。
HMG-CoA 還原酶抑制劑					
Atorvastatin (單劑 40 毫克) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 毫克每日一次)[d]	*觀察發現：* Atorvastatin	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	↑ 1.5 (1.5, 1.6)		不須調整 Epclusa 或 atorvastatin 的劑量。
Rosuvastatin	只研究過與velpatasvir的交互作用。 *預期：* ↔ Sofosbuvir				將 Epclusa 與 rosuvastatin 併用會升高 rosuvastatin 的濃度，這會導致發生肌肉病變(包括橫紋肌溶解)的風險升高。在不超過 10 毫克的劑量下，rosuvastatin 或可與 Epclusa 併用。
Rosuvastatin (單劑10毫克)/velpatasvir (100毫克每日一次)[d] (抑制 OATP1B 與 BCRP)	*觀察發現：* Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
	未研究過對velpatasvir之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	只研究過與velpatasvir的交互作用。 *預期：* ↔ Sofosbuvir				不須調整 Epclusa 或 pravastatin 的劑量。
Pravastatin (單劑40毫克)/velpatasvir (100毫克每日一次)[d] (抑制 OATP1B)	*觀察發現：* Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	未研究過對velpatasvir之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Velpatasvir				

其他 statin 類藥物	*預期：* ↑ Statin 類藥物				不能排除會與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑發生交互作用的可能性。與 Epclusa 併用時，應謹慎監視是否發生 statin 相關不良反應，如果需要，應考慮降低 statin 類藥物的劑量。
麻醉性鎮痛劑					
Methadone (Methadone 維持治療[每日 30 至 130 毫克])/sofosbuvir (400 毫克每日一次)[d]	R-methadone	↔	↔	↔	不須調整 Epclusa 或 methadone 的劑量。
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	只研究過與sofosbuvir的交互作用。 *預期：* ↔ Velpatasvir				
免疫抑制劑					
Ciclosporin (單劑 600 毫克)/sofosbuvir (單劑 400 毫克)[f]	Ciclosporin	↔	↔		開始併用時不須調整 Epclusa 或 ciclosporin 的劑量。之後應嚴密監視，並可能須調整 ciclosporin 的劑量。
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (單劑 600 毫克)[f]/velpatasvir (單劑 100 毫克)[d]	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (單劑 5 毫克)[f]/sofosbuvir (單劑 400 毫克)[d]	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		開始併用時不須調整 Epclusa 或 tacrolimus 的劑量。之後應嚴密監視，並可能須調整 tacrolimus 的劑量。
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	未研究過對velpatasvir之暴露量的影響。 *預期：* ↔ Velpatasvir				
口服避孕藥					
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 毫克/0.215 毫克/ 0.25 毫克/ethinyl estradiol 0.025 毫克)/ sofosbuvir (400 毫克每日一次)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	不須調整口服避孕藥的劑量。
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 毫克/0.215 毫克/ 0.25 毫克/ethinyl estradiol 0.025 毫克)/ velpatasvir (100 毫克每日一次)[d]	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

a. 單獨使用研究藥物或與合併使用時之併用藥物藥物動力學的平均比率(90% CI)。無任何影響=1.00。

b. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。
c. 所投予的藥物為Epclusa。
d. 無藥物動力學交互作用的界限為70-143%。
e. 這些是預測會發生類似交互作用的同類藥物。
f. 生物相等性/相等性的界限為80-125%。
g. 無藥物動力學交互作用的界限為50-200%。

4.6 生育力、懷孕與授乳

懷孕
在對孕婦使用sofosbuvir、velpatasvir或Epclusa方面，目前並無任何資料或只有有限的資料(不到300例懷孕結果)。

Sofosbuvir
動物研究並未發現任何直接或間接的生殖毒性方面的有害影響(參見第5.3節)。

目前尚無法充分評估sofosbuvir在大鼠中所達到之暴露量範圍和人類在建議臨床劑量下所達到之暴露量的關聯性(參見第5.3節)。

Velpatasvir
動物研究顯示可能具有生殖毒性(參見第5.3節)。

做為一種預防措施，懷孕期間不建議使用Epclusa。

餵哺母乳
目前並不確知sofosbuvir、sofosbuvir的代謝物或velpatasvir是否會分泌進入人類的乳汁。

現有的動物藥物動力學資料顯示，velpatasvir與sofosbuvir的代謝物會分泌進入乳汁。

無法排除對新生兒/嬰兒造成危險的可能性。因此，餵哺母乳期間不可使用Epclusa。

生育力
目前並無任何關於Epclusa對生育力之影響方面的人體試驗資料。動物研究並未發現sofosbuvir或velpatasvir會對生育力造成任何有害的影響。

將ribavirin與Epclusa併用時，請參見ribavirin之產品特性摘要中關於懷孕、避孕及餵哺母乳方面的詳細建議。

4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響

Epclusa對駕駛或操作機械的能力並無任何影響或影響極微。

4.8 不良作用

安全性概況摘要
在針對基因型1、2、3、4、5或6 HCV感染症患者所進行之第3期臨床研究的整合資料中，就接受Epclusa治療12週的患者而言，因發生不良事件而永久停止治療的病患比例為0.2%，發生任何嚴重不良事件的病患比例為3.2%。在臨床研究中，頭痛、疲倦及噁心是使用Epclusa治療12週之患者最常通報(發生率≥10%)的於治療期間出現的不良事件。在第3期樞紐臨床研究中，就使用安慰劑治療的患者而言，通報發生這些及其他不良事件的頻率和使用Epclusa治療的患者大致相當。

不良反應摘要表

Epclusa 的不良反應評估乃是以臨床研究的安全性資料及上市後的使用經驗為依據。所有的不良反應都列於表 3。下列不良反應係依系統器官類別與發生頻率列出。發生頻率的定義如下：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至<1/10)；少見(≥1/1000 至<1/100)；罕見(≥1/10,000 至<1/1000)或極罕見(<1/10,000)。

表 3：在使用 Epclusa 期間發現的藥物不良反應

發生頻率	**藥物不良反應**
皮膚與皮下組織疾患	
常見	皮疹 [a]
少見	血管性水腫 [a]

a. 在含有 sofosbuvir/velpatasvir 成分之產品的上市後監視期間發現的不良反應

併有失代償性肝硬化的患者

有一項開放性研究曾針對Epclusa的安全性概況進行評估，在這項研究中，併有CPT B級肝硬化的患者分別使用Epclusa治療12週(n=90)、使用Epclusa+RBV治療12週(n=87)或使用Epclusa治療24週(n=90)。就接受Epclusa合併ribavirin治療的患者而言，所觀察到的不良事件和失代償性肝病的預期臨床後遺症或ribavirin的已知毒性概況相符合。

在87位使用Epclusa+RBV治療12週的患者中，分別有23%及7%的患者在治療期間出現血紅素下降至低於10 g/dL及8.5 g/dL的現象。有15%使用Epclusa+RBV治療12週的患者因發生不良事件而中斷治療。

須接受透析治療之重度腎功能不全患者中的不良反應

在一項共有59位患有代償性肝病(併有或未併有肝硬化)及須接受透析治療之ESRD的HCV感染患者接受Epclusa治療12週的開放性研究中(研究4062)，最常見的不良反應為噁心(7%) (參見第5.1節)。

特定不良反應說明

心律不整

將含有sofosbuvir之療法與amiodarone及/或其他會降低心跳速率的藥物併用時，曾觀察到發生嚴重心搏徐緩及心臟傳導阻滯的病例(參見第4.4及4.5節)。

通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。健康照護專業人員應透過國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

4.9 過量

有文獻證明的sofosbuvir與velpatasvir的最高使用劑量分別為單劑1,200毫克與單劑500毫克。在這些健康志願者研究中，在這些劑量下並未發現任何不利影響，且不良事件的發生頻率與嚴重度都和安慰劑組的通報結果相當。目前並不確知更高劑量/暴露量的影響。

Epclusa使用過量並無任何特定的解毒劑。如果用藥過量，應監視患者是否出現毒性反應的跡象。Epclusa使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監視生命徵象，以及觀察患者的臨床狀態。血液透析可有效移除sofosbuvir的主要循環代謝物GS-331007，萃取率為53%。由於velpatasvir會與血漿蛋白高度結合，因此血液透析不太可能達到明顯移除velpatasvir的效果。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：直接作用性抗病毒劑，ATC編碼：J05AP55

作用機制

Sofosbuvir為HCV NS5B RNA依賴性RNA聚合酶的泛基因型抑制劑，此聚合酶乃是病毒複製所必需的酵素。Sofosbuvir是一種核苷酸前驅藥，此前驅藥會經由細胞內代謝作用形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽(GS-461203)，然後可透過NS5B聚合酶的作用嵌入HCV RNA，從而產生鏈終止的作用。GS-461203 (sofosbuvir的活性代謝物)並非人類DNA與RNA聚合酶的抑制劑，也不是粒線體RNA聚合酶的抑制劑。

Velpatasvir為針對HCV NS5A蛋白產生作用的HCV抑制劑，此蛋白乃是RNA複製與組成病毒粒子所必需的物質。體外抗藥性選擇與交叉抗藥性研究顯示，velpatasvir會針對NS5A產生作用，這也是其作用模式。

抗病毒活性

Sofosbuvir與velpatasvir對帶有源自實驗室病毒株之NS5B與NS5A基因序列譯碼的完整長度或嵌合型複製子的50%有效濃度(EC_{50})值如表4所示。Sofosbuvir與velpatasvir對臨床分離病毒株的EC_{50}值如表5所示。

表 4：Sofosbuvir 與 velpatasvir 對完整長度或嵌合型實驗室複製子的對抗活性

複製子基因型	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=無資料

a. 針對相同實驗室複製子進行多次試驗的平均值。

b. 採用帶有源自基因型2b、5a或6a之NS5B基因的穩定嵌合1b複製子進行試驗。

c. 各種病毒株的帶有含L31或M31多形性之完整長度NS5A基因的完整長度NS5A複製子或嵌合型NS5A複製子的資料。

d. 帶有NS5A胺基酸9-184之嵌合型NS5A複製子的資料。

表5：Sofosbuvir與velpatasvir對源自臨床分離病毒株的含有NS5A或NS5B之暫時性複製子的對抗活性

複製子基因型	含有源自臨床分離病毒株之NS5B的複製子		含有源自臨床分離病毒株之NS5A的複製子	
	臨床分離病毒株數	Sofosbuvir EC_{50} 中位數，nM (範圍)	臨床分離病毒株數	Velpatasvir EC_{50} 中位數，nM (範圍)
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=無資料

含有40%人類血清對sofosbuvir的抗HCV活性並無任何影響，但會使velpatasvir對基因型1a HCV複製子的抗HCV活性降低13倍。

針對sofosbuvir與velpatasvir併用所進行的評估顯示，在降低複製子細胞中之HCV RNA含量的作用方面並不會產生任何拮抗作用。

抗藥性

細胞培養試驗

曾在多種基因型(包括1b、2a、2b、3a、4a、5a及6a)的細胞培養中篩選出對sofosbuvir之敏感性降低的HCV複製子。在所有的試驗複製子基因型中，對sofosbuvir之敏感性降低的現象都和主要的NS5B取代反應S282T有關。和對應的野生基因型相比較，基因型1至6複製子的定點S282T取代突變會使病毒對sofosbuvir的敏感性降低2至18倍，並會使病毒複製能力降低89%到99%。在生化分析中，和抑制野生型重組NS5B聚合酶的能力相比較，sofosbuvir的活性三磷酸鹽(GS-461203)對帶有S282T取代反應之基因型1b、2a、3a及4a的重組NS5B聚合酶的抑制能力有降低的現象，其50%抑制濃度(IC_{50})會升高8.5至24倍。

在體外試驗中，曾針對多種基因型(包括1a、1b、2a、3a、4a、5a及6a)利用細胞培養篩選對velpatasvir之敏感性降低的HCV複製子。然後針對NS5A抗藥性相關位置24、28、30、31、32、58、92及93進行突變篩選。在2種(含)以上之基因型中篩選出來的抗藥性相關突變(RAVs)包括F28S、L31I/V與Y93H。已知之NS5A RAVs的定點突變顯示，會使病毒對velpatasvir之敏感性降低>100倍的取代反應包括基因型1a的M28G、A92K與Y93H/N/R/W，基因型1b的A92K，基因型2b的C92T與Y93H/N，基因型3的Y93H，以及基因型6的L31V與P32A/L/Q/R。在針對基因型2a、4a或5a所進行的試驗中，並無任何個別的取代反應會使病毒對velpatasvir的敏感性降低>100倍。合併發生這些突變使病毒對velpatasvir之敏感性降低的幅度通常都要大於僅發生單一種RAVs。

臨床研究

針對未併有肝硬化之患者及併有代償性肝硬化之患者所進行的研究

在一項針對未併有肝硬化或併有代償性肝硬化，並於3項第3期研究中接受Epclusa治療12週之患者所進行的整合分析中，有12位患者(2位基因型1患者與10位基因型3患者)因發生病毒學治療失敗而符合抗藥性分析的條件。另有一位在基礎期時患有基因型3 HCV感染症並於發生病毒學治療失敗時再度感染基因型1a HCV的患者被排除於病毒學分析之外。並無任何患有基因型2、4、5或6 HCV感染症的患者發生病毒學治療失敗。

在2位病毒學治療失敗的基因型1患者中，有1位患者在病毒學治療失敗時帶有於治療期間發生NS5A RAV突變Y93N的病毒，另一位患者則是帶有於治療期間發生NS5A RAV突變L31I/V與Y93H的病毒。這兩位患者的病毒在基礎期時都帶有NS5A RAV突變。在這2位患者中，治療失敗時皆未發現任何NS5B核苷抑制劑(NI) RAV突變。

在10位病毒學治療失敗的基因型3患者中發現，全部10位患者在治療失敗時都帶有Y93H突變(6位帶有治療後出現的Y93H突變，4位患者在基礎期與治療後都帶有Y93H突變)。在這10位患者中，治療失敗時皆未發現任何NS5B NI RAV突變。

針對併有失代償性肝硬化之患者所進行的研究

在一項針對併有失代償性肝硬化，並接受Epclusa+ RBV治療12週之患者所進行的第3期研究中，有3位患者(1位基因型1患者與2位基因型3患者)因發生病毒學治療失敗而符合抗藥性分析的條件。在Epclusa + RBV 12週治療組中，並無任何患有基因型2或4 HCV感染症的患者發生病毒

學治療失敗。

該位感染基因型1 HCV並發生病毒學治療失敗的患者在治療失敗時並未帶有任何NS5A或NS5B RAV突變。

在2位病毒學治療失敗的基因型3患者中，有1位患者在治療失敗時帶有NS5A RAV突變Y93N。另一位患者則是在基礎期與病毒學治療失敗時都帶有發生Y93H突變的病毒，且於治療失敗時帶有少量(<5%)發生NS5B RAV突變N142T與E237G的病毒。這位患者的藥物動力學資料和未遵從醫囑接受治療的表現相符合。

在這項研究中，有2位使用Epclusa治療12或24週但未併用ribavirin的患者帶有少量(<5%)於治療期間發生NS5B S282T突變的病毒，以及發生L159F突變的病毒。

基礎期HCV抗藥性相關突變對治療結果的影響

針對未併有肝硬化之患者及併有代償性肝硬化之患者所進行的研究

曾針對三項第3期臨床研究(ASTRAL-1、ASTRAL-2與ASTRAL-3)中未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的患者進行探討基礎期既有之NS5A RAVs與治療結果間之關聯性的分析。在這三項第3期臨床研究中使用sofosbuvir/velpatasvir治療的1,035位患者中，有1,023位患者被納入這項NS5A RAVs分析；有7位患者因未達到持續性病毒學療效反應(SVR12)也未發生病毒學治療失敗而被排除於分析之外，另外5位患者則是因NS5A基因定序失敗而被排除於分析之外。在這項針對第3期研究所進行的整合分析中，有380/1,023位(37%)患者的病毒在基礎期帶有NS5A RAVs。在感染基因型2、4及6 HCV的患者中，出現NS5A RAVs的盛行率(分別為70%、63%及52%)要高於感染基因型1 (23%)、基因型3 (16%)及基因型5 (18%) HCV的患者。

基礎期RAVs對感染基因型1、2、4、5及6 HCV之患者的SVR12反應率並不會造成任何相關的影響，摘要說明如表6。使用Epclusa治療12週之後，感染基因型3 HCV且基礎期帶有NS5A RAV突變Y93H之患者中的SVR12反應率要低於未帶有Y93H的患者，摘要說明如表7。在ASTRAL-3研究中，有9%使用Epclusa治療的患者在基礎期檢出Y93H RAV。

表6：基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之患者中的SVR12反應率，依HCV基因型分列(研究ASTRAL-1、ASTRAL-2與ASTRAL-3)

	Epclusa 12週			
	基因型1	**基因型3**	**基因型2、4、5或6**	**整體**
基礎期帶有任何NS5A RAVs	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
基礎期未帶有NS5A RAVs	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

表7：研究ASTRAL-3中基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之患者中的SVR12反應率，分析截點為1% (抗藥性分析族群)

	Epclusa 12週		
	所有受試者 (n=274)	**併有肝硬化 (n=80)**	**未併有肝硬化 (n=197)**
整體 95% CI	95.3% (263/274) 92.9%至98.0%	91.3% (73/80) 82.8%至96.4%	97.9% (190/194) 92.8%至98.6%
帶有Y93H者中的SVR 95% CI	84.0% (21/25) 63.9%至95.5%	50.0% (2/4) 6.8%至93.2%	90.5% (19/21) 69.6%至98.8%
未帶有Y93H者中的SVR 95% CI	96.4% (242/249) 94.3%至98.9%	93.4% (71/76) 85.3%至97.8%	98.8% (171/173) 95.9%至99.9%

在第3期研究中，並未於任何患者的基礎期NS5B序列中檢出NS5B NI RAV突變S282T。基礎期帶有NS5B NI RAVs (包括N142T、L159F、E/N237G、C/M289L/I、L320F/I/V、V321A/I及

S282G+V321I)的77位患者全都達到SVR12。

針對併有失代償性肝硬化(CPT B級)之患者所進行的研究
曾針對一項第3期研究(ASTRAL-4)中併有失代償性肝硬化的患者進行探討基礎期既有之NS5A RAVs與治療結果間之關聯性的分析。在使用Epclusa+RBV治療的87位患者中，有85位患者被納入這項NS5A RAVs分析；有2位患者因未達到SVR12也未發生病毒學治療失敗而被排除於分析之外。在接受Epclusa+RBV治療12週的患者中，有29% (25/85)之患者的病毒在基礎期帶有NS5A RAVs：在感染基因型1、2、3及4 HCV的患者中分別有29% (19/66)、75% (3/4)、15% (2/13)及50% (1/2)。

在這項研究的Epclusa+RBV 12週治療組中，基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之患者中的SVR12如表8所示。

表 8：基礎期帶有或未帶有 NS5A RAVs 之患者中的 SVR12，依 HCV 基因型分列(研究 ASTRAL-4)

	Epclusa+RBV 12週			
	基因型1	**基因型3**	**基因型2或4**	**整體**
基礎期帶有任何 NS5A RAVs	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
基礎期未帶有 NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

這位在基礎期帶有NS5A RAVs且未能達到SVR12的基因型3患者在基礎期時係帶有NS5A取代反應Y93H；這位患者的藥物動力學資料和未遵從醫囑接受治療的表現相符合。

有3位Epclusa+RBV 12週治療組的患者在基礎期時帶有NS5B NI RAVs (N142T與L159F)，且3位患者全都達到SVR12。

交叉抗藥性
體外試驗的資料顯示，對ledipasvir與daclatasvir具抗藥性的NS5A RAVs大部份對velpatasvir仍具有敏感性。Velpatasvir對NS5B中的sofosbuvir抗藥性相關取代反應S282T具有完整的對抗活性，NS5A中的所有velpatasvir抗藥性相關取代反應對sofosbuvir也都具有完整的敏感性。對於會使病毒對不同作用機制之其他類別直接作用性抗病毒劑(如NS5B非核苷抑制劑與NS3蛋白酶抑制劑)產生抗藥性的取代反應，sofosbuvir與ledipasvir都具有完整的對抗活性。目前尚未針對先前曾使用含有NS5A抑制劑之其他療法治療失敗的患者評估過Epclusa的療效。

臨床療效與安全性
有三項針對併有或未併有代償性肝硬化之基因型1至6 HCV感染症患者所進行的第3期研究，一項針對併有失代償性肝硬化之基因型1至6 HCV感染症患者所進行的第3期研究，以及一項針對合併感染HCV/HIV-1之基因型1至6 HCV感染症患者所進行的第3期研究曾評估過Epclusa的療效，摘要說明如表9。

表 9：使用 Epclusa 治療基因型 1、2、3、4、5 或 6 HCV 感染症患者的研究

研究	**病患族群**	**研究分組 (接受治療的患者數)**
ASTRAL-1	基因型 1、2、4、5 及 6 TN 與 TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Epclusa 12 週(624) 安慰劑 12 週(116)
ASTRAL-2	基因型 2 TN 與 TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Epclusa 12 週(134) SOF+RBV 12 週(132)
ASTRAL-3	基因型 3 TN 與 TE，未併有肝硬化或併有	Epclusa 12 週(277) SOF+RBV 24 週(275)

	代償性肝硬化	
ASTRAL-4	基因型 1、2、3、4、5 及 6 TN 與 TE，併有 CPT B 級失代償性肝硬化	Epclusa 12 週(90) Epclusa+RBV 12 週(87) Epclusa 24 週(90)
ASTRAL-5	基因型 1、2、3、4、5 及 6 TN 與 TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化，合併感染 HCV/HIV-1	Epclusa 12 週(106)

TN=未曾接受治療的患者；TE=曾經接受治療的患者(包括曾經使用以peginterferon alfa+ribavirin為基礎之療法合併或未合併HCV蛋白酶抑制劑治療失敗的患者)

在ASTRAL-2與ASTRAL-3研究中與sofosbuvir併用時，或在ASTRAL-4研究中與Epclusa併用時，ribavirin的劑量都是以體重為依據(體重<75公斤的患者為每日1,000毫克，分成兩次服用，體重≥75公斤的患者則為每日1,200毫克)，並分成兩次服用。依據ribavirin的處方資訊調整ribavirin的劑量。臨床研究期間係採用定量下限(LLOQ)為15 IU/mL的COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV試驗(第2.0版)來檢測血清HCV RNA含量值。確認HCV治癒率的主要終點指標為持續性病毒學療效反應(SVR12)，其定義為治療結束12週後的HCV RNA低於LLOQ。

針對未併有肝硬化之患者及併有代償性肝硬化之患者所進行的臨床研究

感染基因型1 、2 、4 、5及6 HCV的成人患者 – ASTRAL-1 (研究1138)

ASTRAL-1是一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在針對基因型1、2、4、5或6 HCV感染症患者評估使用Epclusa治療12週的效果，並和使用安慰劑治療12週進行比較。患有基因型1、2、4或6 HCV感染症的患者依5：1的比例隨機分組之後，分別使用Epclusa治療12週或使用安慰劑治療12週。患有基因型5 HCV感染症的患者皆納入Epclusa組。隨機分組時並依HCV基因型(1、2、4、6及未定)及併有或未併有肝硬化進行分層。

Epclusa組與安慰劑組的人口統計學特性及基礎特性大致相當。在740位接受治療的患者中，中位年齡為56歲(範圍：18至82歲)；有60%的患者為男性；79%為白人，9%為黑人；有21%之患者的基礎期身體質量指數為至少30公斤/米^2；患有基因型1、2、4、5或6 HCV感染症的病患比例分別為53%、17%、19%、5%及7%；有69%的患者帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；74%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；19%併有代償性肝硬化；32%曾經接受治療。

ASTRAL-1研究的SVR12相關結果依HCV基因型分列於表10。安慰劑組並無任何患者達到SVR12。

表 10：研究 ASTRAL-1 的 SVR12 相關結果，依 HCV 基因型分列

	Epclusa 12 週 (n=624)							
	整體 (所有 GTs) (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)**	**整體 (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)
未達到 SVR12 之患者的治療結果								
治療中病毒學治療失敗	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
復發 [a]	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
其他 [b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT=基因型

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的病患人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

感染基因型2 HCV的成人患者 – ASTRAL-2 (研究1139)

ASTRAL-2是一項隨機分組的開放性研究，旨在針對基因型2 HCV感染症患者評估使用Epclusa治療12週的效果，並和使用SOF+RBV治療12週進行比較。患者依1：1的比例隨機分組之後，分別使用Epclusa治療12週或使用SOF+RBV治療12週。隨機分組時並依併有或未併有肝硬化及先前的治療經驗(未曾接受治療或曾經接受治療)進行分層。

兩個治療組的人口統計學特性與基礎特性大致相當。在266位接受治療的患者中，中位年齡為58歲(範圍：23至81歲)；有59%的患者為男性；88%為白人，7%為黑人；有33%之患者的基礎期身體質量指數為至少30公斤/米^2；62%帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；80%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；14%併有代償性肝硬化；15%曾經接受治療。

ASTRAL-2研究的SVR12相關結果如表11所示。

表 11：研究 ASTRAL-2 的 SVR12 相關結果(HCV 基因型 2)

	Epclusa 12 週 (n=134)	**SOF+RBV 12 週 (n=132)**
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
未達到 SVR12 之患者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/134	0/132
復發 [a]	0/133	5% (6/132)
其他 [b]	1% (1/134)	2% (2/132)

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的病患人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

使用Epclusa治療12週的表現在統計學上優於使用SOF+RBV治療12週(p=0.018) (治療差異為+5.2%；95%信賴區間：+0.2%至+10.3%)。

感染基因型3 HCV的成人患者 – ASTRAL-3 (研究1140)

ASTRAL-3是一項隨機分組的開放性研究，旨在針對基因型3 HCV感染症患者評估使用Epclusa治療12週的效果，並和使用SOF+RBV治療24週進行比較。患者依1：1的比例隨機分組之後，分別使用Epclusa治療12週或使用SOF+RBV治療24週。隨機分組時並依併有或未併有肝硬化及先前的治療經驗(未曾接受治療或曾經接受治療)進行分層。

兩個治療組的人口統計學特性與基礎特性大致相當。在552位接受治療的患者中，中位年齡為52歲(範圍：19至76歲)；有62%的患者為男性；89%為白人，9%為亞洲人，1%為黑人；有20%之患者的基礎期身體質量指數為至少30公斤/米^2；61%帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；70%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；30%併有代償性肝硬化；26%曾經接受治療。

ASTRAL-3研究的SVR12相關結果如表12所示。

表 12：研究 ASTRAL-3 的 SVR12 相關結果(HCV 基因型 3)

	Epclusa 12週 (n=277)	**SOF+RBV 24週 (n=275)**
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
未達到SVR12之患者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/277	<1% (1/275)
復發 [a]	4% (11/276)	14% (38/272)

其他 [b]	1% (2/277)	5% (15/275)

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的病患人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

使用Epclusa治療12週的表現在統計學上優於使用SOF+RBV治療24週(p<0.001) (治療差異為+14.8%；95%信賴區間：+9.6%至+20.0%)。

特定子群中的SVR12相關結果如表13所示。

表 13：研究 ASTRAL-3 之特定子群中的 SVR12 相關結果(HCV 基因型 3)

	Epclusa 12週		**SOF+RBV 24週[a]**	
SVR12	未曾接受治療 (n=206)	曾經接受治療 (n=71)	未曾接受治療 (n=201)	曾經接受治療 (n=69)
未併有肝硬化	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
併有肝硬化	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. SOF+RBV 24週治療組中有5位患者缺少肝硬化狀態的資料，並被排除於這項子群分析之外。

針對併有失代償性肝硬化之患者所進行的臨床研究 – ASTRAL-4 (研究1137)

ASTRAL-4是一項針對併有CPT B級肝硬化之基因型1、2、3、4、5或6 HCV感染症患者所進行的隨機分組開放性研究。患者依1：1：1的比例隨機分組之後，分別使用Epclusa治療12週、使用Epclusa+RBV治療12週或使用Epclusa治療24週。隨機分組時並依HCV基因型(1、2、3、4、5、6及未定)進行分層。

各治療組的人口統計學特性及基礎特性大致相當。在267位接受治療的患者中，中位年齡為59歲(範圍：40至73歲)；有70%的患者為男性；90%為白人，6%為黑人；有42%之患者的基礎期身體質量指數為至少30公斤/米^2。患有基因型1、2、3、4或6 HCV感染症的病患比例分別為78%、4%、15%、3%及<1% (1位患者)。並無任何基因型5 HCV感染症患者被納入研究。有76%的患者帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；56%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；55%曾經接受治療；分別有90%及95%的患者併有CPT B級肝硬化及末期肝病模型(MELD)分數≤15。

ASTRAL-4 研究的 SVR12 相關結果依 HCV 基因型分列於表 14。

表 14：研究 ASTRAL-4 的 SVR12 相關結果，依 HCV 基因型分列

	Epclusa 12 週 (n=90)	**Epclusa+RBV 12 週 (n=87)**	**Epclusa 24 週 (n=90)**
整體 SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
基因型 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
基因型 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
基因型 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
基因型 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
基因型 2、4 及 6	100% (8/8)[a]	100% (6/6)[b]	86% (6/7)[c]

a. 基因型2患者n=4，基因型4患者n=4
b. 基因型2患者n=4，基因型4患者n=2
c. 基因型2患者n=4，基因型4患者n=2，基因型6患者n=1

ASTRAL-4研究中之基因型1或3 HCV感染症患者的病毒學治療結果如表15所示。

並無任何基因型2、4或6 HCV感染症患者發生病毒學治療失敗。

表 15：研究 ASTRAL-4 中之基因型 1 或 3 HCV 感染症患者的病毒學治療結果

	Epclusa 12 週	**Epclusa+RBV 12 週**	**Epclusa 24 週**
病毒學治療失敗(復發或治療中治療失敗)			
基因型 1[a]	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
基因型 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
基因型 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
基因型 3	43% (6/14)	15% (2[b]/13)	42% (5[c]/12)
其他 [d]	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. 並無任何基因型1 HCV感染症患者發生治療中病毒學治療失敗。
b. 有1位患者發生治療中病毒學治療失敗；這位患者的藥物動力學資料和未遵從醫囑接受治療相符合。
c. 有1位患者發生治療中病毒學治療失敗。
d. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

在ASTRAL-4研究達到SVR12之患者(全部3種療法)的CPT評分系統中所觀察到的參數變化如表16所示。

表16：在ASTRAL-4研究達到SVR12的患者中，治療後第12週與第24週之CPT評分參數相較於基礎期的變化

	白蛋白	**膽紅素**	**INR**	**腹水**	**腦病變**
治療後第12週(N=236)，% (n/N)					
分數降低 (改善)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
無任何變化	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
分數升高 (惡化)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
無評估結果	7	7	7	7	7
治療後第24週(N=236)，% (n/N)					
分數降低 (改善)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
無任何變化	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
分數升高 (惡化)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
無評估結果	23	23	23	23	23

註：基礎期的腹水發生頻率為：20%無，77%輕度/中度，3%重度
基礎期的腦病變發生頻率為：38%無，62%第1-2級

針對合併感染HCV/HIV-1之患者所進行的臨床研究 – ASTRAL-5 (研究1202)

ASTRAL-5研究係針對合併感染HIV-1的基因型1、2、3或4 HCV感染症患者(HCV基因型5和6的患者也允許進入研究，但並無任何這類患者被納入研究)評估使用Epclusa治療12週的效果。患者都接受穩定HIV-1抗反轉錄病毒藥物的治療，包括emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate或abacavir/lamivudine合併以ritonavir增強作用之蛋白酶抑制劑(atazanavir、darunavir或lopinavir)、rilpivirine、raltegravir或emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/elvitegravir/cobicistat。

在106位接受治療的患者中，中位年齡為57歲(範圍：25至72歲)；有86%的患者為男性；51%為白人，45%為黑人；有22%之患者的基礎期身體質量指數為≥30公斤/米^2；有19位(18%)患者併有代償性肝硬化；29%曾經接受治療。整體平均CD4+計數為598 cells/μL (範圍：183-1513 cells/μL)。

ASTRAL-5研究的SVR12相關結果依HCV基因型分列於表17。

表 17：研究 ASTRAL-5 的 SVR12 相關結果，依 HCV 基因型分列

	Epclusa 12 週 (n=106)

	整體 (所有 GTs) (n=106)	**GT-1**			**GT-2 (n=11)**	**GT-3 (n=12)**	**GT-4 (n=5)**
		GT-1a (n=66)	**GT-1b (n=12)**	**整體 (n=78)**			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
未達到 SVR12 之患者的治療結果							
治療中病毒學治療失敗	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
復發 [a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
其他 [b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT=基因型

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的病患人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

有19/19位併有肝硬化的患者達到SVR12。研究期間並無任何患者出現HIV-1反彈的現象，且CD4+計數在治療期間都維持穩定。

針對肝移植後之患者所進行的臨床研究(研究2104)

研究2104是一項針對接受肝移植後的慢性HCV感染症患者，評估使用Epclusa 治療12週的第2期開放性單臂研究。

在79位患者中，平均年齡為62歲(範圍：45至81歲)；有81%患者為男性；82.3%為白人；患有基因型1、2、3或4 HCV感染症的病患比例分別為47%、4%、44%及5%；有51%的患者帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；基礎期的中位數HCV RNA含量為6.4 (log_{10} IU/mL)；有14位(18%)患者併有代償性肝硬化；59%的患者為曾經接受過治療，多為曾接受過干擾素治療。所有的受試者在基礎期時皆併用免疫抑制劑，包含tacrolimus(69.6%)、mycophenolate mofetil(19.0%)、cyclosporine(13.9%)、azathioprine(11.4%)。自肝移植的時間平均為8.7年(範圍0.3-23.9年)。

研究 2104 中的SVR12相關結果與未達到SVR12之患者的病毒學治療結果依 HCV 基因型分列於表18。

表18：研究2104的SVR12相關結果與病毒學治療結果，依HCV基因型分列

	Epclusa 12 週 (N=79)						
	整體 (所有GTs) (N=79)	**GT-1**			**GT-2 (N=3)**	**GT-3 (N=35)**	**GT-4 (N=4)**
		GT-1a (N=15)	**GT-1b (N=22)**	**整體 (N=37)**			
SVR12	96.2% (76/79)	93.3% (14/15)	95.5% (21/22)	94.6% (35/37)	100% (3/3)	97.1% (34/35)	100% (4/4)
未達到SVR12之患者的治療結果							
治療中病毒學治療失敗	0% (0/79)	0% (0/15)	0% (0/22)	0% (0/37)	0%	0%	0%
復發[a]	2.6% (2/78)	6.7% (1/15)	0% (0/21)	2.8% (1/36)	0%	2.9% (1/35)	0%
其他[b]	1.3% (1/79)	0% (0/15)	4.5% (1/22)	2.7% (1/37)	0%	0%	0%

GT=基因型

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到 HCV RNA < LLOQ 的病患人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

針對先前曾使用含NS5A之療法治療失敗之患者所進行的臨床研究(研究1553與3921)

研究 1553 是一項針對先前在一項由 Gilead 贊助之 HCV 治療研究中未達到 SVR 的慢性 HCV 感染症患者評估使用 Epclusa + RBV 治療 24 週之效果的第 2 期開放性單臂研究。

在 69 位患者中，中位年齡為 57 歲(範圍：31 至 74 歲)；有 77%的患者為男性；88%為白人，4%為黑人；有 29%之患者的基礎期身體質量指數≥30 公斤/米 ^{2}；患有基因型 1、2 或 3 HCV 感染症的病患比例分別為 54%、20%及 26%；有 67%的患者帶有非 C/C IL28B 等位基因(CT 或 TT)；78%的基礎期 HCV RNA 含量為至少 800,000 IU/mL；有 18 位(26%)患者併有代償性肝硬化。所有患者先前都曾使用 SOF 加 VEL 治療 4 至 12 週，包括單獨使用(39%)、與 RBV 併用(20%)或與 voxilaprevir (一種 NS3/4A 蛋白酶抑制劑)併用(41%)。

研究 1553 中的 SVR12 相關結果與未達到 SVR12 之患者的病毒學治療結果依 HCV 基因型分列於表 19。

表 19：研究 1553 的 SVR12 相關結果與病毒學治療結果，依 HCV 基因型分列

	Epclusa + RBV 24 週 (N=69)					
	整體 (所有 GTs) (N=69)	**GT-1**				
		GT-1a (N=32)	**GT-1b (N=5)**	**整體 (N=37)**	**GT-2 (N=14)**	**GT-3 (N=18)**
SVR12	91% (63/69)	97% (31/32)	100% (5/5)	97% (36/37)	93% (13/14)	78% (14/18)
未達到 SVR12 之患者的治療結果						
治療中病毒學治療失敗	3% (2/69)	3% (1/32)	0/5	3% (1/37)	0/14	6% (1/18)
復發 [a]	5% (3/67)	0/31	0/5	0/36	7% (1/14)	12% (2/17)
其他 [b]	1% (1/69)	0/32	0/5	0/37	0/14	6% (1/18)

GT=基因型

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的病患人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

研究 3921 是一項在日本進行的第 3 期、隨機、開放性研究，旨在針對先前曾使用含直接作用性抗病毒劑之療法治療失敗的基因型 1 或 2 HCV 感染症患者評估 Epclusa + RBV 的效果。基因型 1 HCV 感染症患者先前都曾使用一種 NS5A 抑制劑治療失敗，基因型 2 HCV 感染症患者先前都曾使用含有任何直接作用性抗病毒劑的療法治療失敗。患者依 1：1 的比例隨機分組之後，分別使用 Epclusa + RBV 治療 12 週或 24 週。隨機分組時並依 HCV 基因型(基因型 1 或基因型 2)及併有或未併有肝硬化進行分層。

在 117 位患者中，中位年齡為 64 歲(範圍：21 至 81 歲)；有 57%的患者為女性；100%為亞洲人；有 35%之患者的基礎期身體質量指數≥25 公斤/米 ^{2}；患有基因型 1 或 2 HCV 感染症的病患比例分別為 81%與 19%；有 57%的患者帶有非 C/C IL28B 等位基因(CT 或 TT)；79%的基礎期 HCV RNA 含量為至少 800,000 IU/mL；有 33 %的患者併有代償性肝硬化。所有的基因型 1 HCV 感染症患者先前都曾使用 NS5A 抑制劑治療，其中有 86%先前曾使用 daclatasvir + asunaprevir 治療，有 15%先前曾使用 ledipasvir/sofosbuvir 治療。大部份的基因型 2 HCV 感染症患者先前都曾使用 NS5B 抑制劑治療，其中有 91%先前曾使用 SOF + RBV 治療。

研究 3921 中的 SVR12 相關結果與未達到 SVR12 之患者的病毒學治療結果依 HCV 基因型分列

於表 20。

表 20：研究 3921 的 SVR12 相關結果與病毒學治療結果，依 HCV 基因型分列

	Epclusa + RBV 12 週			**Epclusa + RBV 24 週**		
	整體 (所有 GTs) (N=57)	**GT-1 (N=47)**	**GT-2 (N=10)**	**整體 (所有 GTs) (N=60)**	**GT-1 (N=48)**	**GT-2 (N=12)**
SVR12	47/57 (82.5%)	40/47 (85.1%)	7/10 (70.0%)	58/60 (96.7%)	47/48 (97.9%)	11/12 (91.7%)
未達到 SVR12 之患者的治療結果						
治療中病毒學治療失敗	0/57	0/47	0/10	0/60	0/48	0/12
復發 [a]	9/56 (16.1%)	6/46 (13.0%)	3/10 (30.0%)	2/60 (3.3%)	1/48 (2.1%)	1/12 (8.3%)
其他 [b]	1/57 (1.8%)	1/47 (2.1%)	0/10	0/60	0/48	0/12

GT=基因型

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的病患人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的患者。

針對須接受透析治療之重度腎功能不全患者所進行的臨床研究–研究4062

研究4062是一項針對59位感染HCV且患有須接受透析治療之ESRD的患者評估使用Epclusa治療12週之效果的開放性臨床研究。患有基因型1、2、3、4、6或型別未定之HCV感染症的病患比例分別為42%、12%、27%、7%、3%及8%。在基礎期時，有29%的患者併有肝硬化，22%曾接受治療(先前曾使用任何HCV NS5A抑制劑治療的患者都被排除於研究之外)，92%正在接受血液透析治療，並有8%正在接受腹膜透析治療；接受透析治療的平均期間為7年(範圍：0至40年)。整體SVR率為95% (56/59)。在完成12週Epclusa治療的患者中，有1位患者發生病毒學復發。

兒童族群

用於18歲以下之兒童與青少年的安全性與療效尚未確立。

老年人

Epclusa的臨床研究共收錄了156位65歲(含)以上的患者(第3期臨床研究之病患總數的12%)。在≥65歲之患者中所觀察到的療效反應率和在<65歲之患者中所見者大致相當。

5.2 藥物動力學特性

吸收

曾針對健康成人受試者與慢性C型肝炎患者評估sofosbuvir、GS-331007及velpatasvir的藥物動力學特性。口服投予Epclusa之後，sofosbuvir會快速被吸收進入體內，並可於投藥後1小時觀察到尖峰中位血中濃度。投藥後3小時可觀察到GS-331007的中位尖峰血中濃度。投藥後3小時可觀察到velpatasvir的中位尖峰血中濃度。

根據針對感染HCV之患者所進行的族群藥物動力學分析，sofosbuvir (n=982)、GS-331007 (n=1,428)與velpatasvir (n=1,425)的平均穩定狀態AUC_{0-24}分別為1,260、13,970與2,970 ng•h/mL。Sofosbuvir、GS-331007與velpatasvir的穩定狀態C_{max}分別為566、868與259 ng/mL。在健康成人受試者與HCV感染症患者中，sofosbuvir與GS-331007的AUC_{0-24}及C_{max}都大致相當。相對於健康受試者(n=331)，velpatasvir在感染HCV之患者中的AUC_{0-24}與C_{max}分別會降低37%與41%。

食物的影響
和空腹狀態相比較，伴隨中脂(~600大卡，30%源自脂肪)或高脂(~800大卡，50%源自脂肪)食物投予單劑Epclusa會導致velpatasvir的$AUC_{0\text{-}inf}$分別升高34%與21%，並會使velpatasvir的C_{max}分別升高31%與5%。中脂或高脂食物會使sofosbuvir的$AUC_{0\text{-}inf}$分別升高60%與78%，但不會對sofosbuvir的C_{max}造成明顯的影響。中脂或高脂食物並不會改變GS-331007的$AUC_{0\text{-}inf}$，但會導致其C_{max}分別降低25%與37%。在第3期試驗中，隨食物與不隨食物服用Epclusa之HCV感染患者中的療效反應率大致相當。投予Epclusa時，並不須考慮食物的因素。

分佈
Sofosbuvir與人類血漿蛋白的結合率約為61-65%，且在1微克/毫升至20微克/毫升的範圍內，此結合作用並不會受到藥物濃度的影響。GS-331007在人類血漿中的蛋白結合率極低。對健康受試者投予單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，[^{14}C]放射活性的血液血漿比約為0.7。

Velpatasvir與人類血漿蛋白的結合率約為>99.5%，且在0.09微克/毫升至1.8微克/毫升的範圍內，此結合作用並不會受到藥物濃度的影響。對健康受試者投予單劑100毫克的[^{14}C]-velpatasvir之後，[^{14}C]放射活性的血液血漿比介於0.52與0.67之間。

生物轉化
Sofosbuvir會在肝臟進行廣泛的代謝，形成具藥理活性的核苷類似物三磷酸鹽GS-461203。其代謝活化途徑包括由人類組織蛋白酶A (CatA)或羧酸酯酶1 (CES1)所催化的羧酸酯基團連續水解作用，以及組氨酸三聯體核苷酸結合蛋白1 (HINT1)的胺基磷酸酯裂解作用，之後再透過嘧啶核苷酸生物合成途徑進行磷酸化作用。經過去磷酸化作用之後便會形成核苷代謝物GS-331007，此代謝物無法被有效地再磷酸化，在體外試驗中也不具抗HCV活性。Sofosbuvir與GS-331007都不是UGT1A1或CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6等酵素的作用受質或抑制劑。口服單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，GS-331007在整體全身暴露量中所佔的比例>90%。

Velpatasvir是CYP2B6、CYP2C8與CYP3A4的作用受質，但轉化速度緩慢。投予單劑100毫克的[^{14}C]-velpatasvir之後，血漿中的放射活性成分大部份(>98%)為原形母藥。在人類血漿中檢出的代謝物為單羥化及去甲基化的velpatasvir。未改變的velpatasvir是出現於糞便中的主要成分。

排除
口服單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，[^{14}C]放射活性的平均總回收量大於92%，其中分別約有80%、14%與2.5%是自尿液、糞便與呼氣中回收而得。自尿液回收的sofosbuvir劑量大部份為GS-331007 (78%)，另有3.5%為sofosbuvir。這些資料顯示，腎臟廓清是GS-331007的主要排除途徑。投予Epclusa之後，sofosbuvir與GS-331007的終端半衰期中位數分別為0.5與25小時。

口服單劑100毫克的[^{14}C]-velpatasvir之後，[^{14}C]放射活性的平均總回收量為95%，其中分別約有94%與0.4%是自糞便與尿液中回收而得。未改變的velpatasvir是出現於糞便中的主要成分，平均相當於投予劑量的77%，其次為單羥化velpatasvir (5.9%)與去甲基化velpatasvir (3.0%)。這些資料顯示，母藥透過膽汁排泄是velpatasvir的主要排除途徑。投予Epclusa之後，velpatasvir的終端半衰期中位數約為15小時。

線性/非線性關係
在25毫克至150毫克的劑量範圍內，velpatasvir的AUC會以幾近與劑量成正比的模式升高。在200毫克至1,200毫克的劑量範圍內，sofosbuvir與GS-331007的AUCs幾近與劑量成正比。

Sofosbuvir/velpatasvir發生藥物-藥物交互作用的可能性(體外試驗)
Sofosbuvir與velpatasvir皆為藥物運輸蛋白P-gp與BCRP的作用受質，而GS-331007則不是。

Velpatasvir也是OATP1B的作用受質。體外試驗顯示，velpatasvir會透過CYP2B6、CYP2C8及CYP3A4的作用進行緩慢的代謝轉化。

Velpatasvir是藥物運輸蛋白P-gp、BCRP、OATP1B1及OATP1B3的抑制劑，其涉及與這些運輸蛋白相關之藥物交互作用的程度主要局限於吸收的過程。在臨床相關血中濃度下，velpatasvir並非膽鹽輸出幫浦(BSEP)、牛磺膽酸鈉共同運輸蛋白(NTCP)、OATP2B1、OATP1A2或有機陽離子運輸蛋白(OCT) 1等肝臟運輸蛋白、OCT2、OAT1、OAT3、多重抗藥性相關蛋白2 (MRP2)或多重藥物與毒素排除運輸蛋白(MATE) 1等腎臟運輸蛋白、或CYP或尿苷葡萄糖醛酸轉移酶(UGT) 1A1等酵素的抑制劑。

Sofosbuvir與GS-331007都不是P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3及OCT1等藥物運輸蛋白的抑制劑。GS-331007並非OAT1、OCT2及MATE1的抑制劑。

特殊族群中的藥物動力學

種族與性別

在sofosbuvir、GS-331007或velpatasvir方面皆未發現任何可歸因於種族或性別的臨床相關藥物動力學差異。

老年人

針對感染HCV之患者所進行的族群藥物動力學分析顯示，在分析所涵蓋的年齡範圍內(18至82歲)，年齡對sofosbuvir、GS-331007或velpatasvir的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。

腎功能不全

曾針對未感染HCV且併有輕度(eGFR≥50但<80毫升/分鐘/1.73米^2)、中度(eGFR≥30但<50毫升/分鐘/1.73米^2)、重度腎功能不全(eGFR<30毫升/分鐘/1.73米^2)的患者以及必須接受血液透析治療的ESRD患者投予單劑400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和腎功能正常(eGFR>80毫升/分鐘/1.73米^2)的患者相比較，輕度、中度與重度腎功能不全之患者中的sofosbuvir $AUC_{0\text{-}inf}$分別會高出61%、107%與171%，GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$則分別會高出55%、88%與451%。在ESRD患者中，於進行血液透析的1小時前投予sofosbuvir時，sofosbuvir的$AUC_{0\text{-}inf}$會高出28%，於進行血液透析的1小時後投藥時則會高出60%。在ESRD患者中，於進行血液透析的1小時前或1小時後投予sofosbuvir時，GS-331007的$AUC_{0\text{-}inf}$分別會高出10倍與20倍。血液透析可有效移除GS-331007，萃取係數約為53%。投予單劑400毫克的sofosbuvir之後，進行一次4小時血液透析可移除18%的投予劑量(參見第4.2節)。

曾針對未感染HCV且併有重度腎功能不全(eGFR<30毫升/分鐘，依據Cockcroft-Gault公式)的患者投予單劑100毫克的velpatasvir，然後研究velpatasvir的藥物動力學。和腎功能正常的受試者相比較，重度腎功能不全之受試者中的velpatasvir AUC_{inf}會高出50% (參見第4.2節)。

曾針對感染HCV、患有須接受透析治療之ESRD、並使用Epclusa治療12週的受試者研究sofosbuvir、GS-331007及velpatasvir的藥物動力學。結果和患有須接受透析治療之ESRD的HCV陰性受試者大致相同。

肝功能不全

曾針對感染HCV且併有中度和重度肝功能不全(CPT B級與C級)的患者連續7天投予400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和肝功能正常的患者相比較，中度與重度肝功能不全之患者中的sofosbuvir $AUC_{0\text{-}24}$分別會高出126%與143%，GS-331007 $AUC_{0\text{-}24}$則分別會高出18%與9%。針對感染HCV之患者所進行的族群藥物動力學分析顯示，肝硬化(包括失代償性肝硬化)對sofosbuvir與GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。

曾針對未感染HCV且併有中度和重度肝功能不全(CPT B級與C級)的患者投予單劑100毫克的

velpatasvir，然後研究velpatasvir的藥物動力學。中度或重度肝功能不全之患者中的velpatasvir整體血中暴露量(AUC_{inf})都和肝功能正常的受試者大致相當。針對感染HCV之患者所進行的族群藥物動力學分析顯示，肝硬化(包括失代償性肝硬化)對velpatasvir的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響(參見第4.2節)。

體重
根據一項族群藥物動力學分析的結果，體重對sofosbuvir或velpatasvir的暴露量並不會造成具臨床意義的影響。

兒童族群
Sofosbuvir、GS-331007與velpatasvir在兒童病患中的藥物動力學表現尚未確立(參見第4.2節)。

5.3 臨床前的安全性資訊

Sofosbuvir
在齧齒類動物的研究中並無法檢出sofosbuvir的暴露量，這可能是酯酶活性較高的緣故，因此便改用主要代謝物GS-331007的暴露量來估算暴露量範圍。

Sofosbuvir在一系列的體外或活體分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析、以及活體小鼠微核分析。在針對sofosbuvir所進行的大鼠與兔子發育毒性研究中，並未發現任何致畸作用。在大鼠出生前/後發育研究中，sofosbuvir對仔鼠的行為、生殖能力或發育皆未造成任何不良影響。

為期2年的小鼠與大鼠致癌性研究顯示，在最高分別較人類暴露量高出15倍及9倍的GS-331007暴露量下，sofosbuvir並非一種致癌物質。

Velpatasvir
Velpatasvir在一系列的體外或活體分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析、以及活體大鼠微核分析。

在為期6個月的rasH2基因轉殖小鼠研究及為期2年的大鼠致癌性研究中，在分別較人類暴露量高出至少50倍及5倍的暴露量下，velpatasvir並未出現致癌性。

Velpatasvir對交配能力與生育力並不會造成任何不良影響。在針對velpatasvir所進行的小鼠與大鼠發育毒性研究中，在分別較人類於建議臨床劑量下所達到之暴露量高出約31倍與6倍的AUC暴露量下，並未發現任何致畸作用。不過，對兔子可能會產生致畸作用；在最高達人類於建議臨床劑量下所達到之暴露量的0.7倍的AUC暴露量下，曝藥動物的整體內臟畸形發生率有升高的現象。目前並不確知此項發現與人類的關聯性。在大鼠出生前/後發育研究中，在較人類於建議臨床劑量下所達到之暴露量高出約5倍的AUC暴露量下，velpatasvir對仔鼠的行為、生殖能力或發育皆未造成任何不良影響。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Copovidone
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Opadry II Pink 85F94644

6.2 不相容性

不適用。

6.3 架貯期

請參見外包裝。

6.4 特殊貯存注意事項

本品不須任何特殊貯存條件。

6.5 容器的材質與內容物

Epclusa錠劑係盛裝於附有可防兒童開啟之瓶蓋的高密度聚乙烯(HDPE)製藥瓶中，每瓶裝有28顆膜衣錠，以及聚酯棉團。

目前有下列包裝規格：每盒1瓶，每瓶裝有28顆膜衣錠。

6.6 特殊處置注意事項

任何未用完的藥品或廢棄材料都應依照當地的規定處理。

許可證持有者: 香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司
許可證持有者地址: 台北市信義區松仁路32號10樓之1、36號10樓之1
中間產物製造廠: Hovione Limited
中間產物製造廠地址: Loughbeg Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland
成品製造廠: Gilead Sciences Ireland UC
成品製造廠地址: IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland
TWN-JAN20-EU-JAN20-US-NOV19

夏奉寧 膜衣錠

HARVONI®

(ledipasvir/sofosbuvir)

衛部藥輸字第 026675 號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

適用於治療成人慢性C型肝炎病毒(HCV)基因型1、2、4、5或6之感染病人*[參見劑量與用法(2.1)及臨床研究(13)]*。

適用於治療12歲(含)以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的兒童慢性C型肝炎病毒(HCV)基因型 1之感染病人。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

成人

HARVONI的建議劑量為每日一次口服一顆錠劑(90毫克ledipasvir與400毫克sofosbuvir)，可與食物併服亦可不與食物併服*[參見臨床藥理學(11.3)]*。

復發率會受治療前之宿主因素及病毒因素的影響，且在某些族群中會因療程而異*[參見臨床研究(13)]*。

表1所示為針對不同病人族群使用HARVONI治療時的建議療法與療程。

對合併感染HCV/HIV-1的病人，請遵循表1的劑量建議*[參見臨床研究(13)]*。關於併用之HIV-1抗病毒藥物的劑量建議，請參見*藥物交互作用(7)*。

表 1 使用 HARVONI 治療基因型 1、2、4、5 或 6 HCV 感染症成人病人的建議療法與療程

	病人族群	建議療法與療程
基因型1	未曾接受治療且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化(Child-Pugh A)	HARVONI 12週*

	曾經接受治療**且未併有肝硬化	HARVONI 12週
	曾經接受治療**且併有代償性肝硬化(Child-Pugh A)	HARVONI 24週†
	未曾接受治療與曾經接受治療**，且併有失代償性肝硬化(Child-Pugh B或C)	HARVONI + ribavirin‡ 12週
基因型1或4	未曾接受治療與曾經接受治療**之肝臟移植病人，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化(Child-Pugh A)	HARVONI + ribavirin§ 12週
基因型2、4、5或6	未曾接受治療與曾經接受治療**，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化(Child-Pugh A)	HARVONI 12週

* 對未曾接受治療、未併有肝硬化、且治療前的HCV RNA低於6,000,000 IU/mL的基因型1病人，可考慮使用HARVONI治療8週*[參見臨床研究(13.2)]*。

** 曾經接受治療的病人係指先前曾使用以peginterferon alfa+ribavirin為主之療法合併或未合併HCV蛋白酶抑制劑治療失敗的病人。

† 對曾經接受治療、併有肝硬化、且可使用ribavirin的基因型1病人，可以考慮使用HARVONI+ribavirin治療12週*[參見臨床研究(13.2)]*。關於ribavirin的劑量建議，請參見註腳§。

‡ 對併有失代償性肝硬化的病人，ribavirin的起始劑量為600毫克，體重<75公斤的病人可調增至1000毫克，體重≥75公斤的病人可調增至1200毫克，並應分成兩次與食物併服。如果無法充分耐受起始劑量，則應視臨床需要依血紅素濃度調降劑量。

§ Ribavirin每日劑量係以病人體重為依據(體重<75公斤者為1000毫克；≥75公斤者為1200毫克)，並應分成兩次與食物併服。請參照ribavirin的仿單說明。

關於ribavirin之投藥與劑量調整的進一步資訊，請參照ribavirin的仿單說明*[參見劑量與用法(2.1)、特殊族群之使用(8.6)及臨床研究(13.6)]*。

兒童 (18歲以下)

對12歲(含)以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 慢性C型肝炎感染症兒童病人，HARVONI的建議劑量為連續12週每日一次口服一顆錠劑(90毫克ledipasvir與400毫克sofosbuvir)，可與食物併服亦可不與食物併服。

HARVONI 用於小於 12 歲之兒童病人或 12 歲(含)以上感染慢性 C 型肝炎其他基因型兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

HARVONI 不適用於小於 12 歲之兒童病人。

2.2 腎功能不全

對任何程度腎功能不全的病人，包括接受透析治療之末期腎病(ESRD)病人，無須調整劑量*[參見劑量與用法(2.1)]*。請依照表1的建議決定HARVONI是否要與ribavirin併用*[參見不良反應(6.1)、特殊族群之使用(8.6)與臨床研究(13.6)]*。請參閱ribavirin錠劑仿單中對於肌酸酐清除率(CrCl)低於或等於50毫升/分鐘病人之ribavirin劑量調整建議。

3 劑型與含量規格

HARVONI 為橙色的菱形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「7985」字樣。每顆錠劑含有 90 毫克 ledipasvir 與 400 毫克 sofosbuvir。

4 禁忌

當HARVONI與ribavirin合併使用時，亦須遵照ribavirin之禁忌。請詳見ribavirn仿單上登載之相關禁忌資訊*[參見劑量與用法(2.1)]*。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染 HCV 與 HBV 之病人發生 B 型肝炎病毒再活化的風險

在合併感染HCV/HBV且正在接受或已完成HCV直接作用性抗病毒劑治療但未接受HBV抗病毒劑治療的病人中，曾有發生B型肝炎病毒(HBV)再活化的報告。有些病例並曾因而引發猛爆性肝炎、肝臟衰竭及死亡。在HBsAg陽性的病人中曾有這類病例報告，在血清學證據顯示曾經發生HBV感染但已復原(亦即HBsAg陰性且HBc抗體陽性)的病人中也曾有這類病例報告。在接受某些免疫抑制劑或化學治療劑治療的病人中，也曾有發生HBV再活化的報告；在這些病人中，因使用HCV直接作用性抗病毒劑治療而發生HBV再活化的風險可能會升高。

HBV再活化的特徵為HBV複製作用的表現突然加劇，亦即血清HBV DNA濃度快速升高。在曾經發生HBV感染但已復原的病人中，可能會發生HBsAg再現。HBV複製作用再活化可能會伴隨發生肝炎(即轉胺酶濃度升高)，在嚴重的病例中並可能會發生膽紅素濃度升高、肝臟衰竭及死亡。

所有病人在開始使用HARVONI進行HCV治療之前都應先檢測HBsAg及HBc抗體，藉以評估是否有證據顯示目前或先前曾發生HBV感染。對血清學證據顯示發生HBV感染的病人，在使用HARVONI進行HCV治療期間與治療後追蹤期間應監測是否出現肝炎爆發或HBV再活化的臨床徵兆與實驗室徵兆。應視臨床需要針對HBV感染進行適當的病人管理。

5.2 與Amiodarone併用時的嚴重症狀性心搏徐緩

在上市之後，將amiodarone與HARVONI合併投予時，曾有發生症狀性心搏徐緩、致命性心跳停止及必須裝置心律調節器的病例報告。心搏徐緩的現象通常都是在數小時至數天之內發生，但也曾觀察到在開始進行HCV治療達2週後才發生的病例。對同時使用β阻斷劑的病人，或併有基礎心臟共病症及/或晚期肝病的病人，合併投予amiodarone可能會升高發生症狀性心搏徐緩的風險。心搏徐緩的現象通常在停止HCV治療之後便會消退。目前並不確知此影響的發生機制。

不建議將amiodarone與HARVONI合併投予。對正在使用amiodarone且無任何其他可替代之有效治療選擇的病人，當準備合併投予HARVONI時：

- 應告知病人發生嚴重症狀性心搏徐緩的風險
- 建議在合併投藥的最初48小時應住院進行心臟監測，之後至少在最初2週治療期間應每天回診監測或自行監測心跳速率。

對正在使用HARVONI治療，且因無任何其他可替代之有效治療選擇而必須開始使用amiodarone治療的病人，應進行如上所述的心臟監測。

由於amiodarone的半衰期很長，因此，對開始使用HARVONI治療前才剛停用amiodarone的病人，也應進行如上所述的心臟監視。

出現心搏徐緩之徵兆或症狀的病人應立即就醫評估。其症狀可能包括幾乎暈倒或暈倒、暈眩或頭昏眼花、不適、虛弱、極度疲倦、呼吸短促、胸痛、意識混亂、或記憶問題*[參見不良反應(6.2)、藥物交互作用(7.2)]*。

5.3 與P-gp誘導劑併用而降低治療效果的風險

將 HARVONI 與 P-gp 誘導劑併用可能會使 ledipasvir 與 sofosbuvir 的血中濃度明顯降低，並可能導致 HARVONI 的治療效果減弱。因此，不建議將 HARVONI 與 P-gp 誘導劑(如 rifampin、聖約翰草)併用*[參見藥物交互作用(7.2)]*。

5.4 與ribavirin併用時的風險

當HARVONI與ribavirin合併使用時，亦須參照ribavirn仿單上登載的警語與注意事項，特別是避免懷孕的章節。請詳見ribavirn仿單上登載之警語與注意事項*[參見劑量與用法(2.1)]*。

5.5 不建議與相關產品併用

不建議將HARVONI與rosuvastatin併用*[參見藥物交互作用(7.2)]*。

5.6 糖尿病病人的使用風險

在開始使用直接作用型抗C型肝炎病毒藥品治療C型肝炎後，可能會因改善肝臟功能而影響血糖控制，曾有使用直接作用型抗C型肝炎病毒藥品導致有症狀的低血糖案例被報導。因此建議，糖尿病病人於用本藥品治療期間密切監測血糖值，以決定是否調整糖尿病治療藥物劑量，並建議糖尿病病人使用本藥品時，同時知會其糖尿病照護醫師。

6 不良反應

下列嚴重不良反應在下文及本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- 與 Amiodarone 併用時的嚴重症狀性心搏徐緩*[參見警語及注意事項(5.2)]*。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

如果要將HARVONI與ribavirin併用，請參閱ribavirin仿單中關於ribavirin相關不良反應的說明。

針對成人受試者所進行的臨床試驗

基因型 1

HARVONI之安全性評估的依據為三項針對感染基因型1 HCV合併代償性肝病(併有或未併有肝硬化)之受試者所進行之隨機、開放標籤第3期臨床試驗(ION-3、ION-1及ION-2)的整合資料，在這些試驗中分別有215、539及326位受試者接受HARVONI (每日口服一次)治療8、12、及24週*[參見臨床研究(13)]*。

在接受HARVONI治療8、12及24週的受試者中，因發生不良事件而永久停止治療的受試者比例分別為0%、低於1%及1%。

在使用HARVONI治療8、12或24週的受試者中，最常見的不良事件(至少10%)為疲倦與頭痛。

在臨床試驗中接受HARVONI治療8、12或24週的受試者中，發生率至少5%的不良反應(被研究人員評估為有因果關係的不良事件，所有等級)如表2所列。表2所列之不良反應的嚴重程度大部份都屬於第1級。並列製表只是為了簡化呈現方式；不可直接進行跨試驗比較，因為各項試驗的設計並不相同。

表 2　在接受 HARVONI 治療 8、12 或 24 週之受試者中的通報率≥5%的不良反應(所有等級)

	HARVONI 8 週	**HARVONI 12 週**	**HARVONI 24 週**
	N=215	N=539	N=326
疲倦	16%	13%	18%
頭痛	11%	14%	17%
噁心	6%	7%	9%
腹瀉	4%	3%	7%
失眠	3%	5%	6%

基因型 2

HARVONI 用於基因型 2 病人的安全性評估乃是以研究 GS-US-337-1903 為依據。研究 1903 是一項在日本進行的隨機分組開放性研究，旨在針對患有慢性基因型 2 (2a 與 2b) HCV 感染症、併有或未併有代償性肝硬化、且未曾接受治療或曾經接受治療(包括先前曾使用以 interferon 或 pegylated-interferon 為基礎之療法治療失敗的病人)的日本受試者評估使用 HARVONI 治療 12 週與使用 sofosbuvir+ribavirin 治療 12 週的療效與安全性。

最為常見且有至少 3 位接受 12 週 HARVONI 治療之受試者通報的治療相關不良事件為頭痛(4.6%，6/131)、便秘(3.1%，4/131)及噁心(2.3%，3/131)。

基因型 4、5 或 6

HARVONI 之安全性評估的依據也包括三項針對 118 位患有慢性 HCV 基因型 4、5 或 6 感染症合併代償性肝病(併有或未併有肝硬化)之受試者所進行之開放標籤試驗(研究 1119、ION-4 及 ELECTRON-2)的整合資料*[參見臨床研究(13.4)]*。受試者都使用 HARVONI (每日口服一次)治療 12 週。患有慢性 HCV 基因型 4、5 或 6 感染症合併代償性肝病之受試者中的安全性概況和在患有慢性 HCV 基因型 1 感染症合併代償性肝病之受試者中的觀察結果大致相同。最為常見且有至少 10%之受試者發生的不良反應為虛弱(18%)、頭痛(14%)與疲倦(10%)。

併有肝硬化之受試者中的不良反應

HARVONI 併用或未併用 ribavirin 之安全性評估的依據為一項針對曾經接受治療且併有代償性肝硬化之基因型 1 受試者所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(SIRIUS 試驗)，並和安慰劑進行比較。受試者於隨機分組後分別使用 HARVONI (每日口服一次，未併用 ribavirin)治療 24 週，或是先使用安慰劑治療 12 週，再使用 HARVONI (每日口服一次) + ribavirin 治療 12 週*[參見臨床研究(13.2)]*。表 3 列出了在使用 HARVONI 治療 24 週或使用 HARVONI + ribavirin 治療 12 週之受試者中的發生頻率較使用安慰劑治療 12 週之受試者高出至少 5%的不良反應(定義如上)。表 3 所列之不良反應的嚴重程度大部份都屬於第 1 或第 2 級。

表 3　在曾經接受治療、併有肝硬化、並使用 HARVONI 治療 24 週或使用 HARVONI+ Ribavirin 治療 12 週之受試者中的發生頻率較使用安慰劑治療 12 週之受試者高出至少 5%的不良反應

	HARVONI 24 週 (N=78)	**HARVONI+RBV 12 週 (N=76)**	**安慰劑 12 週 (N=77)**
虛弱	31%	36%	23%
頭痛	29%	13%	16%
疲倦	18%	4%	1%
咳嗽	5%	11%	1%
肌痛	9%	4%	0
呼吸困難	3%	9%	1%
易怒	8%	7%	1%
暈眩	5%	1%	0

RBV=ribavirin

合併感染 HIV-1 之受試者中的不良反應

HARVONI 之安全性評估的依據為一項針對 335 位合併感染 HCV/HIV-1 且接受穩定抗反轉錄病毒藥物治療之基因型 1 或 4 受試者所進行的開放標籤臨床試驗(研究 ION-4) *[參見臨床研究(13.5)]*。合併感染 HCV/HIV-1 之受試者中的安全性概況和在單純感染 HCV 之受試者中的觀察結果大致相同。最為常見且有至少 10%之受試者發生的不良反應為頭痛(20%)與疲倦(17%)。

接受肝臟移植且/或併有失代償性肝硬化之受試者中的不良反應

對接受肝臟移植且/或併有失代償性肝病之病人使用 HARVONI 合併 ribavirin 治療之安全性評估的依據為 2 項涵蓋 336 位接受 HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週之受試者的第 2 期開放標籤臨床試驗的整合資料。Child-Pugh-Turcotte (CPT)評分高於 12 的病人都被排除於這些試驗之外*[參見臨床研究(13.6)]*。

所觀察到的不良事件和肝臟移植及/或失代償性肝病的預期臨床結果或 HARVONI 及/或 ribavirin 的已知安全性概況相符合。

使用 HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週的受試者分別有 38%及 13%在治療期間出現血紅素下降至低於 10 g/dL 及 8.5 g/dL 的現象。使用 HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週的受試者有 11%永久停用 ribavirin。

併有代償性肝病的肝臟移植病人：
在 174 位併有代償性肝病並接受 HARVONI 合併 ribavirin 治療 12 週的肝臟移植病人中，有 2 位(1%)受試者因發生不良事件而永久停用 HARVONI。

併有失代償性肝病的受試者：
在 162 位併有失代償性肝病(移植前或移植後)並接受 HARVONI 合併 ribavirin 治療 12 週的受試者中，在治療期間或停止治療後 30 天內有 7 位(4%)受試者死亡，4 位受試者(2%)進行肝臟移植，另有 1 位(<1%)受試者進行肝臟移植並死亡。由於這些事件都是發生於有肝病惡化(包括肝衰竭及死亡)之風險的晚期肝病病人，因此不太可能確實評估藥物作用是否會助長這些結果。共有 4 位(2%)受試者因發生不良事件而永久停用 HARVONI。

重度腎功能不全(包含須透析治療)成人之不良反應

在一個開放標籤試驗中(試驗 0154)，感染 HCV 且併有代償性肝病(併有或未併有肝硬化)及重度腎功能不全的成人接受 HARVONI 12 週(N=18)治療後，最常見之不良反應為疲倦(17%)*[參見臨床研究(13.6)]*。

在一個開放標籤臨床試驗中(試驗 4063)，共 95 位感染 HCV 且併有代償性肝病 (併有或未併有肝硬化)及末期腎病(須透析治療)的成人接受 HARVONI 8 週(n=45)、12 週(n=31)或 24 週(n=19)治療後，最常見之不良反應為失眠及頭痛(發生率皆為總受試者的 4%)*[參見臨床研究(13.6)]*。

12 歲至小於 18 歲之兒童病人之臨床試驗

HARVONI用於≥12歲之兒童病人的安全性評估乃是以一項收納100位使用HARVONI治療12週之病人的進行中第2期開放性臨床試驗(GS-US-337-1116)的資料為基礎。所觀察到的不良反應和在針對成人所進行之HARVONI臨床研究中的觀察結果相符合。

臨床試驗中較不常見的不良反應(低於 5%)：在任一試驗的接受 HARVONI 治療的受試者中，下列不良反應的發生率都低於 5%。這些事件係因其嚴重性或評估結果顯示可能與治療存有因果關係而被選錄在此。

*精神疾患：*憂鬱症(包括原先即有精神疾病病史的受試者)。
在接受含有 sofosbuvir 之療法治療的受試者中，曾有發生憂鬱症的報告(尤其是原先即有精神疾病病史的受試者)。在其他臨床試驗中，使用 sofosbuvir 合併 ribavirin 或 pegylated interferon/ribavirin 治療的受試者有不到 1%曾出現自殺意念與自殺行為。

實驗室檢驗異常
*膽紅素升高：*在使用HARVONI治療8、12及24週的受試者中，分別有3%、低於1%及2%出現膽紅素升高超過1.5倍ULN的現象。在SIRIUS試驗中，併有代償性肝硬化並使用安慰

劑、HARVONI 加 ribavirin治療12週及使用HARVONI治療24週的受試者分別有3%、11%及3%出現膽紅素升高超過1.5倍ULN的現象。

*脂肪酶升高：*在使用HARVONI治療8、12及24週的受試者中，分別有低於1%、2%及3%出現短暫、無症狀的脂肪酶升高超過3倍ULN的現象。在SIRIUS試驗中，併有代償性肝硬化並使用安慰劑、HARVONI 加 ribavirin治療12週及使用HARVONI治療24週的受試者分別有1%、3%及9%出現短暫、無症狀的脂肪酶升高超過3倍ULN的現象。

*肌酸激酶升高：*在HARVONI的第3期試驗(ION-3、ION-1或ION-2)中並未評估肌酸激酶。在ION-4試驗中曾評估肌酸激酶。在ION-4試驗中，使用HARVONI治療12週的受試者有1%出現單獨、無症狀的肌酸激酶升高超過10倍ULN的現象，先前在其他的臨床試驗中，使用sofosbuvir合併ribavirin或peginterferon/ribavirin治療的受試者也曾有出現此類現象的報告。

6.2 上市後的使用經驗

在HARVONI的核准後使用期間曾發現下列不良反應。由於上市後的反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

<u>心臟疾患</u>

在已使用amiodarone並開始使用HARVONI治療的病人中，曾有發生嚴重症狀性心搏徐緩的報告*[參見警語及注意事項(5.2)、藥物交互作用(7.2)]*。

<u>皮膚及皮下疾病</u>

皮膚紅疹，有時出現水泡或疑似血管性水腫之皮下腫脹。

血管性水腫。

7 藥物交互作用

7.1 潛在的藥物交互作用

由於HARVONI含有ledipasvir與sofosbuvir成分，因此，已確認與這些各別成分相關的交互作用在使用HARVONI時也可能會發生。

口服投予HARVONI之後，sofosbuvir會快速被吸收進入體內，並經過廣泛的首渡肝臟效應。在臨床藥理學研究中，基於藥物動力學分析的目的，都會針對sofosbuvir與非活性代謝物GS-331007進行監測。

Ledipasvir 為藥物運輸蛋白 P-gp 與乳癌抗藥蛋白(BCRP)的抑制劑，因此可能會升高合併投予的這些運輸蛋白之受質的腸內吸收作用。

Ledipasvir與sofosbuvir皆為藥物運輸蛋白P-gp及乳癌抗藥蛋白(BCRP)的作用受質，而GS-331007則不是。P-gp誘導劑(如rifampin、聖約翰草)可能會降低ledipasvir與sofosbuvir的血中濃度，從而導致HARVONI的治療效果減弱，因此不建議將P-gp誘導劑與HARVONI併用*[參見警語及注意事項(5.3)]*。

7.2 已確立及潛在顯著的藥物交互作用

使用直接作用性抗病毒劑清除 HCV 感染可能會引發肝功能的變化，這可能會影響併用藥物的安全性和有效性。例如，在上市後的病例報告及已發表的流行病學研究中，就曾有糖尿病病人因血糖控制改變而發生嚴重症狀性低血糖的報告。要控制這些病例的低血糖現象，必須停止或調整併用糖尿病治療藥物的劑量。

建議應經常監測相關的實驗室參數(如: 監測正在服用 warfarin 病人的國際標準化比值[INR]、監測糖尿病病人的血糖濃度)或併用藥物(如治療指數狹窄的細胞色素 P450 受質[如某些免疫抑制劑])的藥物濃度，以確保用藥的安全性和有效性。調整併用藥物的劑量可能是必要的。

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表4所列。在此論及的藥物交互作用乃是以針對HARVONI、HARVONI之各別成分(ledipasvir與sofosbuvir)所進行的研究為基礎，或是預期使用HARVONI時可能會發生的藥物交互作用*[參見警語及注意事項(5.1, 5.2)及臨床藥理學(11.3)]*。

表4 潛在顯著的藥物交互作用：依據藥物交互作用試驗或預測結果，建議可改變劑量或療法[a]

併用藥物類別： 藥物名稱	**對濃度的影響[b]**	**臨床意見**
降胃酸藥物：	↓ ledipasvir	Ledipasvir的溶解度會因pH值升高而降低。會升高胃中pH值的藥物預期會使ledipasvir的濃度降低。
制酸劑(如氫氧化鋁和氫氧化鎂)		建議將制酸劑與HARVONI隔開4小時給藥。
H_2接受體拮抗劑[c] (如famotidine)		在不超過相當於famotidine 40毫克每日兩次的劑量下，H_2接受體拮抗劑可與HARVONI同時投予或隔開12小時給藥。
質子幫浦抑制劑[c] (如omeprazole)		在空腹狀態下，相當於或低於omeprazole 20毫克之劑量的質子幫浦抑制劑可與HARVONI同時投予。
抗心律不整藥物： amiodarone	對amiodarone、ledipasvir及sofosbuvir之濃度的影響不明	將amiodarone與HARVONI併用可能會導致嚴重的症狀性心搏徐緩。目前並不確知此影響的發生機制。不建議將amiodarone與HARVONI併用；如果必須併用，建議進行心臟監測*[參見警語及注意事項(5.2)、不良反應(6.2)]*。
digoxin	↑ digoxin	將HARVONI與digoxin併用可能會升高digoxin的濃度。與HARVONI併用時，建議監測digoxin的治療濃度。
抗癲癇藥物： carbamazepine[c] phenytoin phenobarbital	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	將HARVONI與carbamazepine、phenytoin或phenobarbital併用預期會降低ledipasvir與sofosbuvir的濃度，從而導致HARVONI的治療效果減弱。不建議併用。

抗分支桿菌藥物： Rifabutin[c] rifampin[c] rifapentine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	不建議將HARVONI與rifampin、rifabutin或rifapentine併用*[參見警語及注意事項(5.3)]*。
HIV 抗反轉錄病毒藥物：		
含有tenofovir DF但不含HIV蛋白酶抑制劑/ritonavir或cobicistat的療法	↑ tenofovir	對同時接受HARVONI與含有tenofovir DF但不含HIV蛋白酶抑制劑/ritonavir或cobicistat之療法治療的病人，應監視是否發生與tenofovir相關的不良反應。參見VIREAD或TRUVADA之仿單中關於腎功能監測的建議。
含有tenofovir DF及HIV蛋白酶抑制劑/ritonavir或cobicistat的療法 • atazanavir/ritonavir或cobicistat + emtricitabine/tenofovir DF[c] • darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF[c] • lopinavir/ritonavir或cobicistat + emtricitabine/tenofovir DF	↑ tenofovir	在HARVONI與HIV蛋白酶抑制劑/ritonavir或cobicistat併用之情況下所出現之tenofovir濃度升高現象的安全性目前尚未確立。應考慮使用替代的HCV治療藥物或抗反轉錄病毒藥物，以避免tenofovir的暴露量升高。如果必須併用，應監視是否發生與tenofovir相關的不良反應。參見VIREAD或TRUVADA之仿單中關於腎功能監測的建議。
elvitegravir、cobicistat、emtricitabine、tenofovir DF	↑ tenofovir	在HARVONI與elvitegravir、cobicistat、emtricitabine加tenofovir DF複合療法併用之情況下所出現之tenofovir濃度升高現象的安全性目前尚未確立。不建議併用。
tipranavir/ritonavir	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	將HARVONI與tipranavir/ritonavir併用預期會降低ledipasvir與sofosbuvir的濃度，從而導致HARVONI的治療效果減弱。不建議併用。
HCV治療藥物： simeprevir[c]	↑ ledipasvir ↑ simeprevir	將simeprevir與ledipasvir併用時，ledipasvir與simeprevir的濃度都會升高。不建議將HARVONI與simeprevir併用。
草藥製劑： 聖約翰草(貫葉連翹)	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	不建議將HARVONI與聖約翰草(一種P-gp誘導劑)併用*[參見警語及注意事項(5.3)]*。
HMG-CoA還原酶抑制劑： rosuvastatin	↑ rosuvastatin	將HARVONI與rosuvastatin併用可能會使rosuvastatin的濃度明顯升高，這會導致發生肌肉病變(包括橫紋肌溶解症)的風險升高。不建議將HARVONI與rosuvastatin併用。
atorvastatin	↑ atorvastatin	將HARVONI與atorvastatin併用可能會導致肌肉病變(包括橫紋肌溶解症)的風險升高。應密切監視與HMG-CoA還原酶抑制劑相關的不良反應，例如肌肉病變和橫紋肌溶解症。

tenofovir DF = tenofovir disoproxil fumarate

a. 此表並未完全列出所有的資料。

b. ↓=降低，↑=升高

c. 以健康成人進行過這些交互作用的研究。

7.3 與HARVONI不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

根據以HARVONI之各別成分(ledipasvir或sofosbuvir)或HARVONI所進行的藥物交互作用研究，將HARVONI與下列藥物併用時，並未發現或預期並不會發生任何具臨床意義的藥物交互作用*[參見臨床藥理學(11.3)]*：abacavir、atazanavir/ritonavir、cyclosporine、darunavir/ritonavir、dolutegravir、efavirenz、elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide、emtricitabine、lamivudine、methadone、midazolam、口服避孕藥、pravastatin、raltegravir、rilpivirine、tacrolimus或verapamil。關於將HARVONI與特定HIV抗反轉錄病毒療法併用的建議，請參見表4 *[參見藥物交互作用(7.2)]*。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

將 HARVONI 與 ribavirin 併用的合併療法禁用於孕婦及女性伴侶已懷孕的男性病人。請參閱 ribavirin 仿單中關於孕婦之使用 ribavirin 相關風險的說明。

目前並無適當的人體試驗資料可據以確立 HARVONI 是否會危及懷孕結果。在動物生殖研究中，在較人類於建議人體劑量(RHD)下所達到之暴露量更高的暴露量下，並未發現任何與 HARVONI 之組成(ledipasvir 或 sofosbuvir)有關的不良發育結果*[參見試驗資料]*。在大鼠和兔子的器官發生期間，ledipasvir 的全身暴露量約為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的 4 倍(大鼠)和 2 倍(兔子)，sofosbuvir 之主要循環代謝物(GS-331007)的全身暴露量則為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的≥3 倍(大鼠)和 7 倍(兔子)。在大鼠的出生前/後發育研究中，ledipasvir 與 GS-331007 的母體全身暴露量(AUC)分別約為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的 5 倍和 7 倍。

目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷及流產的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2-4%與 15-20%。

動物試驗的資料

Ledipasvir：曾對懷孕的大鼠(劑量最高達100毫克/公斤/日)和兔子(劑量最高達180毫克/公斤/日)分別於懷孕第6至18天和懷孕第7至20天口服投予ledipasvir，也曾對大鼠於懷孕第6天至哺乳/產後第20天投予ledipasvir (口服劑量最高達100毫克/公斤/日)。在最高試驗劑量下，並未發現任何明顯的胚胎-胎兒發育影響(大鼠和兔子)或出生前/後發育影響(大鼠)。Ledipasvir的全身暴露量(AUC)約為人類在RHD劑量下所達到之暴露量的≥4倍(大鼠)及2倍(兔子)。

Sofosbuvir：曾對懷孕的大鼠(劑量最高達500毫克/公斤/日)和兔子(劑量最高達300毫克/公斤/日)分別於懷孕第6至18天和懷孕第6至19天口服投予sofosbuvir，也曾對大鼠於懷孕第6天至哺乳/產後第20天投予sofosbuvir (口服劑量最高達500毫克/公斤/日)。在最高試驗劑量下，並未發現任何明顯的胚胎-胎兒發育影響(大鼠和兔子)或出生前/後發育影響(大鼠)。Sofosbuvir之主要循環代謝物(GS-331007)的全身暴露量(AUC)為人類在RHD劑量下所達到之暴露量的≥3倍(大鼠)及7倍(兔子)，且此暴露量在懷孕期間會從人類在RHD劑量下所達到之暴露量的3倍升高至6倍(大鼠)，以及從7倍升高至17倍(兔子)。

8.2 授乳

風險摘要

目前並不清楚ledipasvir或sofosbuvir (HARVONI的成分)或其代謝物是否會出現於人類的乳汁、影響人類的乳汁生成、或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。對授乳大鼠投藥之後，曾在餵哺母乳之仔鼠的血漿中檢出ledipasvir，這可能是因為ledipasvir出現於乳汁中的緣故，但對餵哺母乳的仔鼠並無明顯影響*[參見試驗資料]*。在授乳大鼠的乳汁中所觀察到的主要成分為sofosbuvir的主要循環代謝物(GS-331007)，但對餵哺母乳的仔鼠並無影響。應同時考量餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對HARVONI的臨床需求，以及HARVONI或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的可能不良影響。

將 HARVONI 與 ribavirin 併用時，也應參照 ribavirin 仿單中的授乳母親相關資訊。請參閱 ribavirin 仿單中關於授乳期間之使用的說明。

試驗資料

*Ledipasvir：*在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔鼠中並未發現 ledipasvir 對生長和出生後發育造成任何影響*[參見試驗資料]*。Ledipasvir 的母體全身暴露量(AUC)約為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的 5 倍。雖然並未直接檢測，但 ledipasvir 可能會出現於授乳大鼠的乳汁中，因為在哺乳第 10 天，在餵哺母乳的仔鼠中曾觀察到約為母體暴露量之 25%的 ledipasvir 全身暴露量(AUC)。

*Sofosbuvir：*在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔鼠中並未發現 sofosbuvir 對生長和出生後發育造成任何影響*[參見試驗資料]*。Sofosbuvir 之主要循環代謝物(GS-331007)的母體全身暴露量(AUC)約為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的 7 倍，且在哺乳第 10 天，在餵哺母乳的仔鼠中曾觀察到約為母體暴露量之 2%的暴露量。在一項哺乳研究中，於哺乳第 2 天口服投予單劑 sofosbuvir (20 毫克/公斤)之後，sofosbuvir 的代謝物(主要為 GS-331007)會分泌進入哺乳大鼠的乳汁中，且投藥後 1 小時所觀察到的乳汁濃度約為母體血漿濃度的 10%。

8.3 具生育能力的女性與男性

將 HARVONI 與 ribavirin 併用時，也應參照 ribavirin 仿單中的驗孕、避孕及生育力相關資訊。請參閱 ribavirin 仿單中的詳細說明。

8.4 兒童之使用

HARVONI 用於 12 歲(含)以上基因型 1 慢性 C 型肝炎感染症之兒童病人的安全性及有效性已確立*[參見臨床試驗(13.7)]*。

HARVONI 用於感染慢性 C 型肝炎其他基因型或小於 12 歲之兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

重度腎功能不全(包括須透析治療)病人的 GS-331007 (sofosbuvir 的非活性代謝物)暴露量會升高*[參見臨床藥理學(12.3)]*。HARVONI 對腎功能不全兒童病人的安全性尚無資料*[參見特殊族群之使用(8.6)]*。

8.5 老年人之使用

HARVONI的臨床試驗曾收納225位65歲(含)以上的受試者(臨床研究中之總受試人數的

9%)。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未觀察到任何安全性或有效性方面的整體性差異，在其他報導的臨床經驗中，也未發現老年病人與較年輕之病人的療效反應有任何差異，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。對老年病人，並不須調整HARVONI的劑量*[參見臨床藥理學(11.3)]*。

8.6 腎功能不全

對輕度、中度或重度腎功能不全(包括末期腎病須透析治療者)的病人，無須調整HARVONI的劑量*[參見劑量與用法(2.2)*、*不良反應(6.1)*、*臨床藥理學(11.3)及臨床研究(13.6)]*。對合併有失代償性肝硬化及重度腎功能不全(包括須透析治療)的病人，目前尚無安全性資料。此外，對腎功能不全兒童病人也尚無安全性資料*[參見特殊族群之使用(8.4)]*。請參閱ribavirin錠劑仿單中關於腎功能不全病人之使用的說明。

8.7 肝功能不全

對輕度、中度或重度肝功能不全(Child-Pugh A、B或C級)的病人，無須調整HARVONI的劑量*[參見劑量與用法(2.1)*、*臨床藥理學(11.3)及臨床研究(13.6)]*。

對併有失代償性肝硬化並接受 HARVONI 與 ribavirin 治療的病人，建議視臨床需要進行臨床監視與肝功能實驗室監測*[參見不良反應(6.1)]*。

9 過量

HARVONI使用過量並無任何特定的解毒劑。如果使用過量，應監視病人是否出現毒性反應的跡象。HARVONI使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監測生命徵象與觀察病人的臨床狀態。由於ledipasvir會與血漿蛋白高度結合，因此血液透析可能無法將ledipasvir有效移除。血液透析可有效移除sofosbuvir的主要循環代謝物GS-331007，移除率為53%。

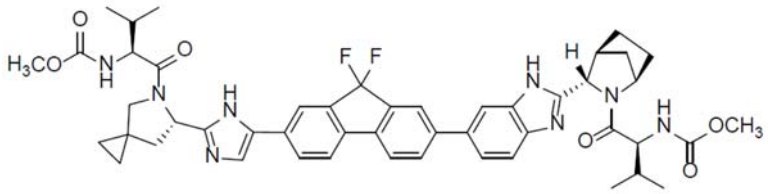
10 性狀說明

HARVONI為含有ledipasvir與sofosbuvir成分的口服用固定劑量複方錠劑。Ledipasvir是一種HCV NS5A抑制劑，sofosbuvir則是一種屬於核苷酸類似物的HCV NS5B聚合酶抑制劑。

每顆錠劑含有90毫克ledipasvir與400毫克sofosbuvir。本錠劑含有下列非活性成分：膠態二氧化矽、共聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。本錠劑覆有膜衣，膜衣中含有下列非活性成分：FD&C食用黃色6號/食用黃色5號FCF鋁麗基、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉、以及二氧化鈦。

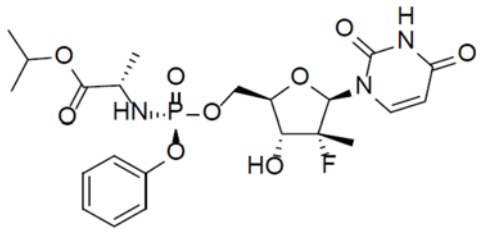
Ledipasvir：Ledipasvir的IUPAC命名為Methyl [(2*S*)-1-{(6*S*)-6-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(1*R*,3*S*,4*S*)-2-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl}-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate。

其分子式為 $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$，分子量為 889.00。其結構式如下：



Ledipasvir acetone solvate幾乎不溶於約20°C的溫度下及pH值3.0-7.5的範圍內的水溶液中(低於0.1毫克/毫升)，在pH 2.3以下時為微溶(1.1毫克/毫升)。

Sofosbuvir：Sofosbuvir 的 IUPAC 命名為(*S*)-Isopropyl 2-((*S*)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate。其分子式為 $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$，分子量為 529.45。其結構式如下：



Sofosbuvir為白色至灰白色的結晶固體，在37°C的溫度下及pH值2-7.7範圍內的水溶液，其溶解度為至少2毫克/毫升，且極微溶於水。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

HARVONI是一種含有ledipasvir與sofosbuvir成分的固定劑量複方藥物，這兩種成分皆為可對抗C型肝炎病毒的直接作用型抗病毒劑*[參見微生物學(11.4)]*。

11.2 藥效學

心臟電氣生理學

曾針對ledipasvir與sofosbuvir進行完整QT研究。

在一項隨機分組、多次劑量、並以安慰劑及活性藥物(moxifloxacin 400毫克)進行對照的三階段交叉完整QT試驗中，曾針對59位健康受試者評估連續10天每天投予兩次ledipasvir 120毫克(最高建議劑量的2.67倍)對QTc間期的影響。在120毫克每日兩次(最高建議劑量的2.67倍)的劑量下，ledipasvir並不會使QTc間期延長至任何具臨床關聯性的程度。

在一項隨機分組、單次劑量、並以安慰劑及活性藥物(moxifloxacin 400毫克)進行對照的四階段交叉完整QT試驗中，曾針對59位健康受試者評估sofosbuvir 400毫克(最高建議劑量)與1200毫克(最高建議劑量的三倍)對QTc間期的影響。在相當於最高建議劑量之三倍的劑量下，sofosbuvir並不會使QTc延長至任何具臨床關聯性的程度。

11.3 藥物動力學

吸收

曾針對健康成人受試者與患有慢性C型肝炎的受試者評估ledipasvir、sofosbuvir及其主要循環代謝物GS-331007的藥物動力學特性。口服投予HARVONI之後，可於投藥後4-4.5小時(中位數)觀察到ledipasvir的最高血中濃度。Sofosbuvir會快速被吸收進入體內，並可於投藥後~0.8-1小時(中位數)觀察到最高血中濃度。GS-331007的最高血中濃度則是出現於投藥後3.5至4小時(中位數)。

根據針對感染HCV之受試者所進行的群體藥物動力學分析，ledipasvir (N=2113)、sofosbuvir (N=1542)與GS-331007 (N=2113)的穩定狀態AUC_{0-24}幾何平均值分別為7290、1320與12,000 ng•hr/mL。Ledipasvir、sofosbuvir與GS-331007的穩定狀態C_{max}分別為323、618與707 ng/mL。在健康成人受試者與感染HCV的受試者之間，sofosbuvir與GS-331007的AUC_{0-24}與C_{max}都大致相當。在感染HCV的受試者中，ledipasvir的AUC_{0-24}與C_{max}分別要比健康受試者(N=191)低24%與32%。

食物的影響

和空腹狀態相比較，伴隨中脂(~600大卡，25%至30%源自脂肪)或高脂(~1000大卡，50%源自脂肪)食物投予單劑HARVONI會使sofosbuvir的AUC_{0-inf}升高約2倍，但不會對sofosbuvir的C_{max}造成明顯的影響。GS-331007與ledipasvir的暴露量並不會因併服這兩種食物類型而改變。在第3期試驗感染HCV之受試者中，伴隨食物與不隨食物服用HARVONI的療效反應率大致相當。投予HARVONI時，並不須考慮食物的因素。

分佈

Ledipasvir與人類血漿蛋白的結合率高於99.8%。對健康受試者投予單劑90毫克的[^{14}C]-ledipasvir之後，^{14}C放射性的血液血漿比介於0.51與0.66之間。

Sofosbuvir與人類血漿蛋白的結合率約為61-65%，且在1微克/毫升至20微克/毫升的範圍內，此結合作用並不會受到藥物濃度的影響。GS-331007在人類血漿中的蛋白結合率極低。對健康受試者投予單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，^{14}C放射性的血液血漿比約為0.7。

代謝

在體外試驗中，並未發現任何明顯的ledipasvir透過人類CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4酵素進行代謝的現象。曾觀察到透過不明機制進行緩慢氧化代謝的跡象。投予單劑90毫克的[^{14}C]-ledipasvir之後，全身暴露量幾乎都是源自原形母藥(超過98%)。未改變的ledipasvir是出現於糞便中的主要成分。

Sofosbuvir會在肝臟進行廣泛的代謝，形成具藥理活性的核苷類似物三磷酸鹽GS-461203。其代謝活化途徑包括由人類組織蛋白酶A (CatA)或羧酸酯酶1 (CES1)所催化的羧酸酯基團連續水解作用，以及組氨酸三聯體核苷酸結合蛋白1 (HINT1)的胺基磷酸酯裂解作用，之後再透過嘧啶核苷酸生物合成途徑進行磷酸化作用。經過去磷酸化作用之後便會形成核苷代謝物GS-331007，此代謝物無法被有效地再磷酸化，在體外試驗中也不具抗HCV活性。口服單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，GS-331007在整體全身暴露量中所佔的比例高於90%。

排除

口服單劑90毫克的[^{14}C]- ledipasvir之後，糞便與尿液中的[^{14}C]放射活性平均總回收量約

為87%，大部份的放射活性劑量是自糞便回收而得(約86%)。排入糞便的原形ledipasvir平均相當於投予劑量的70%，氧化代謝物M19則相當於投予劑量的2.2%。這些資料顯示，原形ledipasvir透過膽汁排泄是主要的排除途徑，腎臟排泄則為次要途徑(約1%)。投予HARVONI之後，ledipasvir的終端半衰期中位數為47小時。

口服單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，平均總回收劑量大於92%，其中分別約有80%、14%與2.5%是自尿液、糞便與呼氣中回收而得。自尿液回收的sofosbuvir劑量大部分為GS-331007 (78%)，另有3.5%為sofosbuvir。這些資料顯示，腎臟廓清是GS-331007的主要排除途徑。投予HARVONI之後，sofosbuvir與GS-331007的終端半衰期中位數分別為0.5與27小時。

特殊族群

*種族：*針對感染HCV之受試者所進行的群體藥物動力學分析顯示，種族對ledipasvir、sofosbuvir及GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。

*性別：*針對感染HCV之受試者所進行的群體藥物動力學分析顯示，性別對sofosbuvir與GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。Ledipasvir在女性中所達到的AUC與C_{max}分別要比男性高出77%與58%；不過，一般並不認為性別與ledipasvir之暴露量間的關係具有臨床關聯性，因為在第3期研究中，男性和女性受試者都可達到高療效反應率(SVR12 >90%)，且女性與男性中的安全性概況大致相當。

*兒童病人：*投予 HARVONI (90/400 毫克)之後，ledipasvir、sofosbuvir 與 GS-331007 在 ≥12 歲之兒童病人中所達到的暴露量和在第 2/3 期研究之成人中所達到的暴露量大致相當。Ledipasvir、sofosbuvir 及 GS-331007 在<12 歲之兒童病人中的藥物動力學表現都尚未確立。

*老年病人：*針對感染HCV之受試者所進行的群體藥物動力學分析顯示，在分析的所涵蓋的年齡範圍內(18至80歲)，年齡對ledipasvir、sofosbuvir及GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響*[參見特殊族群之使用(8.5)]*。

*腎功能不全病人：*曾針對未感染HCV且併有重度腎功能不全(eGFR低於30毫升/分鐘，依據Cockcroft-Gault公式)的受試者投予單劑90毫克的ledipasvir，然後研究ledipasvir的藥物動力學。在健康受試者與重度腎功能不全的受試者之間，在ledipasvir的藥物動力學方面並未發現任何具臨床關聯性的差異。

曾針對未感染HCV且併有輕度(eGFR介於50至低於80毫升/分鐘/1.73米^{2}之間)、中度(eGFR介於30至低於50毫升/分鐘/1.73米^{2}之間)、重度腎功能不全(eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米^2)的受試者以及必須接受血液透析治療的末期腎病(ESRD)病人投予單劑400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和腎功能正常(eGFR高於80毫升/分鐘/1.73米^2)的受試者相比較，輕度、中度與重度腎功能不全之受試者的sofosbuvir $AUC_{0\text{-}inf}$分別會高出61%、107%與171%，GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$則分別會高出55%、88%與451%。在患有ESRD的受試者方面，和腎功能正常的受試者相比較，於進行血液透析的1小時前投予sofosbuvir時，sofosbuvir與GS-331007的$AUC_{0\text{-}inf}$分別會高出28%與1280%，於進行血液透析的1小時後投予sofosbuvir時，則分別會高出60%與2070%。進行一次4小時血液透析可移除約18%的投予劑量*[參見劑量與用法(2.2)與特殊族群之使用(8.6)]*。

曾針對感染 HCV 且併有重度腎功能不全或須透析治療之末期腎病(ESRD)的受試者投予 HARVONI 8、12 或 24 週，然後研究 ledipasvir、sofosbuvir 及 GS-331007 的藥物動力學。整體上，結果與未感染 HCV 之須透析治療末期腎病受試者所觀察到的一致。

*肝功能不全病人：*曾針對未感染HCV且併有重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的受試者投予單劑90毫克的ledipasvir，然後研究ledipasvir的藥物動力學。在重度肝功能不全的受試者中，ledipasvir的血中暴露量(AUC_{0-inf})和肝功能正常的對照組受試者大致相當。針對感染HCV之受試者所進行的群體藥物動力學分析顯示，肝硬化(包括失代償性肝硬化)對ledipasvir的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響*[參見特殊族群之使用(8.7)]*。

曾針對感染HCV且併有中度和重度肝功能不全(Child-Pugh B級與C級)的受試者連續7天投予400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和肝功能正常的受試者相比較，中度與重度肝功能不全之受試者的sofosbuvir AUC_{0-24}分別會高出126%與143%，GS-331007 AUC_{0-24}則分別會高出18%與9%。針對感染HCV之受試者所進行的群體藥物動力學分析顯示，肝硬化(包括失代償性肝硬化)對sofosbuvir與GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響*[參見特殊族群之使用(8.7)與臨床研究(13.6)]*。

藥物交互作用研究

Ledipasvir與sofosbuvir皆為藥物運輸蛋白P-gp及乳癌抗藥蛋白(BCRP)的作用受質，而GS-331007則不是。P-gp誘導劑(如rifampin或聖約翰草)可能會降低ledipasvir與sofosbuvir的血中濃度，從而導致HARVONI的治療效果減弱，因此不建議將P-gp誘導劑與HARVONI併用*[參見警語及注意事項(5.3)]*。與會抑制P-gp及/或BCRP的藥物合併投予可能會升高ledipasvir與sofosbuvir的血中濃度，但不會升高GS-331007的血中濃度；HARVONI或可與P-gp及/或BCRP的抑制劑併用。Ledipasvir與sofosbuvir都不是肝臟吸收運輸蛋白OCT1、OATP1B1或OATP1B3的作用受質。GS-331007並不是腎臟運輸蛋白(包括有機陰離子運輸蛋白OAT1或OAT3，或有機陽離子運輸蛋白OCT2)的作用受質。

Ledipasvir會透過不明機制進行緩慢的氧化代謝。在體外試驗中，並未發現任何明顯的ledipasvir透過CYP酵素進行代謝的現象。原形ledipasvir透過膽汁排泄是主要的排除途徑。Sofosbuvir並不是CYP及UGT1A1酵素的作用受質。一般並不認為HARVONI會因CYP或UGT1A1的媒介而發生具臨床意義的藥物交互作用。

併用藥物對 ledipasvir、sofosbuvir 及 GS-331007 之暴露量的影響如表 5 所示*[參見藥物交互作用(7)]*。

表 5　藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Ledipasvir、Sofosbuvir 及主要循環代謝物 GS-331007 之藥物動力學參數的變化 [a]

併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	Ledi-pasvir 的劑量(毫克)	Sofos-buvir 的劑量(毫克)	N	使用/未使用併用藥物時之 Ledipasvir、Sofosbuvir 與 GS-331007 PK 的平均比率(90% CI) 無任何影響=1.00			
						C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b,c]	300/100 + 200/300 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	24	ledipasvir	1.68 (1.54, 1.84)	1.96 (1.74, 2.21)	2.18 (1.91, 2.50)
					sofosbuvir	1.01 (0.88, 1.15)	1.11 (1.02, 1.21)	NA

					GS-331007	1.17 (1.12, 1.23)	1.31 (1.25, 1.36)	1.42 (1.34, 1.49)
Carbamazepine	300 每日兩次	ND	單劑 400	24	sofosbuvir	0.52 (0.43, 0.62)	0.52 (0.46, 0.59)	NA
					GS-331007	1.04 (0.97, 1.11)	0.99 (0.94, 1.04)	NA
Cyclosporine	單劑 600	ND	單劑 400	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
Darunavir/ ritonavir	800/100 每日一次	90 每日一次	ND	23	ledipasvir	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
		ND	單劑 400	18	sofosbuvir	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
					GS-331007	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b]	800/100 + 200/300 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	23	ledipasvir	1.11 (0.99, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)	1.17 (1.04, 1.31)
					sofosbuvir	0.63 (0.52, 0.75)	0.73 (0.65, 0.82)	NA
					GS-331007	1.10 (1.04, 1.16)	1.20 (1.16, 1.24)	1.26 (1.20, 1.32)
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[d]	600/200/300 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	14	ledipasvir	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					sofosbuvir	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS-331007	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide	150/150/200/10 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	30	ledipasvir	1.65 (1.53, 1.78)	1.79 (1.64, 1.96)	1.93 (1.74, 2.15)
					sofosbuvir	1.28 (1.13, 1.47)	1.47 (1.35, 1.59)	NA
					GS-331007	1.29 (1.24, 1.35)	1.48 (1.44, 1.53)	1.66 (1.60, 1.73)
Famotidine	40 單劑 與 HARVONI 同時給藥	單劑 90	單劑 400	12	ledipasvir	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					sofosbuvir	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS-331007	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
	40 單劑 於 HARVONI 之前 12 小時 給藥			12	ledipasvir	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA
					sofosbuvir	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA
					GS-331007	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA
Methadone	每日 30至130	ND	400 每日一次	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
Omeprazole	20 每日一次 與HARVONI 同時給藥	單劑 90	單劑 400	16	ledipasvir	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					sofosbuvir	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS-331007	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
	20 每日一次 於ledipasvir 之前2小時 給藥	單劑 30	ND	17	ledipasvir	0.52 (0.41, 0.66)	0.58 (0.48, 0.71)	NA
Rifabutin	300	ND	單劑	20	sofosbuvir	0.64 (0.53, 0.77)	0.76 (0.63, 0.91)	NA

	每日一次		400		GS-331007	1.15 (1.03, 1.27)	1.03 (0.95, 1.12)	NA
Rifampin	600 每日一次	單劑 90[e]	ND	31	ledipasvir	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
		ND	單劑 400	17	sofosbuvir	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS-331007	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
Simeprevir	150 每日一次	30 每日一次	ND	22	ledipasvir	1.81 (1.69, 2.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA
Tacrolimus	單劑 5	ND	單劑 400	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

NA=無資料/不適用，ND=未投藥。

tenofovir DF = tenofovir disoproxil fumarate

a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。
b. 與HARVONI同時投藥所獲得的資料。將atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF或darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF與HARVONI錯開投藥(間隔12小時)的結果大致相同。
c. 在併用或未併用emtricitabine/tenofovir DF的情況下，atazanavir/ritonavir對ledipasvir及sofosbuvir的影響大致相同。
d. 所投予的藥物為ATRIPLA® (efavirenz、emtricitabine、tenofovir DF)。
e. 這項研究是在使用其他兩種研究中之HCV直接作用性藥物的情況下進行的。

與raltegravir；abacavir加lamivudine；emtricitabine、rilpivirine加tenofovir disoproxil fumarate；或dolutegravir、emtricitabine加tenofovir disoproxil fumarate併用時，ledipasvir、sofosbuvir及GS-331007的藥物動力學參數並未受到任何影響。

Ledipasvir為藥物運輸蛋白P-gp與乳癌抗藥蛋白(BCRP)的抑制劑，因此可能會升高合併投予的這些運輸蛋白之受質的腸內吸收作用。只有在濃度超過臨床所達到之濃度的情況下，ledipasvir才會成為OATP1B1、OATP1B3及BSEP等運輸蛋白的抑制劑。Ledipasvir並不是MRP2、MRP4、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1及OCT1等運輸蛋白的抑制劑。Ledipasvir發生藥物-藥物交互作用的可能性主要局限於對P-gp與BCRP的腸內抑制作用。由於ledipasvir會與蛋白高度結合，因此一般並不認為其在體循環中會產生具臨床關聯性的運輸蛋白抑制作用。Sofosbuvir與GS-331007並不是P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3及OCT1等藥物運輸蛋白的抑制劑，GS-331007也不是OAT1、OCT2及MATE1的抑制劑。Ledipasvir、sofosbuvir及GS-331007都不是CYP或UGT1A1的抑制劑或誘導劑。

Ledipasvir 或 sofosbuvir 對併用藥物之暴露量的影響如表 6 所示*[參見藥物交互作用 (7)]*。

表 6　藥物交互作用：使用 Ledipasvir、Sofosbuvir 或 HARVONI 時，併用藥物之藥物動力學參數的變化 [a]

併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	Ledi-pasvir 的劑量(毫克)	Sofos-buvir 的劑量(毫克)	N	使用/未使用 Ledipasvir、Sofosbuvir 或 HARVONI 時之併用藥物 PK 的平均比率(90% CI)無任何影響=1.00		
					C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b,c,d]	atazanavir 300 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	24	1.07 (0.99, 1.14)	1.27 (1.18, 1.37)	1.63 (1.45, 1.84)
	ritonavir 100 每日一次				0.86 (0.79, 0.93)	0.97 (0.89, 1.05)	1.45 (1.27, 1.64)
	tenofovir DF 300				1.47	1.35	1.47

	每日一次				(1.37, 1.58)	(1.29, 1.42)	(1.38, 1.57)
Darunavir/ ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b,d]	darunavir 800 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	23	1.01 (0.96, 1.06)	1.04 (0.99, 1.08)	1.08 (0.98, 1.20)
	ritonavir 100 每日一次				1.17 (1.01, 1.35)	1.25 (1.15, 1.36)	1.48 (1.34, 1.63)
	tenofovir DF 300 每日一次				1.64 (1.54, 1.74)	1.50 (1.42, 1.59)	1.59 (1.49, 1.70)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide	elvitegravir 150 每日一次	90 每日一次	400 每日一次	30	0.98 (0.90, 1.07)	1.11 (1.02, 1.20)	1.46 (1.28, 1.66)
	cobicistat 150 每日一次				1.23 (1.15, 1.32)	1.53 (1.45, 1.62)	3.25 (2.88, 3.67)
	tenofovir alafenamide 10 每日一次				0.90 (0.73, 1.11)	0.86 (0.78, 0.95)	NA
Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.25/ ethinyl estradiol 0.025 每日一次	90 每日一次	ND	15	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
		ND	400 每日一次		1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
Norgestrel		90 每日一次	ND		1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)
		ND	400 每日一次		1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
Ethinyl estradiol		90 每日一次	ND		1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
		ND	400 每日一次		1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
Midazolam	單劑 2.5	單劑 90	ND	29	1.07 (1.00, 1.14)	0.99 (0.95, 1.04)	NA
		90 每日一次	ND	30	0.95 (0.87, 1.04)	0.89 (0.84, 0.95)	NA
Raltegravir	400 每日兩次	90 每日一次	ND	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
		ND	單劑 400	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
Simeprevir	150 每日一次	30 每日一次	ND	22	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA
Tacrolimus	單劑 5	ND	單劑 400	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA
Tenofovir DF	300 每日一次[e]	90 每日一次	400 每日一次	15	1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)

NA=無資料/不適用，ND=未投藥。

tenofovir DF = tenofovir disoproxil fumarate

a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。
b. 與HARVONI同時投藥所獲得的資料。將atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF或darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF與HARVONI錯開投藥(間隔12小時)的結果大致相同。
c. 在併用或未併用emtricitabine/tenofovir DF的情況下，HARVONI對atazanavir及ritonavir的影響大致相同。
d. 此程度的tenofovir暴露量變化並未反映出受HIV PI/ritonavir之影響及食物之影響所引起的升高約60-80%的反應。因此，和在空腹狀態下施行以tenofovir DF為主且不含HIV PI/ritonavir及HARVONI的療法相比較，隨食物投予tenofovir DF + atazanavir/ritonavir+HARVONI或tenofovir DF + darunavir/ritonavir + HARVONI時，tenofovir的暴露量會高出約130%。
e. 所投予的藥物為ATRIPLA® (efavirenz、emtricitabine、tenofovir DF)。以ATRIPLA、COMPLERA或TRUVADA+dolutegravir的形式投予tenofovir時，HARVONI對tenofovir之暴露量的影響大致相同。

與ledipasvir或sofosbuvir併用時，下列併用藥物的藥物動力學參數並未受到任何影響：abacavir、cyclosporine、darunavir/ritonavir、dolutegravir、efavirenz、emtricitabine、lamivudine、methadone或rilpivirine。

11.4 微生物學

作用機制

Ledipasvir為HCV NS5A蛋白的抑制劑，NS5A是HCV病毒複製所必需的蛋白質。細胞培養試驗的抗藥性篩選結果與交叉抗藥性研究的結果顯示ledipasvir係針對NS5A產生作用。

Sofosbuvir為HCV NS5B RNA依賴性RNA聚合酶的抑制劑，此聚合酶乃是病毒複製所必需的酵素。Sofosbuvir是一種核苷酸前驅藥，此前驅藥會經由細胞內代謝作用形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽(GS-461203)，然後可透過NS5B聚合酶的作用嵌入HCV RNA，從而產生鏈終止的作用。一項生化分析顯示，GS-461203會抑制HCV基因型1b及4a之重組NS5B聚合酶的活性，其IC_{50}值分別為3.3與7 μM。GS-461203並非人類DNA及RNA聚合酶的抑制劑，也不是粒腺體RNA聚合酶的抑制劑。

抗病毒活性

HCV複製單元分析的結果顯示，對基因型1a與1b的完整長度複製單元，ledipasvir的EC_{50}值分別為0.031 nM與0.004 nM。對帶有臨床分離病毒株NS5A基因序列編碼的嵌合複製單元，ledipasvir的中位EC_{50}值分別為基因型1a：0.018 nM (範圍：0.009-0.085 nM；N=30)，以及基因型1b：0.006 nM (範圍：0.004-0.007 nM；N=3)。對NS5A胺基酸位置31帶有白胺酸(leucine) (L31)的基因型2a與基因型2b複製單元，ledipasvir的EC_{50}值分別為21 nM與16 nM，但對胺基酸位置31帶有甲硫胺酸(methionine) (M31)的基因型2a複製單元(EC_{50}=249 nM)與基因型2b複製單元(EC_{50}=530 nM)，其對抗活性則有明顯降低的現象。此外，ledipasvir亦可有效對抗基因型4a、5a及6a，其EC_{50}值分別為0.39 nM、0.15 nM與1.1 nM。Ledipasvir對基因型2a、2b及6e的抗病毒活性明顯較低，其EC_{50}值分別為21-249 nM、16-530 nM及264 nM。含有40%人類血清會使ledipasvir對基因型1a HCV複製單元的抗HCV活性降低12倍。

Sofosbuvir具有泛基因型抗HCV活性。HCV複製單元分析的結果顯示，對基因型1a、1b、2a及4a的完整長度複製子，以及帶有基因型2b、5a或6a之NS5B編碼的嵌合1b複製單元，sofosbuvir的EC_{50}值為14至110 nM。對於帶有臨床分離病毒株NS5B基因序列編碼的嵌合複製單元，sofosbuvir的中位EC_{50}值分別為基因型1a：62 nM (範圍：29-128 nM；N=67)；基因型1b：102 nM (範圍：45-170 nM；N=29)；以及基因型2：29 nM (範圍：14-81 nM；N=15)。針對感染性病毒進行分析的結果顯示，sofosbuvir對基因型1a及2a的EC_{50}值分別為30 nM及20 nM。含有40%人類血清對sofosbuvir的抗HCV活性並無任何影響。

由於各HCV基因型的HCV NS5B聚合酶約有65%的同源性，且GS-461203會與RdRp的高度保守區結合，因此，sofosbuvir是一種極不易引發抗藥性的泛基因型HCV NS5B聚合酶抑制劑。一項生化分析顯示，GS-461203會抑制源自HCV基因型1b、2a及4a之重組NS5B的聚合酶活性，其IC_{50}值的範圍為1.5至2.6 μM。GS-461203並非人類DNA與RNA聚合酶的抑制劑，也不是粒線體RNA聚合酶的抑制劑。

在sofosbuvir與ledipasvir併用的評估中，並未發現任何對降低複製單元細胞中之HCV RNA含量的作用產生拮抗作用的現象。

抗藥性

細胞培養試驗

曾使用細胞培養篩選出對於 ledipasvir 敏感性降低的 HCV 基因型 1a 與 1b 複製單元。在 1a 與 1b 這兩種基因型中，對 ledipasvir 敏感性降低的現象主要都與 NS5A 胺基酸 Y93H

的取代突變有關。此外，在基因型 1a 複製單元中也曾出現 Q30E 取代突變。基因型 1a 與 1b 的 Y93H 定點突變，以及基因型 1a 的 Q30E 取代突變，都會使 HCV 病毒對 ledipasvir 的敏感性大幅降低(EC_{50}的倍數變化超過 1000 倍)。

一項針對導入 NS5A 抗藥性相關取代反應之基因型 2a 與 2b 複製單元所進行的 ledipasvir 體外研究顯示，基因型 2a 與 2b 中的 NS5A 抗藥性相關取代反應大部份會引發≤2.5 倍的 LDV 抗藥性。和野生型病毒相比較，基因型 2a 中之 F28S 與 C92R 突變種病毒的 ledipasvir 敏感性降低幅度最大。在 GS-US-337-1903 研究中使用 HARVONI 治療並發生病毒學治療失敗的受試者中，在治療前或復發時皆未發現 F28S 與 C92R 突變種病毒。

曾使用細胞培養篩選出對於sofosbuvir敏感性降低的HCV多種基因型(包括1b、4a、5a及6a)。在所有試驗的基因型複製單元中，對sofosbuvir敏感性降低的現象都與NS5B S282T的取代突變有關。在基因型5和6複製單元中，M289L取代突變會和S282T取代突變同時發生。在8種基因型的複製單元中，定點S282T取代突變會使病毒對sofosbuvir的敏感性降低2至18倍。

臨床試驗

<u>基因型 1</u>

在一項針對於第3期試驗(ION-3、ION-1及ION-2)中接受HARVONI治療之受試者所進行的整合分析中，有37位受試者(29位基因型1a HCV感染病人，8位基因型1b HCV感染病人)因發生病毒學治療失敗(35位發生病毒學復發，2位記錄顯示未遵囑用藥並因而於治療期間發生病毒量突破)而被納入抗藥性分析。分別有37/37位及36/37位受試者的病毒有基礎期後NS5A及NS5B深度核苷酸基因定序分析的資料(分析敏感度為1%)。

在29位發生病毒學治療失敗的基因型1a受試者中，有55% (16/29)之受試者的病毒在治療失敗時檢出於治療期間出現的NS5A抗藥性相關取代反應K24R、M28T/V、Q30R/H/K/L、L31M或Y93H/N。在這16位受試者的病毒中，有5位的病毒在治療前也帶有發生於抗藥性相關胺基酸位置的NS5A多形性。治療失敗時最常檢出的取代反應為Q30R、Y93H或N、以及L31M。

在8位發生病毒學治療失敗的基因型1b受試者中，有88% (7/8)之受試者的病毒在治療失敗時檢出於治療期間出現的NS5A抗藥性相關取代反應L31V/M/I或Y93H。在這7位受試者的病毒中，有3位的病毒在治療前也帶有發生於抗藥性相關位置的NS5A多形性。治療失敗時最常檢出的取代反應為Y93H。

在治療失敗時，有38% (14/37)的病毒學治療失敗受試者的病毒帶有2種(含)以上發生於抗藥性相關位置的NS5A取代反應。

在 SOLAR-1 與 SOLAR-2 試驗(接受肝臟移植或併有失代償性肝病的受試者)中，有 24 位基因型 1 感染症病人發生病毒學治療失敗(有 20 位受試者出現復發現象，有 4 位是在達到 HCV RNA<LLOQ 之效果前即停止治療)。有 14/17 位(82%)發生病毒學治療失敗的基因型 1a 受試者檢出於治療期間出現的 NS5A 抗藥性相關取代反應 K24R、M28T、Q30R/H/K、L31V、H58D/P 及/或 Y93H/C，並有 6/7 位(86%)發生病毒學治療失敗的基因型 1b 受試者檢出 R30Q、L31M 及/或 Y93H/N。

在表現型分析中，自治療失敗時帶有NS5A抗藥性相關取代反應之受試者中取得的基礎期後分離病毒株對ledipasvir的敏感性降低了20至>243倍。

在第3期試驗(ION-3、ION-1及ION-2)中曾檢出於治療期間出現且先前曾導致sofosbuvir治療失敗的NS5B取代反應L159 (n=1)與V321 (n=2)。此外，在感染HCV GT1a的治療失敗受試者中，透過次世代定序法曾少次檢出於治療期間出現且發生於高恆定位置的NS5B取代反應D61G (n=3)、A112T (n=2)、E237G (n=2)及S473T (n=1)。先前有一項肝臟移植前試驗曾針對感染HCV基因型1a的受試者探討D61G取代反應。在SOLAR-1與SOLAR-2試驗中，有3位感染HCV GT1a的受試者曾檢出E237G取代反應。這些取代反應的臨床意義目前仍然不明。

在第3期試驗的治療失敗分離病毒株中，皆未於NS5B檢出sofosbuvir相關抗藥性取代反應S282T。在一項第2期試驗中，曾在1位使用HARVONI治療8週後發生治療失敗的受試者中同時檢出NS5B取代反應S282T、L320V/I與V321I，以及NS5A取代反應L31M、Y93H與Q30L。

基因型 2、4、5 或 6

在針對患有慢性基因型 2 HCV 感染症、併有或未併有代償性肝硬化、並使用 HARVONI 治療 12 週之日本受試者所進行的第 3 期研究中，有 4 位受試者發生病毒學治療失敗。在這 4 位受試者中皆未檢出任何於治療期間出現的 NS5A 抗藥性相關取代反應。有 1 位受試者在復發時帶有於治療期間出現的 NS5B 取代反應 S282T。

曾針對 6 位感染 HCV 基因型 4 (研究 1119 與 ION-4，N=3)、基因型 5 (研究 1119，N=2)或基因型 6 (ELECTRON-2，N=1)並使用 HARVONI 治療 12 週的復發受試者進行抗藥性分析。所有有 NS5A 基因定序資料的復發受試者(6 位中有 5 位)在治療前都帶有 NS5A 抗藥性相關多形性(單一或合併多種發生於 24、28、30、31 及/或 58 位置的多形性)。有 2 位在治療後出現 NS5A 抗藥性取代反應(Y93C 或 L28V)的基因型 4 復發受試者在治療前也帶有 NS5A 多形性，且治療後仍帶有此多形性。有 2 位感染基因型 4 HCV 的復發受試者在治療前帶有 NS5B V321I 取代反應，且治療後仍帶有此取代反應。有 3 位復發受試者(基因型 4、5 和 6 各 1 位)在復發時檢出於治療期間出現 sofosbuvir 抗藥性相關取代反應的病毒；該位基因型 5 復發受試者也帶有於治療期間出現的核苷酸抑制劑相關取代反應 M289I。

抗藥性相關取代反應的持續性

目前並無任何ledipasvir或sofosbuvir抗藥性相關取代反應之持續性方面的資料。在其他的NS5A抑制劑中曾經發現，NS5A抗藥性相關取代反應在有些病人中可持續>1年。出現或持續存在帶有ledipasvir或sofosbuvir抗藥性相關取代反應之病毒的長期臨床影響目前仍然不明。

治療前的 HCV 多形性對治療反應的影響

成人

基因型 1

曾進行過探討治療前即帶有發生於抗藥性相關位置之NS5A多形性與復發率間之關聯性的分析。在針對第3期試驗所進行的整合分析中，利用頻率閾值為15%之族群基因定序

法或深度核苷酸基因定序分析法檢測的結果發現，有23% (370/1589)之受試者的病毒在治療前帶有發生於抗藥性相關位置的NS5A多形性(NS5A胺基酸位置24、28、30、31、58、92或93發生任何異於基準狀態的變化)。

在研究ION-1與ION-3中，在未曾接受治療且治療前帶有發生於抗藥性相關位置之NS5A多形性的受試者中，使用HARVONI治療8週後的復發率為6% (3/48)，治療12週後的復發率為1% (1/113)。在治療前未帶有發生於抗藥性相關位置之NS5A多形性的受試者中，使用HARVONI治療8週後的復發率為5% (8/167)，治療12週後的復發率為1% (1/306)。

在研究ION-2中的曾經接受治療且治療前帶有發生於抗藥性相關位置之NS5A多形性的受試者中，使用HARVONI治療12週後的復發率為22% (5/23)，治療24週後的復發率為0% (0/19)。在另一項針對曾經接受治療之受試者所進行的研究(SIRIUS)中，15位帶有發生於抗藥性相關位置之NS5A多形性的受試者在使用HARVONI 加ribavirin治療12週後有0位(0%)出現復發現象，在15位使用HARVONI治療24週的受試者中則有2位(13%)出現復發現象。

治療前帶有與sofosbuvir及/或其他NS5B核苷抑制劑抗藥性相關之多形性的24位受試者(帶有L159F+C316N，N=20；帶有L159F，N=1；帶有N142T，N=3)都達到SVR反應。在第3期試驗之受試者的治療前NS5B基因序列中，利用族群基因定序法或深度核苷酸基因定序分析法皆未檢出與sofosbuvir抗藥性相關的NS5B S282T取代反應。

在 SOLAR-1 與 SOLAR-2 試驗(接受肝臟移植或併有失代償性肝病的受試者)中，使用 HARVONI 與 ribavirin 治療 12 週之後，治療前帶有及未帶有發生於抗藥性相關位置之 NS5A 多形性的基因型 1 受試者中的復發率分別為 7% (5/71)與 5% (10/217)。

在第3期試驗與SOLAR試驗中，在復發受試者中所觀察到的治療前即帶有的特定NS5A抗藥性相關多形性包括基因型1a受試者中的M28T/V、Q30H/R、L31M、H58D/P與Y93H/N，以及基因型1b受試者中的L28M、L31M、A92T與Y93H。在帶有多種發生於抗藥性相關位置之NS5A多形性的受試者中，復發率似乎會較高。

基因型 2、4、5 和 6

在針對基因型 2、4、5 或 6 CHC 病人所進行的臨床研究中，治療前的 NS5A 抗藥性相關突變(RAVs)對治療結果並未造成具臨床意義的影響。

在針對患有慢性基因型 2 HCV 感染症、併有或未併有代償性肝硬化、並使用 HARVONI 治療 12 週之日本受試者所進行的第 3 期研究中，治療前帶有及未帶有 NS5A 抗藥性相關取代反應之基因型 2 受試者中的復發率分別為 3.4% (4/118)與 0% (0/11)。治療前並無任何受試者帶有 NS5B S282T。

就基因型 4、5 和 6 CHC 病人而言，在使用 HARVONI 治療 12 週之後，治療前帶有 NS5A RAVs 的病人分別有 25/28 位(89%)、7/8 位(88%)及 17/18 位(94%)達到 SVR。在發生病毒學治療失敗之病人中所觀察到的具體治療前 NS5A RAVs 為 L28M/V 與 L30R (基因型 4)、L31M (基因型 5)及 F28V (基因型 6)。

在臨床試驗中的任何基因型 4、5 或 6 CHC 病人的治療前 NS5B 基因序列中，利用族群基因定序法或深度基因定序法皆未檢出 NS5B NI RAV S282T。就基因型 5 CHC 病人而

言，治療前帶有 NS5B NI RAVs 的 9 位病人(7 位基因型 5 病人帶有 N142T，2 位基因型 5 病人帶有 M289I)都達到 SVR。

3 位治療前帶有 NS5B NI RAV V321I 及兩種 NS5A RAVs 的基因型 4 病人中有 2 位出現復發的現象。

在基因型 6 CHC 病人中，治療前帶有 NS5B NI RAVs M289L + S282G 或 M289L + V321A 的病人各有一位達到 SVR，14 位帶有 M289L/I 的病人中有 13 位達到 SVR。

兒童 (12 至小於 18 歲)

帶有 NS5A 或 NS5B RAV 並不影響治療結果；所有治療前帶有 NS5A 或 NS5B NI RAVs 的病人在使用 HARVONI 治療 12 週後皆達到 SVR。

交叉抗藥性

根據在細胞培養複製單元研究及HCV感染者中所觀察到的抗藥性模式，預期ledipasvir與其他NS5A抑制劑之間應該存有交叉抗藥性。對於造成其他類別不同作用機制的直接作用性抗病毒劑(如NS5B非核苷抑制劑與NS3蛋白酶抑制劑)產生抗藥性的取代突變，sofosbuvir與ledipasvir皆可完全保有其抗HCV活性。造成ledipasvir抗藥性的NS5A取代突變也可能會降低其他NS5A抑制劑的抗病毒活性。對先前曾使用其他含有NS5A抑制劑療法治療失敗的病人，ledipasvir/sofosbuvir的療效尚未確立。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性

*Ledipasvir：*Ledipasvir在一系列的體外或體內分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析、以及大鼠體內微核分析。

在為期6個月的rasH2基因轉殖小鼠研究中，ledipasvir並未出現致癌性。以大鼠進行的致癌性研究目前正在進行當中。

*Sofosbuvir：*Sofosbuvir在一系列的體外或體內分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析、以及小鼠體內微核分析。

曾以小鼠和大鼠進行為期2年的sofosbuvir致癌性研究。小鼠的最高投予劑量為200毫克/公斤/日(公鼠)與600毫克/公斤/日(母鼠)，大鼠的最高投予劑量則為750毫克/公斤/日(公鼠與母鼠)。在最高試驗劑量下，小鼠和大鼠中與藥物相關的腫瘤發生率皆無升高，在這些劑量下，主要循環代謝物GS-331007的AUC暴露量分別約為人類於建議臨床劑量下所達到暴露量的4倍(公小鼠)與18倍(母小鼠)，以及8倍(公大鼠)與10倍(母大鼠)。

生育力損害

Ledipasvir: Ledipasvir對交配能力與生育力均未造成不良影響。在母大鼠中，在約相當於人類在建議臨床劑量下所達到之暴露量的3倍的母體暴露量下，黃體與著床的平均數量

會略為減少。在無影響的最高劑量下，ledipasvir在公大鼠和母大鼠中所達到的暴露量分別約為人類於建議臨床劑量下所達到暴露量的5倍及2倍。

*Sofosbuvir：*以大鼠進行評估的結果顯示，sofosbuvir對胚胎胎兒存活能力或生育力皆無影響。在最高試驗劑量下，主要循環代謝物GS-331007的暴露量約為人類於建議臨床劑量下所達到暴露量的5倍。

13 臨床研究

13.1 臨床試驗說明

HARVONI的療效與安全性，可由4項針對單純感染基因型1 HCV之受試者所進行的試驗(包括1項專門針對曾經接受治療且併有代償性肝硬化(Child-Pugh A)之受試者所進行的試驗)；1項針對合併感染基因型1或4 HCV/HIV-1之受試者所進行的試驗；1項針對感染基因型2 HCV之受試者所進行的試驗；2項針對單純感染基因型4、5或6 HCV之受試者所進行的試驗；2項針對感染基因型1或4 HCV且併有失代償性肝硬化(Child-Pugh B和C)之移植手術前受試者或併有Metavir F0-F3纖維變性、代償性肝硬化、失代償性肝硬化或纖維化膽汁鬱滯性肝炎(FCH)之移植手術後受試者所進行的試驗；2項針對重度腎功能不全(其中1項包括須透析治療者)之受試者所進行的試驗；以及1項針對12歲(含)以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 慢性 C 型肝炎感染症之兒童受試者所進行的試驗來評估，摘述如表7 *[參見臨床研究(13.2、13.3、13.4、13.5、13.6及13.7)]*：

表 7 針對患有慢性 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染症之受試者使用 HARVONI 合併或未合併 Ribavirin 治療的試驗

試驗	受試者族群	研究組 (接受治療的受試者人數)
ION-3 [a]	GT1，TN，未併有肝硬化	HARVONI 8 週(215) HARVONI+RBV 8 週(216) HARVONI 12 週(216)
ION-1 [a]	GT1，TN，併有或未併有肝硬化	HARVONI 12 週(214) HARVONI+RBV 12 週(217) HARVONI 24 週(217) HARVONI+RBV 24 週(217)
ION-2 [a]	GT1，TE [b]，併有或未併有肝硬化	HARVONI 12 週(109) HARVONI+RBV 12 週(111) HARVONI 24 週(109) HARVONI+RBV 24 週(111)
SIRIUS [c]	GT1，TE [b]，併有肝硬化	HARVONI+RBV 12 週(77) HARVONI 24 週(77)
ION-4 [a]	合併感染 GT1 與 GT4 HCV/HIV-1 TN 與 TE [b]，併有或未併有肝硬化	HARVONI 12 週 (GT1 受試者，N=327；GT4 受試者，N=8)
GS-US-337-1903	GT2，TN 與 TE，併有或未併有肝硬化	HARVONI 12 週(106) HARVONI 12 週(25) (不適合接受/不耐受 RBV 治療)

		SOF+RBV 12 週(N=108)
1119[a]	GT4 與 GT5，TN 與 TE[b]， 併有或未併有肝硬化	HARVONI 12 週 (GT4 受試者，N=44；GT5 受試者， N=41)
ELECTRON-2[a]	GT6，TN 與 TE[b]， 併有或未併有肝硬化	HARVONI 12 週(25)
SOLAR-1[a] 與 SOLAR-2[a]	感染 GT1 與 GT4 且併有失代償性肝硬化的移植手術前病人，或併有 Metavir F0-F3 纖維變性、代償性肝硬化、失代償性肝硬化或 FCH 的移植手術後病人	HARVONI+RBV 12 週(336) HARVONI+RBV 24 週(334)
1116[a]	GT1，併有或未併有肝硬化，12 歲(含)以上之兒童病人	HARVONI 12 週(100)
0154[a]	GT1 TN 與 TE[b]，併有重度腎功能不全(RI)，無透析治療	HARVONI 12 週(18)
4063[a]	GT1、5 或 6 TN 與 TE[d]，併有或未併有代償性肝硬化，併有末期腎病(ESRD)須透析治療	HARVONI 8 週(45) HARVONI 12 週(12) HARVONI 24 週(6)

ESRD =末期腎病；RBV = ribavirin；RI =腎功能不全；TN =未曾接受治療的受試者

a. 開放標籤

b. TE =曾經接受治療的受試者，包括先前曾使用以peginterferon alfa+ribavirin為主之療法合併或未合併HCV蛋白酶抑制劑治療失敗的受試者。

c. 雙盲，安慰劑對照

d. TE =曾經接受治療的受試者，包括先前曾使用以interferon/peginterferon alfa/ribavirin為主之療法或HCV專一性直接作用性抗病毒劑但不包含NS5A聚合酶抑制劑之療法治療失敗的受試者。

這些試驗都是以每日口服一次的方式投予HARVONI。對未併有肝硬化或併有代償性肝硬化且接受ribavirin治療的受試者， ribavirin的劑量為每日1000毫克(體重低於75公斤者)或每日1200毫克(體重至少75公斤者)。在SOLAR-1與SOLAR-2研究中，對併有失代償性肝硬化的受試者，不論移植手術的狀態為何， ribavirin的起始劑量皆為每日600毫克。依據ribavirin仿單的說明調整ribavirin的劑量。

在ION-3、ION-1、ION-2、SIRIUS及ION-4研究的試驗期間係採用COBAS TaqMan HCV test(第2.0版) (配合使用High Pure System)來檢測血清HCV RNA值，在ELECTRON-2、1119、SOLAR-1及SOLAR-2研究中則是採用COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (第2.0版)。COBAS TaqMan HCV test(第2.0版) (配合使用High Pure System)的定量下限(LLOQ)為每毫升25 IU，COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (第2.0版)的LLOQ則為每毫升15 IU。

成人研究的主要評估指標為「持續性病毒學療效反應(SVR12)」，定義為治療結束後12週後的HCV RNA低於LLOQ。次要評估終點指標為「復發」，定義為治療結束時達到HCV RNA檢測質低於LLOQ，於治療結束後期間，連續2次的HCV RNA檢測值或治療結束最後一次HCV RNA檢測值為高於或等於LLOQ。

13.2 針對感染基因型1 HCV之受試者所進行的臨床試驗

<u>未曾接受治療且未併有肝硬化的成人病人– ION-3 (研究0108)</u>

ION-3是一項針對未曾接受治療且未併有肝硬化之基因型1 HCV感染受試者所進行的隨

機分配、開放標籤試驗。受試者以1:1:1的比例隨機分配進入下列三個治療組：HARVONI 8週治療組、HARVONI 12週治療組、或HARVONI + ribavirin 8週治療組; 隨機分配依基因型(1a vs 1b)進行分層。

各個治療組的基礎人口學特性相當。在 647 位接受治療的受試者中，年齡中位數為 55 歲(範圍：20 至 75 歲)；有 58%的受試者為男性；78%為白人；19%為黑人；6%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為 28 公斤/米 ^{2} (範圍：18 至 56 公斤/米 ^{2})；有 81%之受試者的基礎 HCV RNA 值高於或等於每毫升 800,000 IU；80%感染基因型 1a HCV；73%帶有 non C/C IL28B 等位基因(CT 或 TT)。

表8呈現ION-3試驗HARVONI治療組治療8週及12週的SVR12反應率。由於附加Ribavirin並未可提高HARVONI的SVR12反應率。因此，HARVONI + ribavirin治療組的結果並未列於表8。

表 8　試驗 ION-3：未曾接受治療且未併有肝硬化的基因型 1 HCV 感染受試者治療 8 週及 12 週之 SVR12 反應率

	HARVONI 8週 (N=215)	**HARVONI 12週 (N=216)**
SVR12	94% (202/215)	96% (208/216)
未達到 SVR 之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/215	0/216
復發[a]	5% (11/215)	1% (3/216)
其他[b]	1% (2/215)	2% (5/216)
SVR，依基因型分列 [c]		
基因型1a	93% (159/171)	96% (165/172)
基因型1b	98% (42/43)	98% (43/44)

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的受試者人數。
b. 其他包括未達到SVR也不符合病毒學治療失敗標準的受試者(例如無法追蹤者)。
c. 有一位感染基因型1受試者未確認亞型，故被排除於此項次群體分析之外。

使用 HARVONI 治療 8 週與使用 HARVONI 治療 12 週的療效反應率差異為-2.3% (97.5%信賴區間為-7.2%至 2.5%)。在基礎 HCV RNA 低於每毫升 6,000,000 IU 的受試者中，使用 HARVONI 治療 8 週的 SVR12 反應率為 97% (119/123)，使用 HARVONI 治療 12 週的 SVR 反應率為 96% (126/131)。

依基礎病毒含量分列的復發率如表9所示。

表 9　試驗 ION-3：未曾接受治療且未併有肝硬化的基因型 1 HCV 感染受試者接受 HARVONI 8 週及 12 週治療的復發率，依基礎病毒量分列

	HARVONI 8週 (N=215)	**HARVONI 12週 (N=216)**

治療結束時的療效反應者人數	215	216
基礎 HCV RNA[a]		
HCV RNA<6,000,000 IU/mL	2% (2/123)	2% (2/131)
HCV RNA ≥6,000,000 IU/mL	10% (9/92)	1% (1/85)

a. HCV RNA值的測定係採用Roche TaqMan分析法；受試者每次回診所測得的HCV RNA值可能不同。

未曾接受治療且併有或未併有肝硬化的成人病人– ION-1 (研究0102)

ION-1是一項隨機分配、開放標籤試驗，針對865位未曾接受治療之基因型1 HCV感染受試者(包括併有肝硬化的受試者)評估使用HARVONI合併或未合併ribavirin治療12週及24週的結果。受試者以1:1:1:1的比例隨機分配分別接授HARVONI 12、HARVONI + ribavirin 12週治療組、HARVONI 24週、或HARVONI + ribavirin 24週的治療。隨機分配依併有或未併有肝硬化及HCV基因型(1a vs 1b)分層。

各個治療組的基礎人口學特性相當。在865位接受治療的受試者中，年齡中位數為54歲(範圍：18至80歲)；有59%的受試者為男性；85%為白人；12%為黑人；12%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為27公斤/米^2 (範圍：18至48公斤/米^2)；有79%之受試者的基礎HCV RNA值高於或等於每毫升800,000 IU；67%感染基因型1a HCV；70%帶有non C/C IL28B等位基因(CT或TT)；並有16%併有肝硬化。

表 10 呈現 ION-1 試驗以 HARVONI 治療 12 週的 SVR12 反應率。由於 Ribavirin 並未顯示可提高 HARVONI 的 SVR12 反應率。因此，HARVONI + ribavirin 治療組的結果並未列於表 10。

表 10 試驗 ION-1：未曾接受治療且併有及未併有肝硬化的基因型 1 HCV 感染受試者接受 HARVONI 治療 12 週之 SVR12 反應率

	HARVONI 12 週 (N=214)
SVR12[a]	99% (210/213)
未達到 SVR 之受試者的治療結果	
治療中病毒學治療失敗[a]	0/213
復發[a,b]	<1% (1/212)
其他[a,c]	1% (2/213)

a. 有一位感染基因型4的受試者被排除於分析之外。
b. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的受試者人數。
c. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗的受試者(例如無法追蹤者)。

特定次群體的SVR12反應率如表11所示。

表 11 試驗 ION-1：未曾接受治療且併有及未併有肝硬化的基因型 1 HCV 感染受試者特定次群體接受 HARVONI 治療 12 週之 SVR12 反應率

	HARVONI 12 週 (N=214)

基因型 [a]	
基因型1a	98% (142/145)
基因型1b	100% (67/67)
肝硬化 [b]	
無	99% (176/177)
有	94% (32/34)

a. 有一位感染基因型1未確定亞型的受試者及一位感染基因型4的受試者被排除於此項次群體分析之外。
b. 缺少肝硬化狀態資料的受試者都被排除於此項次群體分析之外。

先前曾接受治療併有或未併有肝硬化的成人病人– ION-2 (研究0109)

ION-2 是一項隨機分配、開放標籤試驗，針對先前曾使用以干擾素為主之療法(包括含有 HCV 蛋白酶抑制劑的療法)治療失敗且併有或未併有肝硬化的基因型 1 HCV 感染受試者，評估使用 HARVONI 合併或未合併 ribavirin 治療 12 週及 24 週的結果。受試者以 1:1:1:1 的比例隨機分配進入 HARVONI 12 週治療組、HARVONI + ribavirin 12 週治療組、HARVONI 24 週治療組、或 HARVONI + ribavirin 24 週治療組。隨機分配依併有或未併有肝硬化、HCV 基因型(1a vs 1b)、以及對先前 HCV 治療的反應(復發/病毒量突增 vs 無療效反應)分層。

各個治療組的基礎人口學特性相當。在440位接受治療的受試者中，年齡中位數為57歲(範圍：24至75歲)；有65%的受試者為男性；81%為白人；18%為黑人；9%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為28公斤/米^2 (範圍：19至50公斤/米^2)；有89%之受試者的基礎HCV RNA值高於或等於每毫升800,000 IU；79%感染基因型1a HCV；88%帶有non C/C IL28B等位基因(CT或TT)；並有20%併有肝硬化。有47%的受試者先前曾使用pegylated interferon加ribavirin治療失敗。在這些受試者中，有49%是發生復發/病毒量突增，有51%為無療效反應者。有53%的受試者先前曾使用pegylated interferon加ribavirin合併HCV蛋白酶抑制劑治療失敗。此等受試者中，有62%是發生復發/病毒量突增，有38%為無療效反應者。

表12呈現ION-2試驗以HARVONI治療的SVR12反應率。由於Ribavirin並未顯示可提高HARVONI的SVR12反應率。因此，HARVONI + ribavirin治療組的結果並未列於表12。

表12　試驗ION-2：先前曾治療失敗且併有或未併有肝硬化的基因型1 HCV感染受試者接受HARVONI 12週及24週的SVR12反應率

	HARVONI 12週 (N=109)	**HARVONI 24週 (N=109)**
SVR12	94% (102/109)	99% (108/109)
未達到 SVR 之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/109	0/109
復發[a]	6% (7/108)	0/109
其他[b]	0/109	1% (1/109)

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的受試者人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的受試者(例如無法追蹤者)。

在ION-2試驗中具有SVR12及SVR24資料的受試者中(206/218)，所有達到SVR12反應的受試者也都達到SVR24反應。

特定次群體的 SVR12 反應率與復發率如表 13 及表 14 所示。

表 13 試驗 ION-2：先前曾治療失敗的基因型 1 HCV 感染受試者特定次群體接受 HARVONI 治療 12 週及 24 週之 SVR12 反應率

	HARVONI 12週 (N=109)	**HARVONI 24週 (N=109)**
基因型		
基因型1a	95% (82/86)	99% (84/85)
基因型1b	87% (20/23)	100% (24/24)
肝硬化 [a]		
無	95% (83/87)	99% (85/86)
有	86% (19/22)	100% (22/22)
先前的 HCV 治療		
Peg-IFN + RBV	93% (40/43)	100% (58/58)
HCV蛋白酶抑制劑+ Peg-IFN + RBV	94% (62/66)	98% (49/50)
對先前之 HCV 治療的反應		
復發/病毒量突增	95% (57/60)	100% (60/60)
無療效反應者	92% (45/49)	98% (48/49)

RBV=ribavirin
a. 缺少肝硬化狀態資料的受試者被排除於此項次群體分析之外。

表 14 試驗 ION-2：先前曾治療失敗的基因型 1 HCV 感染受試者特定次群體接受 HARVONI 治療 12 週及 24 週之復發率

	HARVONI 12週 (N=109)	**HARVONI 24週 (N=109)**
治療結束時的療效反應者人數	108	109
肝硬化 [a]		
無	5% (4/86)[b]	0% (0/86)
有	14% (3/22)	0% (0/22)
基礎值帶有 NS5A 抗藥性相關多形性 [c]		
否	2% (2/85)	0% (0/90)
是	22% (5/23)	0% (0/19)

IL28B 狀態		
C/C	0% (0/10)	0% (0/16)
Non-C/C	7% (7/98)	0% (0/93)

a. 缺少肝硬化狀態資料的受試者都被排除於此項次群體分析之外。
b. 這4位未併有肝硬化的復發者在基礎值都帶有NS5A抗藥性相關多形性。
c. NS5A抗藥性相關多形性包括發生於NS5A位置24、28、30、31、58、92或93的任何變化。

先前曾接受治療且併有肝硬化的成人病人– SIRIUS (研究 0121)

SIRIUS 是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，這項試驗係針對感染基因型 1 HCV、併有代償性肝硬化、且先前曾使用 Peg-IFN + ribavirin 治療，後續再使用 Peg-IFN + ribavirin + HCV 蛋白酶抑制劑治療失敗的受試者，評估使用 HARVONI + ribavirin 治療 12 週或使用 HARVONI 但未合併 ribavirin 治療 24 週的療效。受試者以 1:1 的比例隨機分配之後，一組先使用安慰劑治療 12 週，再使用 HARVONI + ribavirin 治療 12 週，另一組則使用 HARVONI 治療 24 週。隨機分配時依 HCV 基因型(1a vs 1b)及對先前之 HCV 治療的反應(從未達到 HCV RNA 低於 LLOQ 之效果 vs 曾經達到 HCV RNA 低於 LLOQ 之效果)分層。

各個治療組的基礎人口學特性相當。在 155 位接受隨機分配的受試者中，年齡中位數為 56 歲(範圍：23 至 77 歲)；有 74%的受試者為男性；97%為白人；平均身體質量指數為 27 公斤/米 ^{2} (範圍：19 至 47 公斤/米 ^{2})；有 63%的受試者感染基因型 1a HCV；94%帶有 non-C/C IL28B 等位基因(CT 或 TT)。有 1 位受試者在使用安慰劑治療期間停止治療，且未被納入療效分析。

使用 HARVONI + ribavirin 治療 12 週及使用 HARVONI 但未合併 ribavirin 治療 24 週之受試者中的 SVR12 反應率分別為 96% (74/77)及 97% (75/77)。5 位未達到 SVR12 反應的受試者都出現復發的現象。

13.3 針對感染基因型 2、4、5 或 6 HCV 之受試者所進行的臨床試驗

以下為基因型 2、4、5 及 6 HCV 感染族群的試驗說明、SVR12 反應率及復發率相關資料。基因型 4、5 及 6 HCV 感染族群的試驗結果乃是以某些次群體中的有限受試者為基礎，尤其是先前曾接受治療的受試者與併有肝硬化的受試者。

基因型 2

研究GS-US-337-1903是一項在日本進行的隨機、開放性、平行分組研究，旨在針對患有慢性基因型2 (2a與2b) HCV感染症、併有或未併有代償性肝硬化、且未曾接受治療或曾經接受治療(包括先前曾使用Peg-IFN+RBV+NS3/4A蛋白酶抑制劑(PI)治療失敗者)的日本成人受試者評估使用HARVONI治療12週與使用SOF+RBV治療12週的療效與安全性。這項研究的結果如表15所示。在適合接受RBV治療的受試者中，使用HARVONI治療12週與使用SOF+RBV治療12週相比較的不劣性可獲得證實(不劣性範圍為10%)。

表 15 研究 GS-US-337-1903 中患有基因型 2 HCV 感染症且併有或未併有肝硬化之受試者治療 12 週後的 SVR12 療效反應

	第 1 組	第 2 組

	Harvoni 12 週 (N=106)	**SOF+RBV 12 週 (N=108)**	**Harvoni 12 週 (不適合使用/無法耐受 RBV) (N=25)**
SVR12	102/106 (96.2%)	103/108 (95.4%)	24/25 (96.0%)
未達到 SVR 之受試者的治療結果			
治療中病毒學治療失敗(病毒量突破、反彈或無反應)	0/106	0/108	0/25
復發 [a]	3/106 (2.8%)	4/107 (3.7%)	1/25 (4.0%)
其他 [b]	1/106 (0.9%)	1/108 (0.9%)	0/25

a. 計算複發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的受試者人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的受試者。

基因型 4
在 2 項開放標籤研究(研究 1119 與 ION-4)中，曾針對未曾接受治療與先前曾接受治療的基因型 4 HCV 感染症成人受試者使用 HARVONI 治療 24 週。研究 1119 共收納 44 位未曾接受治療或先前曾接受治療、併有或未併有肝硬化的基因型 4 HCV 感染受試者。ION-4 共收納 4 位未曾接受治療與 4 位先前曾接受治療的基因型 4 HCV 感染受試者，這些受試者都合併感染 HIV-1，且無人併有肝硬化。

在研究 1119 中，整體 SVR12 反應率為 93% (41/44)。在先前之 HCV 治療史與肝硬化狀態不同的受試者中，SVR12 反應率都相當。研究 ION-4 中的 8 位受試者都達到 SVR12 反應。

基因型 5
在開放標籤的 1119 試驗中，曾針對 41 位未曾接受治療或先前曾接受治療、感染基因型 5 HCV、且併有或未併有肝硬化的成人受試者使用 HARVONI 治療 12 週。整體 SVR12 反應率為 93% (38/41)。在先前之 HCV 治療史與肝硬化狀態不同的受試者中，SVR12 反應率都相當。

基因型 6
在開放標籤的 ELECTRON-2 試驗中，曾針對 25 位未曾接受治療或先前曾接受治療、感染基因型 6 HCV、且併有或未併有肝硬化的成人受試者使用 HARVONI 治療 12 週。整體 SVR12 反應率為 96% (24/25)。在先前之 HCV 治療史與肝硬化狀態不同的受試者中，SVR12 反應率都相當。該位復發的受試者及早便停止了研究治療(約於第 8 週)。

13.4 針對合併感染 HCV 與 HIV-1 之受試者所進行的臨床試驗
ION-4 是一項開放標籤的臨床試驗，這項試驗乃是針對未曾接受 HCV 治療及先前曾接受治療的合併感染基因型 1 或 4 HCV 與 HIV-1 的成人受試者使用 HARVONI 但未合併 ribavirin 治療 12 週的安全性與療效。曾經接受治療的受試者先前都曾使用 Peg-IFN + ribavirin、Peg-IFN + ribavirin + HCV 蛋白酶抑制劑或 sofosbuvir+ ribavirin 治療失敗。受試者都接受穩定 HIV-1 抗反轉錄病毒藥物的治療，包括 emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate，並合併投予 efavirenz、rilpivirine 或 raltegravir。

在 335 位接受治療的受試者中，年齡中位數為 52 歲(範圍：26 至 72 歲)；有 82%的受試者為男性；61%為白人；34%為黑人；平均身體質量指數為 27 公斤/米 ^{2} (範圍：18 至

66 公斤/米 ^{2})；有 75%感染基因型 1a HCV；2%感染基因型 4 HCV；76%帶有 non-C/C IL28B 等位基因(CT 或 TT)；並有 20%併有代償性肝硬化。有 55%的受試者曾經接受治療。

ION-4 試驗中使用 HARVONI 治療 12 週後的 SVR12 反應率如表 16 所示。

表 16 研究 ION-4：合併感染基因型 1 或 4 HCV 與 HIV-1 之受試者中的 SVR12 反應率

	HARVONI 12 週 (N=335)
SVR12	96% (321/335)
未達到 SVR 之受試者的治療結果	
治療中病毒學治療失敗	<1% (2/335)
復發 [a]	3% (10/333)
其他 [b]	<1% (2/335)

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LLOQ的受試者人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的受試者(例如無法追蹤者)。

併有肝硬化之受試者中的 SVR12 反應率為 94% (63/67)，在先前曾接受治療且併有肝硬化的受試者中則為 98% (46/47)。在 ION-4 試驗中，黑人受試者的復發率為 9% (10/115)，且這些復發受試者都帶有 IL28B non-CC 基因型，在非黑人受試者中則無任何復發病例(0/220)。在 ION-1、ION-2 與 ION-3 HCV 單一感染研究中，黑人受試者的復發率為 3% (10/305)，非黑人受試者則為 2% (26/1637)。

在這項研究期間，並無任何受試者出現 HIV-1 反彈現象。CD4+細胞的百分比在治療期間並未改變。使用 HARVONI 治療 12 週結束時所觀察到的 CD4+細胞計數中位數提高了 29 cells/mm^3。

13.5 針對接受肝臟移植及/或併有失代償性肝硬化之受試者所進行的臨床試驗

SOLAR-1 與 SOLAR-2 是兩項開放標籤試驗，這兩項試驗乃是針對未曾接受 HCV 治療與先前曾接受治療、感染基因型 1 和 4、已進行肝臟移植、且/或併有失代償性肝病的成人受試者評估使用 HARVONI 合併 ribavirin 治療 12 及 24 週的結果。這兩項試驗的研究設計完全相同。在這些試驗中，受試者皆依其肝臟移植狀態與肝功能不全嚴重度收納進入 7 個試驗組中的 1 組(參見表 17)。CPT 評分高於 12 的受試者都被排除於這些試驗之外。在各個試驗組中，受試者以 1:1 的比例隨機分配後，分別接受 HARVONI + ribavirin 治療 12 週或接受 HARVONI + ribavirin 治療 24 週。在 SOLAR-1 與 SOLAR-2 研究中，對併有失代償性肝硬化的受試者，不論移植手術的狀態為何，ribavirin 的起始劑量皆為每日 600 毫克。依據 ribavirin 仿單的說明調整 ribavirin 的劑量*[參見臨床研究 (13.1)]*。

各個治療組的基礎人口學特性相當。在 670 位接受治療的受試者中，年齡中位數為 59 歲(範圍：21 至 81 歲)；有 77%的受試者為男性；91%為白人；平均身體質量指數為 28 公斤/米 ^{2} (範圍：18 至 49 公斤/米 ^{2})；分別有 94%和 6%的受試者感染基因型 1 和 4 HCV；有 78%的受試者先前曾發生 HCV 治療失敗。

SOLAR-1 與 SOLAR-2 研究中使用 HARVONI+ ribavirin 治療 12 週之基因型 1 HCV 感染受試者的整合 SVR12 反應率如表 17 所示。使用 HARVONI+ ribavirin 治療 24 週時所觀察到的 SVR12 反應率和治療 12 週時所觀察到的 SVR12 反應率相當。因此，HARVONI+ ribavirin 24 治療組的結果並未列於表 17。

表 17 研究 SOLAR-1 與 SOLAR-2：針對肝臟移植手術後且/或併有失代償性肝病之基因型 1 HCV 感染受試者使用 HARVONI 加 Ribavirin 治療 12 週後的 SVR12 反應率與復發率

	HARVONI + RBV 12 週 N=307	
	SVR12 (N=300)[a,b]	復發(N=288)[a,b,c]
移植手術前		
CPT B	87% (45/52)	12% (6/51)
CPT C	88% (35/40)	5% (2/37)
移植手術後		
Metavir 評分 F0-F3	95% (94/99)	3% (3/97)
CPT A	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT B	89% (41/46)	2% (1/42)
CPT C	57% (4/7)	33% (2/6)

a. 有5位於治療後第12週前接受移植手術且移植手術前最後一次檢測達到HCV RNA<LLOQ的受試者被排除於分析之外。
b. 有2位受試者因未能達到任一治療組的納入標準(亦即未併有失代償性肝硬化，也未接受肝臟移植)而被排除。
c. 有12位受試者因在達到12週治療後追蹤回診之前死亡(N=11)或撤銷同意(N=1)而被排除於復發分析之外。

在 12 週治療組中有 7 位受試者併有纖維化膽汁鬱滯性肝炎；所有受試者都達到 SVR12 反應。

在未併有肝硬化或併有代償性肝硬化並使用 HARVONI+ ribavirin 治療 12 週的移植手術後基因型 4 HCV 感染受試者(N=12)中，SVR12 反應率和基因型 1 受試者中的反應率相當；並無任何受試者出現復發現象。在併有失代償性肝硬化的基因型 4 HCV 感染受試者(肝臟移植手術前及手術後)方面，所獲得的資料並不足以提供劑量建議，因此並未列出這些結果。

13.6 針對重度腎功能不全(包括須透析治療)之成人所進行的臨床試驗

試驗 0154 是一項開放標籤臨床試驗，對 18 位未曾接受治療及曾接受治療(曾接受 HCV NS5B 聚合酶抑制劑之受試者除外)之基因型 1 HCV 感染且併有重度腎功能不全(不須透析治療)之成人評估 HARVONI 治療 12 週的療效。於基礎期，2 位(11%)受試者併有肝硬化，平均 eGFR 為 24.9 毫升/分鐘(範圍：9.0 至 39.6)。SVR 反應率為 100% (18/18)。

如下表所示，試驗 4063 是一項開放標籤三臂臨床試驗，對 95 位慢性 HCV 感染且併有末期腎病(須透析治療)之成人評估 HARVONI 治療 8、12 及 24 週的療效。95 位受試者中，20%有肝硬化、22%曾接受 HCV 治療、92%接受血液透析、其餘接受腹膜透析，平

均透析治療時間為 12 年(範圍：0.2 至 43 年)。HARVONI 治療 8、12 及 24 週後之 SVR 反應率如表 18 所列。

表 18　試驗 4063：重度腎功能不全(須透析治療)、併有或未併有肝硬化之 HCV 感染成人接受 8、12 及 24 週治療後的 SVR12 反應率

	HARVONI 8 週 (N=45)	**HARVONI 12 週 (N=31)**	**HARVONI 24 週 (N=19)**
受試者族群	未曾接受治療基因型 1 HCV 未併有肝硬化	曾接受治療[a]之基因型 1 HCV 及未曾接受治療或曾接受治療[a]之基因型 2 (僅台灣), 4,5 和 6[b] HCV 且未併有肝硬化	曾接受治療[a]及未曾接受治療之基因型 1, 2, 4 HCV 併有代償性肝硬化
SVR12	93% (42/45)	100% (31/31)	79% (15/19)
未達到 SVR 之受試者的治療結果			
治療中病毒學治療失敗	0/45	0/31	0/19
復發	0/44	0/31	0/19
其他[c]	7% (3/45)	0/31	21% (4/19)

a. 排除曾接受任何HCV NS5A抑制劑治療之受試者。
b. 其中一位受試者HCV基因型不明。
c. "其他"包括未達到SVR也不符合病毒學治療失敗標準的受試者。治療失敗但無病毒學復發或治療中病毒學治療失敗之受試者全部於追蹤第12週前死亡，所有死亡案例經評估後皆與治療無關。

13.7　針對 12 至 18 歲兒童的臨床試驗

有一項收納100位基因型1 慢性C型肝炎病人的第2期開放性臨床試驗曾評估HARVONI用於12至<18歲之HCV感染病人的療效。其中共有80位病人(80%)未曾接受治療，20位病人(20%)曾經接受治療。這項試驗中的所有病人都使用HARVONI治療12週。

未曾接受治療與曾經接受治療之病人中的人口統計學特性與基礎特性都相當。在 100 位接受治療的病人中，年齡中位數為 15 歲(範圍：12 至 17 歲)；有 63%的病人為女性；90%為白人，7%為黑人，並有 2%為亞洲人；有 13%為西班牙人/拉丁美洲人；平均身體質量指數為 23 公斤/米 ^{2} (範圍：13.1 至 36.6 公斤/米 ^{2})；有 55%的基礎 HCV RNA 值高於或等於 800,000 IU/mL；81%患有基因型 1a HCV 感染症；76%帶有 non-CC IL28B 等位基因(CT 或 TT)；有 1 位病人已知患有代償性肝硬化。大部份病人(84%)都是因垂直傳染而發生感染。

整體 SVR12 反應率為 98% (未曾接受治療的病人為 98% [78/80]，曾經接受治療的病人則為 100% [20/20])。並無任何病人發生治療中病毒學治療失敗或復發。在 100 位病人中有 2 位無法追蹤。

14 包裝規格/貯存與操作

HARVONI錠劑為橙色的菱形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「7985」字樣。每瓶裝有28顆錠劑(NDC 61958-1801-1)、1包矽膠乾燥劑、聚酯棉團，並以可防兒童開啟的瓶蓋密封。

請存放於30°C以下的室溫環境。

- 僅可使用原裝容器進行調劑。
- 如果瓶口上的封膜破損或不見，切勿使用。

藥　商：香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司
地　址：台北市信義區松仁路 32 號 10 樓之 1、36 號 10 樓之 1
中間產物製造廠：Hovione Limited
廠　址: Loughbeg-Ringaskiddy Co. Cork Ireland
成品製造廠: : Gilead Sciences Ireland UC
廠址: IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

TW-SEP20-US-FEB20-CAN-MAY17-JPAPR17 (GT2)

艾百樂膜衣錠 100 毫克/40 毫克

(Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg)

本藥須由醫師處方使用　　衛部藥輸字第 027323 號

1　適應症

MAVIRET 適用於治療 12 歲(含)以上病人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。*[參見「用法用量」(2.2) 及「臨床試驗」(14)]*。

2　用法用量

2.1　開始治療前的檢驗

在開始使用 MAVIRET 治療 HCV 之前，應對所有病人進行 B 型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen; HBsAg) 及 B 型肝炎核心抗體 (hepatitis B core antibody; anti-HBc) 之篩檢，確認目前或過去有無 HBV 感染 *[參見「特殊警語及使用注意事項」(5.1)]*。

2.2　12 歲(含)以上病人建議劑量

MAVIRET 是一種固定劑量複方錠劑，每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg。

MAVIRET 的口服建議劑量是每日一次，隨餐一次服用三顆錠劑，(每日總劑量：glecaprevir 300 mg，pibrentasvir 120 mg) *[參見「臨床藥理學」(12.3)]*。
表 1 及表 2 針對僅感染 HCV 及 HCV/HIV-1 共同感染，患有代償性肝臟疾病 (不論是否伴隨肝硬化) 且不論是否伴隨腎功能不全 (包括透析) 的病人族群，提供 MAVIRET 治療的建議療程時間。*[參見「禁忌症」(4)、「臨床試驗」(14)]。有關與 HIV-1 抗病毒藥物併用之劑量建議請參考「藥物交互作用」(7)*

表 1：未曾接受治療之病人的建議療程時間

HCV 基因型	療程時間	
	無肝硬化	代償性肝硬化 (Child-Pugh A)
1、2、3、4、5 或 6	8 週	8 週

表 2：曾經接受治療之病人的建議療程時間

		療程時間	
HCV 基因型	**病人曾經接受過含以下成分藥物的療法：**	**無肝硬化**	**代償性肝硬化 (Child-Pugh A)**
1	NS5A 抑制劑[1]；未曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療	16 週	16 週
	NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI)[2]；未曾接受 NS5A 抑制劑治療	12 週	12 週
1、2、4、5 或 6	PRS[3]	8 週	12 週
3	PRS[3]	16 週	16 週

1. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 ledipasvir及sofosbuvir ，或是 daclatasvir 併用 (peg)interferon及ribavirin。
2. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 simeprevir 及 sofosbuvir ，或是 simeprevir、boceprevir 或 telaprevir 併用 (peg)interferon 及 ribavirin。
3. PRS = 曾經接受含 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，但未曾接受 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療。

2.3 接受肝腎移植者

MAVIRET 建議12週療程來治療肝腎移植病人。針對曾接受過NS5A 抑制劑而未曾接受 NS3/4A抑制劑治療之基因型1型病人，或曾接受PRS治療之基因型3型病人，建議以16週療程治療。*[參見「臨床試驗」(14.8)]*。

2.4 肝功能不全

MAVIRET 禁用於中度或重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh B or C) *[參見「禁忌症」(4)、「特殊警語及使用注意事項」(5.2)、「特定族群使用」(8.7)、「臨床藥理學」(12.3)]*。

3 劑型及劑量

MAVIRET 每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg。錠劑為橢圓形粉紅色膜衣錠，其中一面刻有「NXT」字樣。

4 禁忌症

已知會對活性成分或對任何第 11 節的賦形劑產生過敏反應。

MAVIRET 禁用於中度或重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh B or C) 或曾發生肝功能代償不全之病人 *[參見「用法用量」(2.4)、「特殊警語及使用注意事項」(5.2)、「特定族群使用」(8.7)、「臨床藥理學」(12.3)]*。

MAVIRET 禁止與 含 atazanavir 製劑, simvastatin, dabigatran etexilate, 含 ethinyl oestradiol 製劑, rifampicin 併用 *[參見「藥物交互作用」(7.3)、「臨床藥理學」(12.3)]*。

5 特殊警語及使用注意事項

5.1 HCV 及 HBV 共同感染的病人有 B 型肝炎病毒再活化的風險

有些案例指出，在 HCV/HBV 共同感染的病人中，使用 HCV 直接作用抗病毒藥物治療期間或完成治療後，且未接受 HBV 抗病毒藥物治療下，發生 B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化；部分案例導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。案例發生於 HBsAg 陽性病人，以及血清檢驗證實 B 型肝炎已痊癒的病人 (即 HBsAg 陰性且 anti-HBc 陽性)。B 型肝炎病毒再活化案例也曾發生於接受某些免疫抑制劑或化療藥物的病人；對於這類病人，HCV 直接作用抗病毒藥物有可能增加 B 型肝炎病毒再活化的風險。

B 型肝炎病毒再活化的特徵是突然增加 B 型肝炎病毒的複製，使血清中的 B 型肝炎病毒 DNA 含量迅速增加。對於 B 型肝炎病毒感染已痊癒的病人，可能發生 HBsAg 再表現。B 型肝炎病毒複製再活化可能伴隨肝炎，亦即轉胺酶濃度升高，嚴重案例會導致膽紅素濃度升高、肝衰竭，甚至死亡。

在開始使用 MAVIRET 治療 HCV 之前，應對所有病人進行 HBsAg 及 anti-HBc 之篩檢，確認目前或過去有無 HBV 感染。對於血清檢驗證實感染 HBV 的病人，以 MAVIRET 治療 HCV 期間及治療後追蹤期間，應監測臨床及實驗室結果是否發生肝炎急性發作或 HBV 再活化的跡象。視臨床需要，給予 HBV 感染病人適當治療。

5.2 有顯著肝臟疾病病人可能具有肝功能代償不全或肝衰竭之風險

曾有被通報疑似使用含 HCV NS3/4A protease 抑制劑方案(包含本藥品在內) 治療的病人發生肝功能代償不全/肝衰竭案例(包含死亡案例)。由於這些事件是從不確定規模人群中自願通報，無法評估其發生率或與藥品之因果關係。大多數發生嚴重不良反應之病人在開始使用本藥品治療前已有中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B or C)或為輕度肝功能不全代償性肝硬化(Child-Pugh A)但曾發生過肝功能代償不全(例如腹水、食道靜脈出血、肝性腦病變)等肝臟疾病。也有少數無肝硬化或輕度肝硬化(Child-Pugh A)病人亦發生罕見肝功能代償不全/肝衰竭之不良反應。這些病人中許多具有肝門靜脈高壓等肝臟疾病。另外一些併用不建議藥品或是曾進行嚴重肝臟相關手術的病人也曾發生肝功能代償不全/肝衰竭之不良反應，其大多發生於開始治療前四周(中位數為 27 天)。

對於具有代償性肝硬化(Child-Pugh A)或其他顯著肝臟疾病(如肝門靜脈高壓等)之病人，建議依臨床需要檢測其肝臟之生化檢驗數值，並監測是否有發生肝功能代償不全之症狀，例如黃疸、腹水、肝性腦病變或食道靜脈，若出現前述等肝功能代償不全或肝衰竭之症狀應立即停藥。

本藥品禁用於中度或重度肝損害(Child-Pugh B or C)或曾發生肝功能代償不全之病人。*[參見「用法用量」(2.4)、禁忌症」(4)、「特殊警語及使用注意事項」(5.2)、「不良反應」(6.2)、「特定族群使用」(8.7)、「臨床藥理學」(12.3)]*。

5.3 併用含 carbamazepine、efavirenz 的療法或金絲桃草，導致 MAVIRET 療效降低的風險

Carbamazepine、efavirenz 和金絲桃草可能顯著降低 glecaprevir 和 pibrentasvir 的血中濃度，因而減低 MAVIRET 的治療效果。這些不建議與 MAVIRET 併用。

5.4 糖尿病病人的使用風險

在開始使用直接作用型抗C 型肝炎病毒藥品治療C 型肝炎後，可能會因改善肝臟功能而影響血糖控制，曾有使用直接作用型抗C 型肝炎病毒藥品導致有症狀的低血糖案例被報導。因此建議，糖尿病病人於用本藥品治療期間密切監測血糖值，以決定是否調整糖尿病治療藥物劑量，並建議糖尿病病人使用本藥品時，同時知會其糖尿病照護醫師。

6 不良反應

6.1 臨床試驗之經驗

由於臨床試驗的條件差異極大，MAVIRET 在臨床試驗中的不良反應發生率，並不能直接與其他藥物在臨床試驗中的發生率相比較，也未必能夠反映臨床實務中觀察到的發生率。

無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 之 HCV 感染成人的整體不良反應

MAVIRET 於無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 的受試者進行治療所發生不良反應的評估，資料來自九項第 2 期和第 3 期查驗登記用臨床試驗，共有約 2,300 名感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 的受試者，接受 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週 *[參見「臨床試驗」(14)]*。

整體而言，以 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者中，有 0.1% 因不良反應而永久停止試驗治療。

以 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者中，發生率 ≥5% 的最常見不良反應 (不論等級) 包括頭痛 (13%)、倦怠 (11%) 和噁心 (8%)。接受 MAVIRET 治療而發生不良反應的受試者中，80% 屬於輕微不良反應 (第 1 級)。一位受試者發生嚴重不良反應。

以 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者，不良反應 (類型及嚴重程度) 皆相近。代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 受試者的不良反應類型及嚴重程度，與沒有肝硬化的受試者相似。

對照試驗中，HCV 感染之成人病人接受 MAVIRET 治療的不良反應

ENDURANCE-2

ENDURANCE-2 試驗納入 302 位未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療的 HCV 基因型 2 感染成人病人，給予 MAVIRET 治療 12 週，發生率 5% 以上的所有不良反應請見表 3。以 MAVIRET 治療 12 週的受試者有 32% 發生不良反應，其中 98% 為輕微或中度反應。在 ENDURANCE-2 試驗中，MAVIRET 治療組或安慰劑組皆沒有受試者因不良反應而永久停止試驗治療。

表 3：在 ENDURANCE-2 試驗中，無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 療法的成人病人，給予 MAVIRET 治療 12 週，發生率 ≥5% 的不良反應

不良反應	MAVIRET 12 週 (N = 202) %	安慰劑 12 週 (N = 100) %
頭痛	9	6
噁心	6	2
腹瀉	5	2

ENDURANCE-3

ENDURANCE-3 試驗納入 505 位未曾接受治療且無肝硬化的 HCV 基因型 3 感染之成人，給予 MAVIRET 治療 8 週或 12 週，發生率 5% 以上的所有不良反應請見表 4。接受 MAVIRET 治療的受試者有 45% 發生不良反應，其中 99% 為輕微或中度反應。MAVIRET 8 週治療組、12 週治療組，以及 DCV + SOF 治療組，因不良反應而永久停止試驗治療的受試者比例分別為 0%、<1%、1%。

表 4：在 ENDURANCE-3 試驗中，未曾接受治療且無肝硬化的成人，給予 MAVIRET 治療 8 週或 12 週，發生率 ≥5% 的不良反應

不良反應	MAVIRET* 8 週 (N=157) %	MAVIRET 12 週 (N=233) %	DCV[1] + SOF[2] 12 週 (N=115) %
頭痛	16	17	15
倦怠	11	14	12
噁心	9	12	12
腹瀉	7	3	3

[1]DCV=daclatasvir

[2]SOF=sofosbuvir

* 8 週治療組為非隨機分配治療組。

伴隨重度腎功能不全 (包括透析) 之 HCV 感染成人的不良反應

針對 104 位慢性腎臟疾病 (第 4 期或第 5 期，包括接受透析之受試者) 及慢性 HCV 基因型 1、2、3、4、5、6 感染 (無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 [Child-Pugh A]) 的受試者，評估 MAVIRET 治療 12 週的安全性 (EXPEDITION-4)。接受 MAVIRET 治療 12 週的受試者，發生率 ≥ 5% 的最常見不良反應包括搔癢 (17%)、倦怠 (12%)、噁心 (9%)、無力 (7%) 和頭痛 (6%)。受試者接受 MAVIRET 治療而發生的不良反應中，90% 為輕微或中度反應 (第 1 級或第 2 級)。2% 的受試者因不良反應而永久停止試驗治療。

HCV/HIV-1 共同感染病人之不良反應

在 153 個受試者中(EXPEDITION-2)，針對 HIV-1 伴隨 HCV 基因型 1，2，3，4 或 6 共同感染，未有肝硬化或患有代償性肝臟疾病(Child-Pugh A)者使用 MAVIRET 8 或 12 週之安全性進行評估。其中 33 個 HIV-1 感染之受試者亦曾參加 ENDURANCE-1 試驗接受 8 或 12 週之 MAVIRET 治療。

MAVIRET 整體安全性在 HCV/HIV-1 共同感染受試者(ENDURANCE-1 及 EXPEDITION-2)與僅感染 HCV 者相似。在 EXPEDITION-2 試驗接受 MAVIRET 8 週或 12 週之受試者，觀察其大於或等於 5%之不良反應為倦怠(10%)，噁心(8%)與頭痛(5%)。

肝腎移植病人之不良反應

MAVIRET 的安全性在 100 位肝腎移植伴隨 HCV 基因型 1，2，3，4 或 6 慢性感染未伴隨肝硬化(MAGELLAN-2)受試者中評估。MAVIRET 整體安全性於移植病人與未有移植病史之第二期及第三期臨床試驗受試者相似。接受 MAVIRET 12 週之受試者，觀察其大於或等於 5%之不良反應為頭痛(17%)，倦怠(16%)，噁心(8%)與搔癢(7%)。在被通報因使用 MAVIRET 產生不良反應之受試者中，81%受試者的不良反應為輕度。2%受試者為重度。並無受試者因不良反應而永久停止治療。

青少年受試者之不良反應

MAVIRET 在感染 HCV 基因型 1-6 之青少年的安全性資料來自一個共 47 位，12 歲到 18 歲以下受試者，使用 MAVIRET 8 到 16 週(DORA-Part 1) 的第 2/3 期開放性試驗。試驗中觀察到的不良反應與 MAVIRET 成人受試者的不良反應相似。

實驗室檢驗異常

血清膽紅素升高

MAVIRET 治療組有 3.5% 的受試者總膽紅素超過正常值上限 2 倍，安慰劑組為 0%；在第 2 期和第 3 期臨床試驗中，1.2% 的受試者出現這類異常升高。MAVIRET 可抑制 OATP1B1/3，對 UGT1A1 亦有弱效抑制作用，可能影響直接和間接膽紅素的運送及代謝。完成 MAVIRET 治療後，受試者皆未發生黃疸，且總膽紅素皆降低。

6.2 上市後之經驗
於上市後觀察到以下 MAVIRET 的不良反應。由於這些不良反應是來自樣本數未知的自主通報，可能無法可靠地估計發生頻率或建立不良反應與藥物暴露之因果關係。

免疫系統異常:血管性水腫
皮膚與皮下組織疾病:搔癢
肝膽疾病: 肝功能代償不全、肝衰竭、AST/ALT 肝臟生化檢驗數值上升。

7 藥物交互作用

7.1 MAVIRET 影響其他藥物的可能機轉

Glecaprevir 和 pibrentasvir 對 P-醣蛋白 (P-glycoprotein；P-gp)、乳癌抗藥蛋白 (breast cancer resistance protein；BCRP)、有機陰離子運輸多肽 (organic anion transporting polypeptide；OATP) 1B1/3 有抑制作用，與 MAVIRET 併用可能增加 P-gp、BCRP、OATP1B1 或 OATP1B3 受質的血中濃度。Glecaprevir 和 pibrentasvir 對細胞色素 P450 (CYP) 3A、CYP1A2 及尿苷葡萄糖基轉移酶 (uridine glucuronosyltransferase；UGT) 1A1 有弱效抑制作用。

7.2 其他藥物影響 MAVIRET 的可能機轉

Glecaprevir 和 pibrentasvir 是 P-gp 和/或 BCRP 的受質，Glecaprevir 是 OATP1B1/3 的受質。MAVIRET 併用抑制肝臟 P-gp、BCRP 或 OATP1B1/3 的藥物時，可能增加 glecaprevir 和/或 pibrentasvir 的血中濃度。

MAVIRET 併用誘發 P-gp/CYP3A 的藥物時，可能降低 glecaprevir 和 pibrentasvir 的血中濃度。

Carbamazepine、phenytoin、efavirenz 和金絲桃草可能顯著降低 glecaprevir 和 pibrentasvir 的血中濃度，因而減低 MAVIRET 的治療效果。這些不建議與 MAVIRET 併用 *[參見「特殊警語及使用注意事項」(5.3)「臨床藥理學」(12.3)]*。

7.3 已確立及其他可能的藥物交互作用

表 5 說明 MAVIRET 對併用藥物濃度的影響、併用藥物對 glecaprevir 和 pibrentasvir 濃度的影響以及臨床建議 *[參見「禁忌症」(4) 及「臨床藥理學」(12.3)]*。

表 5：MAVIRET 與其他藥物之交互作用

依治療領域/潛在交互作用機制分類之藥物	對藥品濃度的影響	C_{max}	AUC	C_{min}	臨床建議
血管收縮素 II 型受體阻斷劑					
Losartan 50 mg 單一劑量	↑ losartan	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--	無需調整劑量
	↑ losartan carboxylic acid	2.18 (1.88, 2.53)	--	--	
Valsartan 80 mg 單一劑量 (機轉: OATP1B1/3 抑制作用)	↑ valsartan	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	--	無需調整劑量
抗心律不整藥物					

Digoxin 0.5 mg 單一劑量 (機轉：P-gp 抑制作用)	↑ digoxin	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--	建議小心使用並監測 Digoxin 血清濃度
抗凝血藥物					
Dabigatran etexilate 150 mg 單一劑量 (機轉：P-gp 抑制作用)	↑ dabigatran	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--	禁止併用 (請參閱第 4.3 節).
抗癲癇藥物					
Carbamazepine 200 mg 一天兩次 (機轉： P-gp/CYP3A 誘導作用	↓ glecaprevir	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--	併用可能導致 MAVIRET 療效降低。不建議併用
	↓ pibrentasvir	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--	
Phenytoin, phenobarbital, primidone	未進行研究 預期：↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir				
抗分枝桿菌劑					
Rifampicin 600 mg 單一劑量 (機轉：OATP1B1/3 抑制作用)	↑ glecaprevir	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--	禁止併用 (請參閱第 4.3 節).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg 一天一次 [a] (機制：P- gp /BCRP/CYP3A 誘導作用)	↓ glecaprevir	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--	
	↓ pibrentasvir	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--	
含 ETHINYL-OESTRADIOL 藥物					
Ethinyloestradiol (EE)/Norgestimate 35 µg/250 µg 一天一次	↑ EE	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)	禁止併用含 ethinyloestradiol 藥物因有 ALT 升高風險(請參閱第 4.3 節)。 與 levonorgestrel, norethidrone 或 norgestimate 併用不需調整劑量.
	↑ norelgestromin	↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)	
	↑ norgestrel	1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)	
EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg 一天一次	↑ EE	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)	
	↑ norgestrel	1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)	
中草藥					
金絲桃草 (*Hypericum perforatum*)	未進行研究 預期：↓ glecaprevir and ↓ pibrentasvir				併用可能導致 MAVIRET 療效降低。不建議併用

(機轉：P- gp/CYP3A 誘導作用)					
HIV 抗病毒藥物					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg 一天一次[b]	↑ glecaprevir	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)	禁止併用 atazanavir 因有 ALT 升高風險(請參閱第 4.3 節)。
	↑ pibrentasvir	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg 一天一次	↑ glecaprevir	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)	不建議與 darunavir 併用
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)	
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/200/300 mg 一天一次	↑ tenofovir	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)	併用 efavirenz 可能導致 MAVIRET 療效降低。不建議併用。 併用 tenofovir disoproxil fumarate 無臨床上明顯交互作用
	efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 對 glecaprevir 及 pibrentasvir 之影響未直接在試驗中定量，但 glecaprevir 及 pibrentasvir 暴露量明顯低於歷史對照研究(historical control)				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide (機轉：cobicistat 對 P-gp, BCRP, and OATP 抑制作用, elvitegravir 對 OATP 抑制作用)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	無需調整劑量
	↑ glecaprevir	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15, 6.65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 一天兩次	↑ glecaprevir	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)	不建議與併用
	↑ pibrentasvir	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)	
Raltegravir 400 mg 一天兩次 (機轉：UGT1A1 抑制作用)	↑ raltegravir	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)	無需調整劑量
HCV 抗病毒藥物					
Sofosbuvir 400 mg single dose (機轉：P-gp/BCRP 抑制作用)	↑ sofosbuvir	1.66 (1.23, 2.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--	無需調整劑量
	↑ GS-331007	↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-COA 還原酶抑制劑					
Atorvastatin	↑ atorvastatin	22.0	8.28	--	應避免與

10 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, P-gp, BCRP , CYP3A 抑制作用)		(16.4, 29.5)	(6.06, 11.3)		atorvastatin 併用 及禁止與 simvastatin 併用(請參閱第 4.3 節)
Simvastatin 5 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, P-gp, BCRP 抑制作用)	↑ simvastatin	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--	
	↑ simvastatin acid	10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--	
Lovastatin 10 mg 一天一次 (機轉： OATP1B1/3, P-gp, BCRP 抑制作用)	↑ lovastatin	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--	不建議併用。若併用，lovastatin 每天劑量不應超過 20mg 且應監測病人
	↑ lovastatin acid	5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--	
Pravastatin 10 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3 抑制作用)	↑ pravastatin	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--	建議小心使用。Pravastatin 劑量一天不可超過 20 mg。 Rosuvastatin 劑量一天不可超過 10 mg
Rosuvastatin 5 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, BCRP 抑制作用)	↑ rosuvastatin	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--	
Fluvastatin, Pitavastatin	未進行研究 預期： ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin				和 fluvastatin , pitavastatin 很有可能有交互作用，併用時應小心。. 建議直接抗病毒劑(DAA)開始使用時使用低劑量 statins 藥物
免疫抑制劑					
Ciclosporin 100 mg 單一劑量	↑ glecaprevir[c]	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)	MAVIRET 不適用於每天需使用 ciclosporin 劑量超過 100mg 的病人。若不可避免併用，在考量利益超過風險時可
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)	
Ciclosporin 400 mg 單一劑量	↑ glecaprevir	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1.93	--	

			(1.78, 2.09)		併用且需密集的臨床監控。
質子泵浦抑制劑					
Omeprazole 20 mg 一天一次 (機轉：增加 gastric pH 值)	↓ glecaprevir	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--	無須調整劑量
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg 一天一次(早餐前 1 小時)	↓ glecaprevir	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg 一天一次(傍晚用餐前)	↓ glecaprevir	0.54 (0.44, 0.65)	0.51 (0.45, 0.59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K 拮抗劑					
Vitamin K 拮抗劑	未進行研究				對所有維他命 K 拮抗劑建議密集監控 INR。這是由於 Maviret 治療過程之肝功能變化

DAA=直接抗病毒藥物
a. 最後一劑 Rifampicin 給藥後 24 小時對於 glecaprevir 及 pibrentasvir 的影響.
b. atazanavir 和 ritonavir 對於第一劑 glecaprevir 及 pibrentasvir 的影響
c. 接受移植手術的 C 肝感染病人每天使用 100mg 或更少的 ciclosorin，其 glecaprevir 血中濃度是沒有使用 ciclosporin 者的四倍高

7.4 未觀察到與 MAVIRET 具臨床顯著交互作用的藥物

MAVIRET 併用下列藥物時無需調整劑量：abacavir、amlodipine、buprenorphine、caffeine、dextromethorphan、dolutegravir、emtricitabine、felodipine、lamivudine、lamotrigine、methadone、midazolam、naloxone、norethindrone 或其他僅含黃體素的避孕藥、rilpivirine、tacrolimus、tenofovir alafenamide、tolbutamide。

8 特定族群使用

8.1 懷孕

<u>風險摘要</u>

目前尚無足夠的人體試驗資料證實 MAVIRET 是否會對懷孕造成風險。在動物生殖試驗中，在器官形成期間分別給予 MAVIRET 的成分後，並未發現對發育造成不良影響；試驗中大鼠的 glecaprevir 暴露量為人體在 MAVIRET 建議劑量下所達到之暴露量的 53 倍，pibrentasvir 則為 51 倍及 1.5 倍 (分別給予小鼠和兔子) *[參見「試驗資料」]*。兔子接受的 glecaprevir 最高暴露量僅為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 7% (0.07 倍)，因此 glecaprevir 是否可能對兔子發育造成影響，目前尚無定論。在齧齒類動物的出生前/出生後發育試驗中，兩種成分皆未造成影響；試驗中母體的 glecaprevir 和 pibrentasvir 全身暴露量 (AUC) 分別約為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 47 倍及 74 倍 *[參見「試驗資料」]*。

目前尚不清楚特定族群發生重大先天缺陷和流產的背景風險。在美國的一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險比例分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

試驗資料

Glecaprevir

懷孕大鼠和兔子在器官形成期間 (分別為妊娠 6-18 天和 7-19 天)，以口服方式投與 glecaprevir (大鼠每日最多 120 mg/kg，兔子每日最多 60 mg/kg)。大鼠攝入 glecaprevir 每日最高 120 mg/kg (為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 53 倍)，並未發現胚胎－胎兒不良反應。兔子的 glecaprevir 最高暴露量僅為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 7% (0.07 倍)。因此，於兔子器官形成期間尚無人體在 glecaprevir 建議劑量以上所達到之全身暴露量的試驗資料。

大鼠的出生前/出生後發育試驗中，妊娠第 6 天至哺乳第 20 天以口服方式投與 glecaprevir (每日最多 120 mg/kg)。母體暴露量相當於人體在建議劑量下所達到之暴露量的 47 倍，並未造成影響。

Pibrentasvir

懷孕小鼠和兔子在器官形成期間 (分別為妊娠第 6-15 天和第 7-19 天)，以口服方式投與 pibrentasvir (每日最多 100 mg/kg)。小鼠和兔子在任何試驗劑量下，皆未發生胚胎－胎兒不良反應。小鼠在最高劑量下的全身暴露量，相當於人體在建議劑量下所達到之暴露量的 51 倍，兔子則為 1.5 倍。

小鼠的出生前/出生後發育試驗中，妊娠第 6 天至哺乳第 20 天以口服方式投與 pibrentasvir (每日最多 100 mg/kg)。母體暴露量相當於人體在建議劑量下所達到之暴露量的 74 倍，並未造成影響。

8.2　哺乳

風險摘要

目前尚不清楚 MAVIRET 的成分是否會分泌至人類乳汁中、影響母乳分泌或哺乳的嬰兒。哺乳的齧齒類給予 MAVIRET 後，在乳汁中發現 MAVIRET 的成分，但並未影響幼崽的生長發育 *[參見「試驗資料」]*。

應綜合考量餵母乳對孩子健康與發育的效益、母親臨床上接受 MAVIRET 的必要性、以及 MAVIRET 或母體的潛在疾病是否會對哺乳的嬰兒產生任何不良影響。

試驗資料

在最高試驗劑量下 (glecaprevir 每日 120 mg/kg，pibrentasvir 每日 100 mg/kg)，對哺乳中幼崽的生長和出生後發育並無顯著影響。母體的 Glecaprevir 和 pibrentasvir 全身暴露量 (AUC)，分別約為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 47 倍或 74 倍。哺乳中幼崽出生後第 14 天的全身暴露量，約為母體 glecaprevir 暴露量的 0.6-2.2%，以及 pibrentasvir 暴露量的四分之一至三分之一。

產後 8-12 天的哺乳大鼠投與 glecaprevir 或 pibrentasvir (單次口服投與 5 mg/kg) 後，乳汁中的 glecaprevir 低於血中濃度 13 倍，乳汁中的 pibrentasvir 高於血中濃度 1.5 倍。Glecaprevir 或 pibrentasvir 原型藥物 (parent drug) 佔乳汁中總藥物相關物質的大部分 (>96%)。

8.4 兒童使用

12 歲(含)以上青少年無須調整 MAVIRET 劑量 *[參見「臨床藥理學(12.3)及臨床試驗(14.9)」*。

尚未建立未滿 12 歲之兒童使用 MAVIRET 的安全性和療效。

8.5 老年人

在 MAVIRET 的臨床試驗中，328 位受試者為 ≥ 65 歲 (佔第 2、3 期臨床試驗總受試人數的 14%)，47 位受試者為 ≥ 75 歲 (2%)。這些老年受試者的療效和安全性，與年輕的受試者相較並沒有觀察到整體差異，其他通報的臨床經驗，也未發現老年與年輕受試者的治療反應有差異。老年病人無需調整 MAVIRET 劑量 *[參見「臨床藥理學」(12.3)]*。

8.6 腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全的病人 (包括透析病人)，皆無需調整 MAVIRET 劑量 *[參見「臨床藥理學」(12.3) 及「臨床試驗」(14.5)]*。

8.7 肝功能不全

輕度肝功能不全的病人 (Child-Pugh A) 無需調整 MAVIRET 劑量。用於感染 HCV 且伴隨中度或重度肝功能不全之病人(Child-Pugh B or C)的安全性及療效尚未確立。glecaprevir 及 pibrentasvir 於重度肝功能不全的病人的暴露量較高。故 MAVIRET 禁用於中度或重度肝功能不全的病人 *[參見「用法用量」(2.4)、「禁忌症」(4)、「特殊警語及使用注意事項」(5.2)、「臨床藥理學」(12.3)]* 各節。

10 用藥過量

用藥過量時應監測病人是否有毒性徵兆或症狀，必要時應立刻施予適當的症狀治療。Glecaprevir 和 pibrentasvir 無法經由血液透析大量移除。

11 說明

MAVIRET 是 glecaprevir 和 pibrentasvir 固定劑量複方錠劑，供口服使用。Glecaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑，pibrentasvir 則是 HCV NS5A 抑制劑。

Glecaprevir/Pibrentasvir 速釋膜衣錠

每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg，為固定劑量複方速釋雙層錠劑。

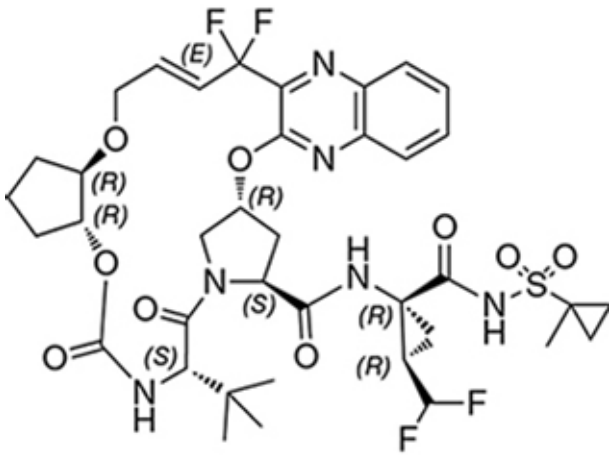
錠劑含有下列非活性成分：colloidal silicon dioxide、copovidone (type K 28)、croscarmellose sodium、hypromellose 2910、iron oxide red、lactose monohydrate、polyethylene glycol 3350、propylene glycol monocaprylate (type II)、sodium stearyl fumarate、titanium dioxide、vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate。

錠劑不含麩質。

Glecaprevir 成分：

Glecaprevir 化學名為 (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate。

分子式為 $C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S$ (無水)，藥物分子量為 838.87 g/mol (無水)。Glecaprevir 劑量視無水 glecaprevir 而定，Glecaprevir 是白色至灰白色結晶粉末，在 37°C、pH 值 2–7 時，溶解度小於 0.1 至 0.3 mg/mL，幾乎不溶於水，但略溶於乙醇。Glecaprevir 分子結構為：

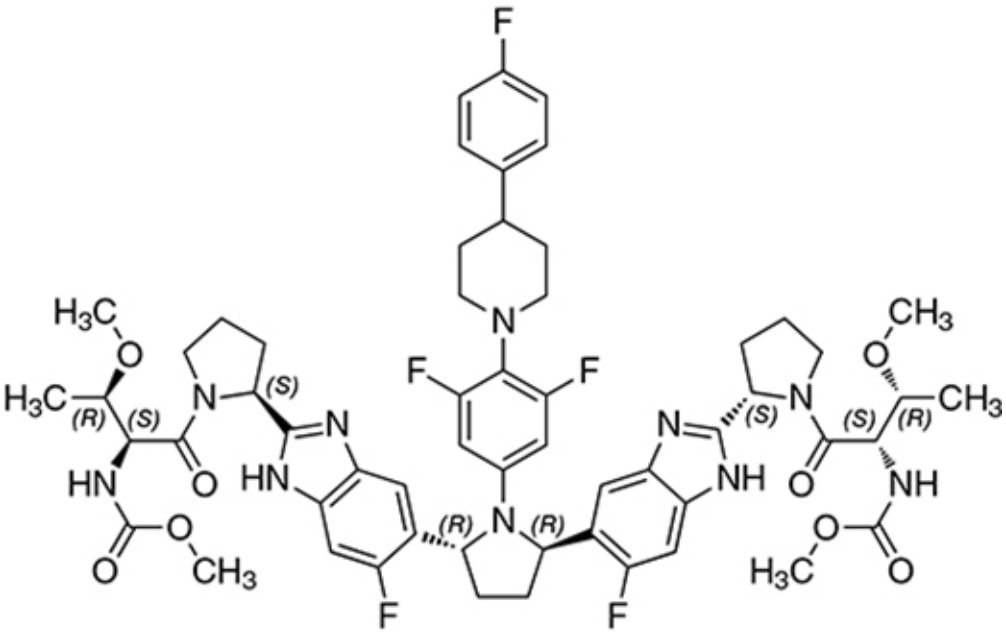


Pibrentasvir 成分：

Pibrentasvir 化學名為 Methyl {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-

threonyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl}carbamate。

分子式為 $C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$，藥物分子量為 1113.18 g/mol。Pibrentasvir 是白色、灰白色至淡黃色結晶粉末，在 37°C、pH 值 1–7 時，溶解度小於 0.1 mg/mL，幾乎不溶於水，但易溶於乙醇。Pibrentasvir 分子結構為：



12 臨床藥理學

12.1 作用機制

作用機制

MAVIRET 是 glecaprevir 和 pibrentasvir 固定劑量複方製劑，兩種成分都是直接作用於 C 型肝炎病毒的抗病毒藥物 *[參見「微生物學」(12.4)]*。

12.2 藥效學

心臟電生理學

曾在一項活性治療對照 (moxifloxcin 400 mg) 的 thorough QT 試驗中，評估 glecaprevir 至最高劑量 600 mg (2 倍建議劑量) 及 pibrentasvir 至最高劑量 240 mg (2 倍建議劑量) 對 QTc 間期的影響。結果顯示，在 20 倍的 glecaprevir 濃度併用 5 倍的 pibrentasvir 治療濃度下，QTc 間期並不會出現具臨床意義的延長。

12.3 藥物動力學

MAVIRET 各成分於健康受試者的藥物動力學特性，如表 6 所示。對於感染 HCV 且未伴隨肝硬化的受試者，glecaprevir 和 pibrentasvir 的穩定態藥物動力學參數，如表 7 所示。

表 6：MAVIRET 各成分於健康受試者的藥物動力學特性

	Glecaprevir	Pibrentasvir
吸收		
T_{max} (h)[a]	5.0	5.0
進食的影響 (相較於空腹時)[b]	↑ 83-163%	↑ 40-53%
分佈		
與人類血漿蛋白結合百分比	97.5	>99.9
血液－血漿比例	0.57	0.62
排除		
$t_{1/2}$ (h)	6	13
代謝	次級，CYP3A	無
主要排泄途徑	膽道－糞便	膽道－糞便
尿液排出的劑量百分比 [c]	0.7	0
糞便排出的劑量百分比 [c]	92.1	96.6

a. 健康受試者單次投與 glecaprevir 和 pibrentasvir 後的 T_{max} 中位數。
b. 中度脂肪至高脂飲食的平均全身藥物暴露量
c. 在恆量試驗 (mass balance study) 中，單次投與放射標記之 glecaprevir 或 pibrentasvir。

表 7：感染 HCV 且未伴隨肝硬化的受試者使用 MAVIRET 後，Glecaprevir 和 Pibrentasvir 的穩定態藥物動力學參數

藥物動力學參數	**Glecaprevir[b]**	**Pibrentasvir[c]**
C_{max} (ng/mL)[a]	597 (114)	110 (49)
$AUC_{24,ss}$ (ng h/mL)[a]	4800 (122)	1430 (57)

[a] 個別 C_{max} 和 $AUC_{24,ss}$ 估計值的幾何平均 (% CV)
[b] 相較於健康受試者，感染 HCV 且未伴隨肝硬化的受試者，glecaprevir C_{max} 降低 51%，$AUC_{24,ss}$ 則相似 (相差 10%)。
[c] 相較於健康受試者，感染 HCV 且未伴隨肝硬化的受試者，pibrentasvir C_{max} 和 $AUC_{24,ss}$ 分別降低 63% 和 34%。

特殊族群

兒童病人

對於 12 歲(含)以上青少年無須劑量調整。從第 2/3 期臨床試驗中發現 glecaprevir 和 pibrentasvir 的暴露量在青少年族群與成人相似。尚未建立 MAVIRET 用於小於 12 歲兒童的藥物動力學。

腎功能不全受試者

相較於腎功能正常的受試者，未感染 HCV 且伴隨輕度、中度、重度腎功能不全或未進行透析的末期腎臟病變受試者 (依 Modification of Diet in Renal Disease 估算 GFR)，glecaprevir 和 pibrentasvir 的 AUC 增加 ≤56%。對於未感染 HCV 且需接受透析的受試者，不論是否接受透析，glecaprevir 和 pibrentasvir 的 AUC 皆相似 (相差 ≤18%)。在 HCV 感染的受試者中，相較於腎功能正常之受試者，末期腎臟病變受試者 (不論是否接受透析) 的 glecaprevir 和 pibrentasvir 的 AUC 分別高出 86%、54%。

肝功能不全受試者

相較於感染 HCV 且無肝硬化的受試者，感染 HCV 且伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 的受試者使用 MAVIRET 後，glecaprevir 暴露量增加約 2 倍，pibrentasvir 暴露量則相似。

在臨床劑量下，相較於未感染 HCV 且肝功能正常之受試者，glecaprevir 的 AUC 在 Child-Pugh B 受試者增加 100%，在 Child-Pugh C 受試者增加至 11 倍。Pibrentasvir 的 AUC 在 Child-Pugh B 受試者增加 26%，在 Child-Pugh C 受試者增加 114%。

年齡/性別/種族/體重

根據群體藥物動力學分析，感染 HCV 的亞洲受試者 glecaprevir 暴露量約為西方受試者的 1.5 倍。

不同年齡 [12-88 歲]、性別、種族/族裔或體重，對於 glecaprevir 或 pibrentasvir 的藥物動力學並未造成臨床上顯著的差異。

藥物交互作用研究

已將 glecaprevir/pibrentasvir 與其他可能併用的藥物，以及藥物動力學交互作用中常用的探測劑，進行藥物交互作用試驗。*[參見「藥物交互作用」(7)]*。MAVIRET 併用 CYP3A、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4 的受質時，預期不會發生顯著的交互作用。

12.4 微生物學

作用機制

Glecaprevir

Glecaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑；NS3/4A 蛋白酶會對 HCV 多蛋白進行蛋白酶切割，形成成熟的 NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B 蛋白，此為病毒複製的重要步驟。在生化實

驗中顯示，glecaprevir 能抑制 HCV 基因型 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a、6a 重組 NS3/4A 蛋白酶的蛋白酶切割活性，IC_{50} 值為 3.5 至 11.3 nM。

Pibrentasvir

Pibrentasvir 是 HCV NS5A 抑制劑；NS5A 是病毒 RNA 複製和病毒顆粒組裝的重要蛋白質。Pibrentasvir 的作用機制已透過細胞培養試驗的抗病毒活性和抗藥性分析研究 (drug resistance mapping studies) 獲得確認。

抗病毒活性

在 HCV 複製分析中，對於實驗室和臨床上分離的 1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、5a、6a 亞型病毒株，glecaprevir EC_{50} 值為 0.08-4.6 nM。對於實驗室和臨床上分離的 1a、1b、2a、2b、3a、4a、4b、4d、5a、6a、6e、6p 亞型病毒株，pibrentasvir EC_{50} 值為 0.5-4.3 pM。

併用活性

在 Glecaprevir 和 pibrentasvir 併用的評估中，顯示在 HCV 基因型 1 複製單元細胞培養分析中，並未發現對抗病毒活性產生拮抗作用。

抗藥性

細胞培養

篩選對 glecaprevir 的敏感性低的 HCV 基因型 1a、1b、2a、3a、4a、6a 複製單元，最常出現 NS3 位置 A156 或 D/Q168 的胺基酸取代。在 HCV 複製單元的定點突變中，NS3 胺基酸位置 A156 處發生的個別取代，通常會最大幅度降低對 glecaprevir 的敏感性 (> 100 倍)。依據 HCV 基因型/亞型和取代的胺基酸不同，個別取代 NS3 位置 D/Q168 對 glecaprevir 敏感性的影響也不相同，基因型 1a (D168F/Y)、3a (Q168R) 和 6a (D168A/G/H/V/Y) 降低幅度最大 (>30 倍)。NS3 Y56H 加上 D/Q168 合併取代，對 glecaprevir 敏感性的降低幅度較大。基因型 3a 發生 NS3 Q80R 取代時，對 glecaprevir 的敏感性會降低達 21 倍，而基因型 1a、1b 發生 Q80 取代時 (包括基因型 1a Q80K) 並不會降低對 glecaprevir 的敏感性。在 NS3 位置 36、43、54、55、56、155、166、170 的 HCV 蛋白酶抑制劑抗藥性相關之胺基酸取代，通常並不會降低對 glecaprevir 的敏感性。

篩選對 pibrentasvir 的敏感性低的 HCV 基因型 1a、2a 或 3a 複製單元，出現 NS5A 抑制劑抗藥性相關位置的胺基酸取代，包括在基因型 1a 複製單元的 Q30D/胺基酸缺失、Y93D/H/N 或 H58D +Y93H、基因型 2a 複製單元的 F28S + M31I 或 P29S + K30G、以及基因型 3a 複製單元的 Y93H。在 NS5A 位置第 24、28、30、31、58、92、93 的 HCV NS5A 抑制劑抗藥性相關之個別胺基酸取代，大部分並不會降低對 pibrentasvir 的敏感性。會降低對 pibrentasvir 敏感性的 NS5A 個別胺基酸取代，包括基因型 1a 複製單元的 M28G 或 Q30D (分別降低 244 倍和 94 倍)，以及基因型 1b 複製單元的 P32-胺基酸缺失 (降低 1,036 倍)。合併兩種 (含) 以上 NS5A 抑制劑抗藥性相關的個別胺基酸取代，可能更大幅度降低對 pibrentasvir 的敏感性。在基因型 3b 複製單元，相對於基因型 3a 複製單元的 pibrentasvir 活性，其 NS5A 中天然存在的多態性 K30 和 M31 使對 pibrentasvir 的敏感性降低了 24 倍。

臨床試驗

針對未曾接受治療和曾經接受 (peg)Interferon、Ribavirin 和/或 Sofosbuvir 治療之受試者 (不論是否伴隨肝硬化) 的臨床試驗

針對未曾接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑的受試者所進行的一項整合分析中，第 2、3 期查驗登記用臨床試驗中(包括 EXPEDITION-2 及 MAGELLAN-2)接受 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者進行治療期間的抗藥性分析，有 24 人發生病毒學治療失敗 (其中基因型 1 感染有 2 人，基因型 2 感染有 2 人，基因型 3 感染有 20 人)。感染 HCV 基因型 4、5 或 6 的受試者，未出現病毒學治療失敗的案例。

感染基因型 1 且發生病毒學治療失敗的 2 位受試者，皆為 1a 亞型感染。有一人在治療期間發生 NS3 A156V 的胺基酸取代及 NS5A Q30R/L31M/H58D 的胺基酸取代 (治療前已檢測出低頻率之 Q30R/L31M 胺基酸取代)；另一人則在治療期間發生 NS5A Q30R/H58D 的胺基酸取代，並且在治療前和治療後皆有 Y93N 的胺基酸取代。

感染基因型 2 且發生病毒學治療失敗的 2 位受試者，皆為 2a 亞型感染，並未觀察到治療期間發生 NS3 或 NS5A 的胺基酸取代。

感染基因型 3 且發生病毒學治療失敗的 20 位受試者中，13 人在治療期間發生 NS3 Y56H/N、Q80K/R、A156G、Q168L/R 的胺基酸取代。5 人在治療前和治療後皆具有 A166S 或 Q168R 的胺基酸取代。17 人在治療期間發生 NS5A S24F、M28G/K、A30G/K、L31F、P58T 或 Y93H 的胺基酸取代，14 人在治療前和治療後皆有 A30K (n=9) 或 Y93H (n=6) 的胺基酸取代。

針對曾經接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑和/或 NS5A 抑制劑治療之受試者 (不論是否伴隨肝硬化) 的臨床試驗

在 MAGELLAN-1 試驗中，有 11 位感染 HCV 基因型 1 (1a 型 10 人、1b 型 1 人) 且曾經接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑的受試者，在 MAVIRET 治療時 (不論是否併用 ribavirin) 發生病毒學治療失敗，針對這些資料進行治療期間抗藥性分析。73% (8/11) 在治療期間出現 NS3 V36A/M、Y56H、R155K/T、A156G/T/V、D168A/T 的胺基酸取代。90% (10 位中有 9 位，不包括治療失敗時 NS5A 資料有缺失的 1 位受試者) 在治療期間出現 NS5A M28A/G (或基因型 1b 的 L28M)、P29Q/R、Q30K/R、H58D、Y93H/N 的胺基酸取代。11 位受試者在治療前皆檢測出 NS5A 抑制劑抗藥性相關的胺基酸取代，其中 7 人在治療前皆檢測出 NS3 PI 抗藥性胺基酸取代 (曾接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療的病人，其治療前抗藥性胺基酸取代對治療反應的影響，請見「交叉抗藥性」)。

治療前之 HCV 胺基酸多型性對治療反應的影響 (未曾接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑治療的受試者)

針對未曾接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑的受試者所進行的一項整合分析，評估第 2 期和第 3 期臨床試驗中受試者的 HCV 亞型，與 MAVIRET 治療前的胺基酸多型性與治療結果之間的關聯。以次世代基因定序技術 (next-generation sequencing) (偵測閾值為 15%)，並參照特定的亞型序列，評估 NS3 抗藥性相關的胺基酸位置第 155、156、168，以及 NS5A 胺基酸位置第 24、28、30、31、58、92、93 的治療前多型性。接受 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者中，感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5、6 的受試者，偵測出治療前 NS3

多型性的比例分別為 1% (9/845)、1% (3/398)、2% (10/613)、1% (2/164)、42% (13/31)、3% (1/34)。所有基因型皆未偵測出 NS3 胺基酸位置第 156 的治療前多型性。感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5、6 的受試者，偵測出治療前 NS5A 多型性的比例分別為 27% (225/841)、80% (331/415)、22% (136/615)、50% (80/161)、13% (4/31)、54% (20/37)。

*基因型 1、2、4、5 和 6：*基因型 1、2、4、5 和 6 的治療前 HCV 多型性對治療結果沒有影響。

*基因型 3：*未曾接受治療且無肝硬化的基因型 3 感染受試者，給予 MAVIRET 治療 8 週，有 10% (18/181) 檢測出 NS5A A30K 多型性，其中 78% (14/18) 達到 SVR12。針對 A30K 多型性的影響，有有限的資料來自伴隨肝硬化的基因型 3 感染受試者 (n=3, 接受 MAVIRET 8 週治療，皆達到 SVR12)，或曾經接受治療的受試者 (n=1，接受 MAVIRET16 週治療復發)。整合第二期和第三期試驗，包括 EXPEDITION-8，所有治療前出現 NS5A Y93H 胺基酸取代的基因型 3 感染受試者 (100%, 15/15)，在接受 MAVIRET 建議療法後皆達到 SVR12。MAGELLAN-2 試驗中(移植後受試者)，2/3(67%)受試者治療前出現 NS5A Y93H 胺基酸取代的基因型 3 感染受試者，在接受 MAVIRET 建議療法後達到 SVR12。

交叉抗藥性

根據細胞培養複製子試驗及 HCV 感染受試者所觀察到的抗藥性模式，glecaprevir 與其他 HCV NS3/4A PI 之間，以及 pibrentasvir 與其他 HCV NS5A 抑制劑之間，可能產生交叉抗藥性。MAVIRET 與 sofosbuvir、(peg)interferon、ribavirin 之間，預期不會有交叉抗藥性。

在 MAGELLAN 1 臨床試驗中，針對曾經接受 NS3/4A 蛋白酶和/或 NS5A 抑制劑而治療失敗的 HCV 基因型 1 感染受試者，給予 MAVIRET 治療 12 週或 16 週。治療前的序列以次世代基因定序技術 (next-generation sequencing) (偵測閾值 15%) 分析。

在 MAGELLAN-1 臨床試驗中，23 位曾經接受 NS3/4A PI 治療/未曾接受 NS5A 抑制劑治療的受試者，給予 MAVIRET 治療 12 週 (排除 2 位非病毒學治療失敗受試者)，其中 2 人在治療前分別檢測出 NS3 R155K 或 D168E/V 胺基酸取代；23 位受試者全部達到 SVR12。

曾經接受 NS5A 抑制劑治療/未曾接受 PI 治療的受試者，給予 MAVIRET 治療 16 週，在可取得資料的受試者中，73% (11/15) 檢測出治療前 NS5A 抗藥性相關的胺基酸取代 [R30Q (n=1)、Y93H/N (n=5)、M28A+Q30R (n=1)、Q30H+Y93H (n=1)、Q30R+L31M (n=2)、L31M+H58P (n=1)]，其中 91% (10/11) 達到 SVR12。未達到 SVR12 的一位受試者為基因型 1a 型感染，在治療中發生病毒學治療失敗，且治療前檢測出 NS5A Q30R 及 L31M 的胺基酸取代。

抗藥性相關胺基酸取代的持續性

關於 glecaprevir 和 pibrentasvir 抗藥性相關胺基酸取代的持續性，目前仍缺乏資料。曾經接受其他 NS5A 抑制劑治療的病人，觀察到 NS5A 抗藥性相關的胺基酸取代持續超過 1 年。接受其他 NS3/4A PI 治療的病人，在治療後第 24 週和第 48 週，觀察到有些人的 NS3 抗藥性相關的胺基酸取代的病毒量減少。glecaprevir 或 pibrentasvir 抗藥性相關的胺基酸取代，長期而言在臨床上對病毒的存在或持續有何影響，目前尚不明確。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、損害生育能力

致癌性及致突變性

glecaprevir 和 pibrentasvir 在一系列體外或體內試驗分析中 (包含細菌致突變性分析、人類周邊血液淋巴球的染色體畸變分析、齧齒類動物體內的微核分析等)，皆顯示不具基因毒性。

目前尚未針對 glecaprevir 和 pibrentasvir 進行過致癌性試驗。

損害生育能力

Glecaprevir 和 pibrentasvir 直到最高測試劑量，都沒有觀察到對交配、雌性或雄性齧齒類的生育能力，或早期胚胎發育造成影響。Glecaprevir 和 pibrentasvir 的全身暴露量 (AUC) 分別高出人體在建議劑量下所達到之暴露量的 63 倍及 102 倍。

14 臨床試驗

14.1 臨床試驗概述

表 10 依治療史及肝硬化狀態列出的各項臨床試驗，證實 MAVIRET 對 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染和伴隨代償性肝臟疾病 (包括 Child-Pugh A 肝硬化)的受試者具有療效。

表 10：以 MAVIRET 治療 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染和伴隨代償性肝臟疾病的成人臨床試驗

基因型 (GT)	臨床試驗	療程時間*
無肝硬化的 TN、PRS-TE 受試者		
GT1**	ENDURANCE-1	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=351) 或 12 週 (n=352)
GT2	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=197)
GT3	ENDURANCE-3	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=157) 或 12 週 (n=233) 以 sofosbuvir + daclatasvir 治療 12 週 (n=115)
	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 16 週 (僅 PRS-TE 組) (n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=76, GT4; n=26, GT5; n=19, GT6)
	ENDURANCE-5,6	以 MAVIRET 治療 8 週（n=75）
	SURVEYOR-1	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=20, GT4; n=1, GT5; n=11, GT6)
	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=46, GT4; n=2, GT5; n=10 GT6)

GT1-6	VOYAGE-1***	以 MAVIRET 治療 8 週 (GT1,2,4,5,6 及 GT3 TN)(n=356)或 16 週(僅 GT3 PRS-TE 組)(n=6)
伴隨代償性肝硬化的 TN、PRS-TE 受試者		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=146)
GT3	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 12 週 (僅 TN 組) (n=40) 或 16 週 (僅 PRS-TE 組) (n=47)
GT1-6	EXPEDITION-8	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=343) (僅 TN 組)
GT5,6	ENDURANCE-5,6	以 MAVIRET 治療 12 週（n=9）
GT1-6	VOYAGE-2***	以 MAVIRET 治療 12 週 (GT1,2,4,5,6 及 GT3 TN) (n=157)或 16 週(僅 GT3 PRS-TE 組)(n=3)
CKD 第 4、5 期，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的受試者		
GT1-6	EXPEDITION-4	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=104)
曾經接受 NS5A 抑制劑或 PI 治療，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的受試者		
GT1	MAGELLAN-1	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=25) 或 16 週 (n=17)
HCV/HIV-1 共同感染，未有肝硬化或患有代償性肝臟疾病		
GT1, 2, 3, 4, 6	EXPEDITION-2	以 MAVIRET 治療 8 週(n=137)或 12 週(n=16)
肝或腎移植無伴隨肝硬化者		
GT1, 2, 3, 4, 6	MAGELLAN-2	以 MAVIRET 治療 12 週(n=100)
青少年受試者(12 歲(含)以上小於 18 歲者)		
GT1-6	DORA(Part 1)	以 MAVIRET 治療 8 週(n=44)或 16 週(n=3)

TN = 未曾接受治療；PI = 蛋白酶抑制劑；CKD = 慢性腎臟疾病
PRS = 定義為曾經接受含(peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 等療程的治療，但未曾接受 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療。
* 本表中某些試驗組別的療程時間，並未考量不同基因型、先前治療史、是否伴隨肝硬化等條件的建議劑量。12 歲(含)以上病人的建議劑量 *[參見「用法用量」(2.2)]*。
** ENDURANCE-1 包含 33 位 HIV-1 共同感染受試者。
***VOYAGE-1 與 VOYAGE-2 為亞洲區試驗

臨床試驗中的血清 HCV RNA，係採用 Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 檢測 (第 2.0 版)，最低定量濃度 (LLOQ) 為 15 IU/mL (除了 SURVEYOR-1 和 SURVEYOR-2 是採用 Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) 檢測第 2.0 版，LLOQ 為 25 IU/mL)。所有臨床試驗的主要評估指標皆為持續病毒反應 (SVR12)，定義為治療結束後第 12 週的 HCV RNA < LLOQ。復發定義為受試者完成治療且達到 end-of-treatment response 後，HCV RNA 再度 ≥ LLOQ。缺少 HCV RNA 資料的受試者，例如因不良事件停藥、退出試驗、失聯無法追蹤等，皆計入未達到 SVR12。

臨床試驗中，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 [Child-Pugh A])，未曾接受治療或曾經接受 (peg)Interferon、Ribavirin 和/或 Sofosbuvir (PRS) 治療之成人的人口特性及治療前特性

在 2,152 位無肝硬化或伴隨代償性肝硬化，未曾接受治療或曾經接受含 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 併用療法的受試者當中 (EXPEDITION-4 和 MAGELLAN-1 試驗除外)，受試者年齡中位數為 54 歲 (範圍 19 至 88 歲)；其中 73% 未曾接受治療，27% 曾經接受 PRS 治療；39% 為 HCV 基因型 1；21% 為 HCV 基因型 2；29% 為 HCV 基因型 3；7% 為 HCV 基因型 4；4% 為 HCV 基因型 5-6；13% 年齡 ≥65 歲；54% 為男性；5% 為黑人；12% 有肝硬化；20% 的身體質量指數為 30 kg/m^2 以上；治療前的 HCV RNA 濃度中位數為 6.2 log_{10} IU/mL。

14.2 無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染的成人

在四項臨床試驗中，針對無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 併用療法的慢性 HCV 基因型 1、2、4、5、6 感染受試者，評估以 MAVIRET 治療 8 週或 12 週的療效，四項臨床試驗如下：ENDURANCE-1、ENDURANCE-4、SURVEYOR-1 (第 2 部分) 及 SURVEYOR-2 (第 2、4 部分)。

ENDURANCE-1 是一項隨機分配 (1:1)、開放性的多國試驗，針對基因型 1 感染且無肝硬化、不論有無 HIV-1 共同感染的受試者 (共同感染 n=33)，比較給予 MAVIRET 治療 8 週和 12 週的療效。表 11 為基因型 1 感染受試者以 MAVIRET 治療 8 週組的 SVR12。對於無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療的基因型 1 感染受試者，兩組的療效數據相近，因此建議使用 MAVIRET 治療 8 週，而非 12 週 *[參見「用法用量」(2.2)]*。

表 11：ENDURANCE-1：無肝硬化且未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1 感染受試者的療效

	MAVIRET 治療 8 週 (N=351)
SVR12	99% (348/351)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果	
治療中 VF	<1% (1/351)
復發	0/349
其他*	<1% (2/351)
VF = 病毒學治療失敗 * 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。	

來自於開放性試驗 SURVEYOR-2 (第 2、4 部分)、ENDURANCE-4 及 SURVEYOR-1 (第 2 部分) 的 SVR12 資料，依基因型適當分類，如表 12 所示。

表 12：SURVEYOR-2 (第 2、4 部分)、ENDURANCE-4 及 SURVEYOR-1 (第 2 部分)：無肝硬化且未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 2、4、5 或 6 感染成人的療效

	SURVEYOR-2 MAVIRET 8 週	**ENDURANCE-4 及 SURVEYOR-1 MAVIRET**

					12 週	
	GT2 N=197	**GT4 N=46**	**GT5 N=2**	**GT6 N=10**	**GT5 N=27**	**GT6 N=30**
SVR 12	98% (193/197)	93% (43/46)	100% (2/2)	100% (10/10)	100% (27/27)	100% (30/30)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果						
治療中 VF	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
復發	1% (2/195)	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29
其他*	1% (2/197)	7% (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30
GT = 基因型；VF = 病毒學治療失敗 * 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。						

14.3 伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療之 HCV 基因型 1-6 感染成人或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染的成人

在單組、開放性試驗中，共納入 146 位受試者，評估伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A)，未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 併用療法的慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、4、5 或 6 感染受試者，給予 MAVIRET 治療 12 週的療效（EXPEDITION-1）。在單組、開放性試驗中，共納入未曾接受治療 343 位受試者並伴隨代償性肝硬化的慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染受試者，給予 MAVIRET 8 週的治療(EXPEDITION-8)。

表 13：EXPEDITION-8：伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療之 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染成人的療效

	MAVIRET 治療 8 週 (N=343)						
	總計 (所有 GT) (N=343)	**GT1 (N=231)**	**GT2 (N=26)**	**GT3 (N=63)**	**GT4 (N=13)**	**GT5 (N=1)**	**GT6 (N=9)**
SVR12	98% (335/343)	98% (226/231)	100% (26/26)	95% (60/63)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果							
治療中 VF	0/343	0/231	0/26	0/63	0/13	0/1	0/9
復發	<1%(1/336)	0/225	0/26	2%(1/62)	0/13	0/1	0/9
其他*	2% (7/343)	2% (5/231)	0/26	3%(2/63)	0/13	0/1	0/9
GT = 基因型；VF = 病毒學治療失敗 *包含因失去追蹤或退出而終止之受試者							

MAVIRET 對於在未曾接受治療並伴隨代償性肝硬化的慢性 C 型肝炎病毒基因型 3 感染受試者的療效亦在 EXPEDITION-8 中被研究(表 13)。對於代償性肝硬化且未曾接受治療的基因型 3 感染受試者，SVR12 比例為 95%(60/63)。1 名受試者復發(relapse) *[參見 14.3]*

表 14：EXPEDITION-1：伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染成人的療效

	MAVIRET 治療 12 週 (N=146)					
	總計 (所有 GT) (N=146)	**GT1 (N=90)**	**GT2 (N=31)**	**GT4 (N=16)**	**GT5 (N=2)**	**GT6 (N=7)**
SVR12	99% (145/146)	99% (89/90)	100% (31/31)	100% (16/16)	100% (2/2)	100% (7/7)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果						
治療中 VF	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
復發	<1% (1/144)	1% (1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7
GT = 基因型；VF = 病毒學治療失敗						

在基因型 5 或 6 感染的受試者中之試驗

ENDURANCE-5,6 為 84 個 HCV 基因型 5(N=23)或基因型 6(N=61)感染受試者之未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之開放性試驗。對於無肝硬化受試者，給予 Maviret 8 週治療；對於伴隨代償性肝硬化受試者，給予 Maviret 12 週治療。

在 84 位受試者中，受試者年齡中位數為 59 歲 (範圍 24 至 79 歲)；27% 為 HCV 基因型 5；73% 為 HCV 基因型 6；54%為女性；30% 為白人；68%為亞洲人；90%未曾接受過治療；11% 有代償性肝硬化。

受試者整體 SVR12 比例為 97.6%(82/84)。基因型 5 感染受試者之 SVR12 比例為 95.7%(22/23)，基因型 6 感染受試者之 SVR 比例為 98.4(60/61)。一名未曾接受治療之基因型 5 感染且無肝硬化之受試者復發(relapse)，一名未曾接受治療之基因型 6 感染伴隨代償性肝硬化之受試者出現治療中病毒學治療失敗。

14.4 無肝硬化或伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 3 感染的成人

在 ENDURANCE-3 及 SURVEYOR-2 (第 3 部分) 試驗中，針對無肝硬化或伴隨代償性肝硬化，未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 併用療法的慢性 HCV 基因型 3 感染受試者，評估 MAVIRET 的療效。基因型 3 感染受試者亦包括於其他的試驗，例如兩個亞洲區試驗，VOYAGE-1 與 VOYAGE-2。

ENDURANCE-3 是一項部分隨機分配、開放性、活性對照試驗，針對未曾接受治療的受試者，按 2:1 比例隨機分配至接受 MAVIRET 治療 12 週，或接受 sofosbuvir 併用 daclatasvir 治療 12 週；後來試驗中又納入第三個組別 (非隨機分配)，以 MAVIRET 治療 8 週。SVR12 資

料彙整於表 15，對於無肝硬化且未曾接受治療的基因型 3 感染受試者，兩組的療效數據相近，因此建議使用 MAVIRET 治療 8 週，而非 12 週*[參見「用法用量」(2.2)]*。

表 15：ENDURANCE-3：未曾接受治療且無肝硬化之 HCV 基因型 3 感染受試者的療效

	MAVIRET[1] 治療 8 週 (N=157)	**MAVIRET 治療 12 週* (N=233)**	**DCV+SOF 治療 12 週 (N=115)**
SVR12	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)*	96.5% (111/115)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果			
治療中 VF	1% (1/157)	<1% (1/233)	0/115
復發	3% (5/150)	1% (3/222)	1% (1/114)
其他[2]	1% (2/157)	3% (7/233)	3% (3/115)
VF = 病毒學治療失敗 [1] MAVIRET 治療 8 週組為非隨機分配治療組。 [2] 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。 * 呈現 MAVIRET 治療 12 週的資料，以反映最初的隨機分配試驗設計。隨機分配的 MAVIRET 12 週治療組和 DCV+SOF 12 週治療組，組間的治療差異為 -1.2% (-5.6，3.1；95% 信賴區間)。			

SURVEYOR-2 第 3 部分是一項開放性試驗，針對無肝硬化且曾經接受 PRS 治療的基因型 3 感染受試者隨機分配接受 12 週或 16 週治療；此外，試驗中另有兩個組別，專門針對伴隨代償性肝硬化的基因型 3 感染受試者，評估以 MAVIRET 治療 12 週 (未曾接受治療的受試者) 和 16 週 (曾經接受 PRS 治療的受試者) 的療效。在曾經接受 PRS 治療的 MAVIRET 16 週治療組受試者中，有 49% (34/69) 的受試者曾在含 sofosbuvir 的治療下治療失敗。

表 16：SURVEYOR-2 第 3 部分：無肝硬化或伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 3 感染成人的療效

	未曾接受治療 伴隨代償性肝硬化	**曾經接受 PRS 治療 無肝硬化或伴隨代償性肝硬化**
	MAVIRET 治療 12 週 (N=40)	**MAVIRET 治療 16 週 (N=69)**
SVR12	98% (39/40)	96% (66/69)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果		
治療中 VF	0/40	1% (1/69)
復發	0/39	3% (2/68)
其他*	3% (1/40)	0/69
SVR12 (以是否伴隨肝硬化分類)		
無肝硬化	NA	95% (21/22)
伴隨代償性肝硬化	98% (39/40)	96% (45/47)

VF = 病毒學治療失敗
* 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。

基因型 3b 感染受試者

基因型 3b 是一群相對較小的族群，為中國和南亞與東南亞少數幾個國家 HCV 感染病人的亞型，很少出現在此區域之外。VOYAGE-1 與 VOYAGE-2 在中國、新加坡和南韓，針對基因型 1-6，未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療無肝硬化(VOYAGE-1)或伴隨代償性肝硬化(VOYAGE-2)受試者進行試驗。所有無肝硬化或伴隨代償性肝硬化受試者分別接受 8 週或 12 週 Maviret 治療，曾經接受 PRS 治療基因型 3 受試者則接受 Maviret 16 週治療。整體 SVR12 比例在 VOYAGE-1 與 VOYAGE-2 分別為 97.2%(352/362)與 99.4(159/160)。

在沒有肝硬化的 GT3b 受試者中，SVR12 比例與沒有肝硬化 GT3a 受試者相比(92.9%(13/14))，觀察到數值上較低的 SVR12 比例 58.3%(7/12)[未曾接受治療之受試者為 62.5%(5/8)，曾經接受 PRS 治療受試者為 50%(2/4)]。3 名未曾接受治療之基因型 3b 受試者復發(relapse)，2 名曾經接受 PRS 治療受試者出現治療中病毒學治療失敗。在代償性肝硬化受試者中，基因型 3b 感染之 SVR12 比例為 87.5%(7/8)[未曾接受治療之受試者為 85.7%(6/7)，曾經接受 PRS 治療受試者為 100%(1/1)]而基因型 3a 感染之 SVR12 比例為 100%(6/6)。1 名未曾接受治療之基因型 3b 受試者復發(relapse)。

14.5 未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療且罹患 CKD 第 4、5 期及慢性 HCV 感染，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的成人

EXPEDITION-4 是一項單組、多中心、開放性試驗，針對伴隨重度腎功能不全 (CKD 第 4、5 期) 及代償性肝硬化 (不論是否伴隨 Child-Pugh A 肝硬化) 的受試者，評估安全性及療效。總計納入 104 位受試者，其中 82% 接受血液透析，感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 的病人分別佔 53%、15%、11%、19%、1%、1%；整體而言，19% 的受試者伴隨代償性肝硬化，81% 的受試者無肝硬化；58% 的受試者未曾接受治療，42% 曾經接受 PRS 治療。整體 SVR12 比例為 98%，並未出現病毒學治療失敗案例。是否伴隨腎功能不全，並不影響療效；試驗期間不需要調整劑量。

14.6 無肝硬化或伴隨代償性肝硬化，曾經接受 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療的成人

MAGELLAN-1 是一項隨機分配、多部分的開放性試驗，研究 141 位感染基因型 1 或 4 且曾經接受含 NS5A 抑制劑和/或 NS3/4A PI 治療但治療失敗的受試者。第 1 部分 (n=50) 是隨機分配試驗，使用 glecaprevir 200 mg/pibrentasvir 80 mg，以及 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg (併用或未併用 ribavirin) 進行 12 週治療 (分析資料僅納入 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg，未併用 ribavirin)。第 2 部分 (n=91) 納入基因型 1 或 4 感染且無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的受試者，隨機分配接受 MAVIRET 治療 12 週或 16 週。

第 1 部分和第 2 部分接受治療的 42 位基因型 1 感染的受試者，過去只曾經接受 NS5A 抑制劑 (以 MAVIRET 治療 16 週)，或只曾經接受 NS3/4A PI 治療 (以 MAVIRET 治療 12 週)，年齡中位數為 58 歲 (範圍 34 至 70 歲)；40% 的受試者只曾經接受 NS5A 治療，另外 60% 只

曾經接受 PI 治療；24% 有肝硬化；19% 年齡 ≥65 歲，69% 為男性；26% 為黑人；43% 的身體質量指數 ≥ 30 kg/m^2；67% 的治療前 HCV RNA 濃度為 1,000,000 IU/mL 以上；79% 感染亞型 1a 型，17% 感染亞型 1b 型，5% 為 1a/1b 以外的其他基因型。

由於病毒學治療失敗率及治療期間的抗藥性皆較高，試驗結果並不支持使用 MAVIRET 治療曾經接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑兩種治療的 HCV 基因型 1 感染病人。

表 17：MAGELLAN-1：無肝硬化或伴隨代償性肝硬化且曾經接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療之 HCV 基因型 1 感染成人的療效

	曾經接受 PI 治療 [1] (未曾接受 NS5A 抑制劑)	**曾經接受 NS5A 抑制劑 [2] (未曾接受 PI 治療)**
	MAVIRET 12 週 (N=25)	**MAVIRET 16 週 (N=17)**
SVR12	92% (23/25)	94% (16/17)
未達到 SVR 之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/25	6% (1/17)
復發	0/25	0/16
其他 [3]	8% (2/25)	0/17

PI = 蛋白酶抑制劑
[1] 包括曾經接受含 NS3/4A PI 療法 (simeprevir/sofosbuvir 或 simeprevir、boceprevir 或 telaprevir/(peg)interferon/ribavirin) 且未曾接受過 NS5A 抑制劑的受試者。
[2] 包括曾經接受含 NS5A 抑制劑療法 (ledipasvir/sofosbuvir 或 daclatasvir/(peg) interferon/ribavirin)，且未曾接受過 NS3/4A PI 治療的受試者。
[3] 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。

14.7 未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV/HIV-1 共同感染而未有肝硬化或患有代償性肝臟疾病者

EXPEDITION-2 為一針對 153 個 HIV-1 伴隨 HCV 共同感染受試者之開放性試驗。未有肝硬化之受試者接受 MAVIRET 8 週治療，患有代償性肝臟疾病者接受 MAVIRET 12 週治療。試驗受試者包括未曾接受治療或曾經接受(peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 併用療法病人，其中基因型 3 病人全都為未曾接受治療者。

在 153 位受試者中，平均年齡為 45 歲(範圍:23~74 歲)；63% 為 HCV 基因型 1；7% 為 HCV 基因型 2；17% 為 HCV 基因型 3；11% 為 HCV 基因型 4；2% 為 HCV 基因型 6；11% 有肝硬化；84% 為男性；16% 為黑人。

EXPEDITION-2 中，HIV-1 伴隨 HCV 共同感染受試者 SVR12 比例為 98%(150/153)。

其中一位受試者出現治療中病毒學治療失敗。並無受試者復發(relapse)。

14.8 未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之肝腎移植而未有肝硬化疾病者

MAGELLAN-2 為一個單組、開放性試驗，針對 100 個肝/腎移植後之 HCV 基因型 1，2，3，4 或 6 感染未伴隨肝硬化病人給予 MAVIRET 12 週療程。試驗受試者包括未曾接受治療或曾經接受(peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 併用療法病人，其中基因型 3 病人全都為未曾接受治療者。

在 100 位受試者中，平均年齡為 60 歲(範圍:39~78 歲)；57% 為 HCV 基因型 1；13% 為 HCV 基因型 2；24% 為 HCV 基因型 3；4% 為 HCV 基因型 4；2% 為 HCV 基因型 6；75% 為男性；8% 為黑人；80%為肝移植病人；20%為腎移植病人。可併用之免疫抑制劑為 cyclosporine ≦100mg，tacrolimus，sirolimus，everolimus，azathioprine， mycophenolic acid，prednisone 及 prednisolone.

移植後受試者整體 SVR12 比例為 98%(98/100)。其中一名受試者復發(relapse)。並未出現治療中病毒學治療失敗案例。

14.9 青少年(12 歲(含)以上小於 18 歲者)

DORA(Part 1)為一個評估使用 MAVIRET8 週，12 週或 16 週於 12 歲(含)以上小於 18 歲青少年安全性與療效的開放性試驗。

DORA(Part 1)試驗共收納 47 位受試者。年齡中位數為 14 歲(範圍:12~17 歲)；79% 為 HCV 基因型 1；6% 為 HCV 基因型 2；9% 為 HCV 基因型 3；6% 為 HCV 基因型 4；55% 為女性；11% 為黑人；77%未曾接受過治療；23% 曾經接受干擾素治療；4%為 HIV 共同感染者；無肝硬化者；平均體重為 59 公斤(範圍:32~109 公斤)。

受試者整體 SVR12 比例為 100%(47/47)。並未出現病毒學治療失敗案例。

16 供應方式/儲存及處理

MAVIRET 錠劑為橢圓形雙凸的粉紅色膜衣錠，大小為 18.8 mm x 10.0 mm，其中一面刻有「NXT」字樣。

儲存於 30°C (86°F) 以下。

17 病人諮詢資訊

建議病人詳閱核准的仿單 (病人須知)。

HCV 及 HBV 共同感染的病人有 B 型肝炎病毒再活化的風險

應告知病人，在 HCV 感染的治療期間或治療後，若有 HBV 共同感染，會有 HBV 再活化的風險。提醒病人，若有 B 型肝炎感染病史，應告知醫護人員 *[參見「特殊警語及使用注意事項」(5.1)]*。

藥物交互作用

應告知病人，MAVIRET 可能與部分藥物產生交互作用，因此，病人應向醫護人員告知所使用的任何處方藥、非處方藥或中草藥 *[參見「禁忌症」(4)、「特殊警語及使用注意事項」(5.3) 及「藥物交互作用」(7)]*。

用法

應告知病人，MAVIRET 的建議劑量為每日一次，隨餐服用三顆錠劑。應向病人強調，不要忘記或漏服 MAVIRET，並應遵從醫囑完成全部療程 *[參見「用法用量」(2.2)]*。

如果漏服某次劑量，而且：

- 如果在預定服藥時間，漏服 MAVIRET 且未超過 18 小時，應指示病人儘快隨餐服用錯過的劑量，並依據一般服藥時間服用下次劑量。
- 如果漏服 MAVIRET 已經超過 18 小時，應指示病人不要服用漏服的劑量，直接依據一般用藥時間服用下次劑量。

病人須知
艾百樂膜衣錠 100 毫克/40 毫克(Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg)

MAVIRET™ (MAV-ih-reht)
(glecaprevir 和 pibrentasvir)

關於 MAVIRET，我需要知道哪些最重要的資訊？
MAVIRET 可能造成嚴重的副作用，包括：
B 型肝炎病毒再活化。在開始 MAVIRET 治療之前，醫護人員會為您抽血檢查有沒有 B 型肝炎病毒感染。如果您曾經感染 B 型肝炎病毒，在接受 MAVIRET 治療 C 型肝炎病毒期間或完成治療後，B 型肝炎病毒有可能再度活化。B 型肝炎病毒再度活化 (稱為再活化) 可能導致嚴重的肝臟問題，包括肝衰竭甚至死亡。如果您有 B 型肝炎病毒再活化的風險，醫護人員在您接受 MAVIRET 治療期間或完成治療後，會進行監測。

關於副作用，詳細資訊請參見「MAVIRET 可能有哪些副作用？」一節。
MAVIRET 是什麼？

- MAVIRET 是一種處方藥物，適用於治療慢性 (長期) C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染的 12 歲(含)以上病人。

MAVIRET 含有兩種藥物：glecaprevir 和 pibrentasvir。

目前尚不清楚未滿 12 歲的兒童服用 MAVIRET 是否安全且具有療效。

如果您有下列情況，請勿服用 MAVIRET：

- 有特定肝臟方面的問題
- 同時服用以下任何藥物：
  - atazanavir
  - rifampin

在服用 MAVIRET 之前，請告訴醫護人員您的所有健康狀況，包括您是否：

- 曾經感染 B 型肝炎病毒
- 有 C 型肝炎以外的肝臟疾病

- 有 HIV-1 感染
- 有肝腎移植的病史
- 有糖尿病。也建議您告知糖尿病照護醫師您正在服用 MAVIRET。
- 已經懷孕或計畫懷孕；目前尚不清楚 MAVIRET 是否會傷害未出生的胎兒。
- 目前在哺乳或計畫哺乳；目前尚不清楚 MAVIRET 是否會排入母乳，如果您接受 MAVIRET 治療，請與醫護人員討論最好的餵奶方法。

請告訴醫護人員您使用的所有藥物，包括處方藥、成藥、維生素、中草藥等。MAVIRET 和其他某些藥物，可能會互相影響藥效，造成您體內的 MAVIRET 或其他藥物的劑量過多或不足，進而影響 MAVIRET 或其他藥物的效用，或是引發副作用。

請列一張您的藥物清單，提供給醫護人員和藥師。

- 您可以諮詢醫護人員或藥師，取得與 MAVIRET 產生交互作用的藥物清單。
- **在開始服用新的藥物之前，務必要告訴醫護人員**，醫護人員會告訴您使用 MAVIRET 併用其他藥物是否安全。

我應該如何服用 MAVIRET？

- 請確實依照醫護人員的指示服用 MAVIRET，除非醫護人員明確告知，切勿自行更改劑量。
- 尚未與醫護人員討論之前，不可停用 MAVIRET。
- 每天一次，服用 3 錠 MAVIRET。
- MAVIRET 應隨餐服用。
- 在治療期間，請注意不可忘記或漏服 MAVIRET。
- 如果忘記服用某次 MAVIRET 劑量，並且：
  - 如果在預定服藥時間，漏服 MAVIRET 且未超過 18 小時，請儘快隨餐服用錯過的劑量，並依據一般服藥時間服用下次劑量。
  - 如果漏服 MAVIRET 已經超過 18 小時，請不要服用漏服的劑量，直接依據一般用藥時間服用下次劑量。

如果您服用過量的 MAVIRET，請立即聯絡醫護人員，或是立即到鄰近醫院的急診室就醫。

MAVIRET 可能有哪些副作用？

MAVIRET 可能造成嚴重的副作用，包括：

- **B 型肝炎病毒再活化**。參見「關於 MAVIRET，我需要知道哪些最重要的資訊？」
- **使用 MAVIRET 之前曾經罹患或患有顯著肝臟疾病病人：有肝功能惡化、肝衰竭和死亡的罕見風險。**醫護人員在您使用 MAVIRET 期間會檢查您是否有肝臟問題惡化的相關症狀。請立刻告訴醫護人員如果您出現下列症狀：
  - 噁心
  - 疲勞
  - 皮膚或眼白部分發黃
  - 較平常更容易流血或瘀血
  - 困惑
  - 血便或黑便
  - 失去食慾
  - 腹瀉
  - 深色或褐色(茶色)尿液
  - 右上腹脹痛
  - 嗜睡
  - 吐血
  - 頭昏眼花

MAVIRET 最常見的副作用是頭痛和疲倦。

以上並未列出 MAVIRET 所有可能的副作用。

關於副作用的治療建議，請諮詢醫師。

MAVIRET 應該如何儲存？

- MAVIRET 要儲存於 30°C (86°F) 以下。
- 要服用 MAVIRET 的時候，才將藥物從包裝中取出。

MAVIRET 及所有的藥物請妥善收存，避免兒童拿取。

安全有效使用 MAVIRET 的一般資訊

雖然有時候可能基於「病人須知」沒有列出的其他用途，而開立處方藥物，但是請勿將 MAVIRET 用於處方上沒有明列的病症。即使其他人的症狀與您相同，也不可將 MAVIRET 給他人使用，以免對他人造成傷害。您可洽詢醫護人員或藥師，了解專為醫護人員所撰寫的 MAVIRET 相關資訊。

MAVIRET 含有什麼成分？

活性成分：glecaprevir 和 pibrentasvir

非活性成分：colloidal silicon dioxide、copovidone (type K 28)、croscarmellose sodium、hypromellose 2910、iron oxide red、lactose monohydrate、polyethylene glycol 3350、propylene glycol monocaprylate (type II)、sodium stearyl fumarate、titanium dioxide、vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate。錠劑不含麩質。

製造廠: Fournier Laboratories Ireland Limited

製造廠地址: Anngrove, Carrigtwohill Co. Cork, Ireland

分包裝廠: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

分包裝廠地址: Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany

藥商: 瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司

地址: 台北市民生東路三段 49 號及 51 號 15 樓

電話: (02) 25039818

譯自 CCDS 05151219/USPI (Sep 2019)
Ver. 2020 Jul

沃士維®膜衣錠

VOSEVI® Film-Coated Tablets (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)

衛部藥輸字第 027915 號

本品須由醫師處方使用

警語：合併感染HCV及HBV的病人發生B型肝炎病毒再活化的風險
所有病人在開始 VOSEVI 治療前都應檢驗是否目前感染或曾經感染 B 型肝炎病毒（HBV）。有報告指出，未接受 HBV 抗病毒治療的 HCV/HBV 合併感染病人在接受 HCV 直接作用性抗病毒劑（DAA）治療期間或治療完成後，發生 HBV 再活化，部分病人因而造成猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。HCV/HBV 合併感染之病人在 HCV 治療期間及治療完成後應追蹤其是否發生肝炎發作或 HBV 再活化，並依據臨床狀況對病人做適當地 HBV 感染治療*[參見警語及注意事項(5.1)]*。

1 適應症

未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）的成人慢性 C 型肝炎病毒（HCV）感染症，並且符合以下任一條件：

- 基因型 1、2、3、4、5 或 6，且曾經接受含 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。
- 基因型 1a 或 3，且曾經接受含 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。

說明: 對於基因型1b、2、4、5或6，且曾經接受含sofosbuvir但無NS5A抑制劑之HCV療程的成人病人，VOSEVI的效益並未顯示優於sofosbuvir/velpatasvir。*[參見 建議劑量(2.2)、臨床試驗(14)]*

2 劑量與用法

2.1 開始治療前的檢驗

所有病人在開始以VOSEVI治療HCV之前，都應檢驗B型肝炎表面抗原（HBsAg）及B型肝炎核心抗體（anti-HBc），以確認是否已經感染或曾經感染HBV*[參見警語及注意事項(5.1)]*。

2.2 建議劑量

VOSEVI的建議劑量為每日一次隨食物口服一錠*[參見臨床藥理學(12.3)]*。每顆VOSEVI錠劑含400 毫克sofosbuvir、100 毫克velpatasvir及100 毫克voxilaprevir。VOSEVI對各病人族群的建議療程列於表1。

表1: 對未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A級）成人的建議療程

基因型	病人曾經接受的HCV療程包含：	VOSEVI療程
1、2、3、4、5或6	一種NS5A抑制劑[a]	12週
1a或3	Sofosbuvir但無NS5A抑制劑[b]	12週

a. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的NS5A抑制劑包括daclatasvir、elbasvir、ledipasvir、ombitasvir、或velpatasvir。

b. 在臨床試驗中，受試者曾經接受sofosbuvir或sofosbuvir合併以下藥品的治療：peginterferon alfa/ribavirin、ribavirin、 HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑（boceprevir、simeprevir或telaprevir）。

2.3 腎功能不全

對任何程度腎功能不全（包括接受透析治療）的病人，並不須調整 VOSEVI 的劑量*[參見特殊族群(8.6)、臨床藥理學(12.3)]*。

2.4 中或重度肝功能不全

VOSEVI 不建議使用於中或重度肝功能不全（Child-Pugh B 級或 C 級）的病人，因為 voxilaprevir 於這些病人的暴露量會升高*[參見警語及注意事項(5.2)、特殊族群(8.7)、臨床藥理學(12.3)]*。

3 劑型與含量

每顆 VOSEVI 錠劑含 400 毫克 sofosbuvir、100 毫克 velpatasvir 及 100 毫克 voxilaprevir。錠劑為米色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有"3"字樣。

4 禁忌

VOSEVI 禁止與 rifampin 併用*[參見藥品交互作用(7.3)、臨床藥理學(12.3)]*。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染 HCV 及 HBV 的病人發生 B 型肝炎病毒再活化的風險

有報告指出，未接受 HBV 抗病毒治療的 HCV/HBV 合併感染病人，在接受 HCV 直接作用性抗病毒劑（DAA）治療期間或治療完成後，發生 HBV 再活化，部分病人因而造成猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。在 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性的病人中，以及血清檢驗顯示 HBV 感染已緩解的病人〔也就是 HBsAg 陰性且 B 型肝炎核心抗體（anti-HBc）陽性〕中，都曾有病例報告。亦曾有報告指出，接受某些免疫抑制劑或化學治療劑的病人發生 HBV 再活化，這些病人在接受 HCV 直接作用性抗病毒劑治療時，HBV 再活化的風險可能會升高。

HBV再活化的特徵是HBV複製突然增加，以血中HBV DNA含量急遽升高來表現。原本HBV感染已緩解的病人可能再驗出HBsAg。HBV複製的再活化可能伴隨著肝炎，也就是轉胺酶濃度上升，嚴重者可能還會發生膽紅素濃度上升、肝衰竭及死亡。

所有病人在開始以 VOSEVI 治療 HCV 之前，都應檢驗 HBsAg 及 anti-HBc，以確認是否目前感染或曾經感染 HBV。對於血清學證據顯示有 HBV 感染的病人，在以 VOSEVI 治療 HCV

期間及治療完成後的追蹤期間，都應監測是否出現肝炎發作或 HBV 再活化的臨床徵兆及實驗室徵兆。依據臨床狀況對病人做適當地 HBV 感染治療。

5.2 晚期肝病病人發生肝臟失代償/衰竭的風險

藥品上市後，曾經有接受含HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑之療程（包括VOSEVI）的病人發生肝臟失代償/衰竭的案例通報，其中包括死亡案例。這些通報案例的病人於基礎期即有肝硬化、併有或未併有中或重度肝功能不全（Child-Pugh B級或C級）。由於這些事件來自於人數未知的族群中的自發性通報，因此通常無法正確地估算發生率，或與藥品建立因果關係。

已知voxilaprevir於東亞族群的暴露量會升高。對於併有代償性肝硬化（Child-Pugh A級）或有晚期肝病徵兆（例如：肝門靜脈高壓）的病人，應謹慎使用VOSEVI，並依據臨床狀況進行肝功能檢驗，密切監測是否出現肝臟失代償的徵象及症狀，例如：黃疸、腹水、肝腦病變及食道靜脈曲張出血。出現肝臟失代償/衰竭徵兆的病人應停用VOSEVI。

VOSEVI 不建議使用於中或重度肝功能不全（Child-Pugh B 級或 C 級）或有肝臟失代償病史的病人*[參見劑量與用法(2.4)、不良反應(6.2)、特殊族群(8.7)、臨床藥理學(12.3)]*。

5.3 與amiodarone併用發生嚴重症狀性心搏徐緩

藥品上市後，曾經有amiodarone與含sofosbuvir療程合併投予，發生症狀性心搏徐緩以及須植入心律調節器的案例通報，其中有一例致命的心跳停止發生於使用amiodarone合併HARVONI®（ledipasvir/sofosbuvir）療程的病人。心搏徐緩通常發生於開始HCV治療後的數小時至數天內，但是也有發生於2週後的案例。服用乙型阻斷劑 (beta blocker) 的病人，或併有心臟疾病及/或晚期肝病的病人，併用amiodarone時發生心搏徐緩的風險可能會升高。心搏徐緩通常可於停止HCV治療後緩解。作用機制尚不清楚。

不建議合併使用amiodarone與VOSEVI。對於正在服用amiodarone且無其它替代治療選項的病人，在開始併用VOSEVI時，應：

- 告知病人有關症狀性心搏徐緩的風險。
- 建議在開始併用的最初48小時應住院做心臟監測，之後至少在最初2週治療期間應每天回診監測或自行監測心跳速率。

對於正在服用VOSEVI且因為無其它替代治療選項而必須開始amiodarone治療的病人，應參照前述執行同樣的心臟監測。

由於amiodarone的半衰期很長，因此對於在開始VOSEVI治療前才剛停用amiodarone的病人，也應參照前述執行同樣的心臟監測。

病人出現心搏徐緩的徵象或症狀時，包括暈倒或差點暈倒、頭暈或頭昏眼花、感覺不適、虛弱、極度疲倦、呼吸短促、胸痛、意識混亂或記憶問題，應立即就醫*[參見不良反應(6.2)、藥品交互作用(7.3)]*。

5.4 VOSEVI與P-醣蛋白（P-gp）誘導劑及/或中強效細胞色素P450（CYP）誘導劑併用有降低治療效果的風險

屬於 P-gp 誘導劑及/或中強效 CYP2B6、CYP2C8 或 CYP3A4 誘導劑的藥物（如：聖約翰草、carbamazepine）可能會使 sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir 的血中濃度顯著降低，導致 VOSEVI 治療效果大幅減弱。不建議將這類藥物與 VOSEVI 併用*[參見藥品交互作用 (7.3)]*。

6 不良反應

下列嚴重不良反應亦見於其它章節：

- 與amiodarone併用發生嚴重症狀性心搏徐緩*[參見警語及注意事項(5.3)]*。

6.1 臨床試驗經驗

由於各臨床試驗的執行條件不同，因此不同藥品的臨床試驗不良反應發生率無法直接比較，可能也無法反應真實情況的發生率。

發生於未併有肝硬化或併有代償性肝硬化之HCV感染受試者的不良反應

VOSEVI的不良反應資料來自於二個第三期臨床試驗（POLARIS-1及POLARIS-4）中，445位感染HCV基因型 1、2、3、4、5或6、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A級）、接受VOSEVI治療12週的受試者。上述兩試驗分別為安慰劑對照及活性對照（sofosbuvir/velpatasvir）試驗*[參見臨床試驗(14.1、14.2)]*。

接受 VOSEVI 治療 12 週的受試者，約有 0.2%因發生不良事件而永久停止治療；最常見的不良反應（經研究者評估與藥物有因果關係且發生率≧10%）為頭痛、疲倦、腹瀉及噁心。

表2列出了在第三期臨床試驗接受VOSEVI治療12週的受試者中，觀察到發生率≧5%的不良反應（經研究者評估與藥物有因果關係，不分等級）。兩個試驗並排表列是為了能簡化表達，切不可直接比較，因為各試驗有不同的設計。

表2 POLARIS-1及POLARIS-4試驗中，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的HCV感染受試者，接受VOSEVI治療的不良反應（發生率≧5%，所有等級）

	POLARIS-1		POLARIS-4	
	VOSEVI 12週 （N=263）	安慰劑 12週 （N=152）	VOSEVI 12週 （N=182）	SOF/VEL 12週 （N=151）
頭痛	21%	14%	23%	23%
疲倦	17%	15%	19%	23%
腹瀉	13%	9%	14%	3%

噁心	13%	7%	10%	3%
虛弱	6%	4%	4%	6%
失眠	6%	3%	3%	1%

在POLARIS-1試驗接受VOSEVI治療的受試者中，所發生的不良反應99%其嚴重度屬輕或中度（等級1或2）。在POLARIS-4試驗接受VOSEVI治療的受試者中，所有報告的不良反應其嚴重度都屬輕或中度（等級1或2）。

臨床試驗中發生率較低的不良反應

以下所列是在未併有肝硬化或併有代償性肝硬化接受VOSEVI治療12週的受試者中，發生率低於5%但具有潛在因果關係的不良反應。

*皮疹：*在POLARIS-1及POLARIS-4試驗接受VOSEVI治療的受試者中，皮疹發生率分別為<1%及<2%。在POLARIS-1試驗接受安慰劑的受試者中，皮疹發生率為1%。在POLARIS-4試驗接受sofosbuvir/velpatasvir的受試者中，無任何皮疹報告。所有的皮疹不良反應其嚴重度都屬輕或中度，並無皮疹嚴重不良反應發生。

*憂鬱症：*在POLARIS-1及POLARIS-4試驗接受VOSEVI治療的受試者中，情緒低落發生率分別為<1%及1%。在POLARIS-1試驗接受安慰劑的受試者中，無任何情緒低落報告。在POLARIS-4試驗接受sofosbuvir/velpatasvir的受試者中，情緒低落發生率為1%。所有的情緒低落不良反應其嚴重度都屬輕或中度，並無情緒低落嚴重不良反應發生。

實驗室檢驗異常

*脂酶(Lipase)升高：*無其它原因且無症狀的脂酶升高（超過正常值上限3倍）發生率，在POLARIS-1試驗接受VOSEVI治療的受試者為2%，接受安慰劑治療的受試者則為3%；在POLARIS-4試驗接受VOSEVI治療的受試者為2%，接受sofosbuvir/velpatasvir治療的受試者則為<1%。

*肌胺酸激酶(Creatine Kinase)：*無其它原因且無症狀的肌胺酸激酶升高（等於或超過正常值上限10倍）發生率，在POLARIS-1試驗接受VOSEVI治療的受試者為1%，接受安慰劑治療的受試者則為1%；在POLARIS-4試驗接受VOSEVI治療的受試者為<1%，接受sofosbuvir/velpatasvir治療的受試者則未發生。

總膽紅素：在 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療且未併有肝硬化的受試者中，總膽紅素升高（未超過正常值上限的 1.5 倍）發生率分別為 4%及 6%，併有代償性肝硬化的受試者則分別為 7%及 13%；其原因為有機陰離子運輸多肽（OATP）1B1 及 OATP1B3 受到 voxilaprevir 抑制。無受試者發生黃疸。VOSEVI 治療完成後，總膽紅素即下降。

6.2 上市後經驗

含sofosbuvir的HCV療程在核准上市後曾有下列不良反應報告。由於上市後不良反應來自人數不明確的族群中的自發性通報，因此通常無法正確地估算發生率，或是與藥品的暴露建立因果關係。

肝膽異常

肝臟失代償、肝衰竭曾發生於含NS3/4A蛋白酶抑制劑的療程*[參見警語及注意事項(5.2)]*。

心臟異常

有病例報告指出，服用amiodarone的病人在開始接受含sofosbuvir的療程後發生嚴重症狀性心搏徐緩*[參見警語及注意事項(5.3)、藥品交互作用(7.3)]*。

皮膚及皮下組織異常

皮膚紅疹，有時出現水泡或類血管性水腫之腫脹

血管性水腫

7 藥品交互作用

7.1 其他藥物對VOSEVI造成影響的可能性

Sofosbuvir、velpatasvir及voxilaprevir皆為藥物運輸蛋白P-gp及乳癌抗藥蛋白（BCRP）的受質，而GS-331007（sofosbuvir的主要循環代謝物）則不是。Voxilaprevir也是OATP1B1及OATP1B3的受質。體外試驗顯示，velpatasvir會透過CYP2B6、CYP2C8及CYP3A4的作用進行緩慢的代謝轉化，voxilaprevir則是透過CYP1A2、CYP2C8及CYP3A4（主要）的作用進行緩慢的代謝轉化。

屬於P-gp誘導劑及/或中強效CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4誘導劑的藥物（如：聖約翰草、carbamazepine）可能會使sofosbuvir、velpatasvir及/或voxilaprevir血中濃度顯著降低，導致VOSEVI療效減弱，因此不建議將這類藥物與VOSEVI併用*[參見警語及注意事項(5.4)、臨床藥理學(12.3)]*。VOSEVI可與P-gp、BCRP或CYP抑制劑併用。OATP抑制劑（如：cyclosporine）可能會使voxilaprevir暴露量增加，因此不建議與VOSEVI併用*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

7.2 VOSEVI對其他藥物造成影響的可能性

Velpatasvir 及 voxilaprevir 是藥物運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1 及 OATP1B3 的抑制劑，velpatasvir 同時也是 OATP2B1 的抑制劑。將 VOSEVI 與屬於這些運輸蛋白受質的藥物併用可能會改變這些藥物的暴露量。VOSEVI 不建議與 BCRP 受質（如：methotrexate、mitoxantrone、imatinib、irinotecan、lapatinib、rosuvastatin、sulfasalazine、topotecan）併用*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

7.3 已確立及可能具臨床意義的藥物交互作用

以直接作用性抗病毒劑治療HCV感染症可能會改變肝功能，進而影響其它併用藥物的安

全性及有效性。例如，上市後病例報告及發表的流行病學研究皆指出有糖尿病病人因血糖控制發生變化而導致嚴重症狀性低血糖症，其治療方式為停止併用中的糖尿病治療藥品或調整劑量。

為確保用藥安全及療效，應經常監測相關實驗室參數〔例如，對接受 warfarin 治療的病人監測國際標準化比值（INR），對糖尿病病人監測血糖〕或併用藥品的血中濃度，例如治療指數狹窄的 cytochrome P450 受質（如：某些免疫抑制劑）。必要時可調整併用藥品的劑量。

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用列於表 3。此表所列的藥物交互作用來自於以 VOSEVI 或 VOSEVI 個別成分（sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir）所進行的試驗，或是預期與 VOSEVI 併用可能會發生的藥物交互作用*[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.3、5.4)、臨床藥理學(12.3)]*。

表 3　可能具有意義的藥物交互作用：對劑量或療程調整的建議來自藥物交互作用研究或預期的交互作用 [a]

併用藥物類別： 藥品名	**對藥品濃度的影響 [b]**	**臨床影響/建議**
降胃酸藥物：	↓ velpatasvir	當pH值升高時，velpatasvir溶解度會降低。因此，會提高胃pH值的藥品預期會使velpatasvir濃度降低。
制酸劑（如：氫氧化鋁、氫氧化鎂）		建議將制酸劑與VOSEVI隔開4 小時給藥。
H_2受體拮抗劑（如：famotidine）[c]		在不超過相當於famotidine 40 毫克每日兩次的劑量下，H_2受體拮抗劑可與VOSEVI同時給藥或錯開給藥。
氫離子幫浦抑制劑（如：omeprazole）[c]		VOSEVI可與omeprazole 20毫克併用。與其它氫離子幫浦抑制劑之併用尚未有研究。
抗心律不整藥：		
amiodarone	對amiodarone、sofosbuvir、velpatasvir及voxilaprevir濃度的影響未知。	Amiodarone與VOSEVI併用可能會造成嚴重的症狀性心搏徐緩，作用機制不明。不建議amiodarone與VOSEVI併用，如果必須併用，建議應做心臟監測*[參見警語及注意事項(5.3)]*。
digoxin[c]	↑ digoxin	與 VOSEVI 併用時，建議應做 digoxin 治療濃度監測。請參見 digoxin 仿單中關於監測及濃度不明幅度上升之劑量調整建議。

抗凝血劑：		
dabigatran etexilate[c]	↑ dabigatran	與VOSEVI併用時，建議應做dabigatran的臨床監測，請參見dabigatran etexilate仿單中關於中度腎功能不全之劑量調整建議。
抗癲癇藥物：		
carbamazepine[c] phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	不建議併用
抗分枝桿菌藥物：		
rifampin[c]	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↑ voxilaprevir（單劑） ↓ voxilaprevir（多劑）	**禁止與 rifampin 併用*[參見禁忌(4)]***
rifabutin rifapentine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	不建議併用
抗反轉錄病毒劑：		
atazanavir[c] lopinavir	↑ voxilaprevir	不建議將 VOSEVI 與含有 atazanavir 或 lopinavir 的療程併用
tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	不建議併用。對 voxilaprevir 的影響未知。
efavirenz[c]	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	不建議將 VOSEVI 與含有 efavirenz 的療程併用
tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF)[c]	↑ tenofovir	VOSEVI 與含有 tenofovir DF 的療程併用時，應監測病人是否發生 tenofovir 相關不良反應。請參見含 tenofovir DF 之藥品的仿單中關於腎功能監測的建議。
草藥製劑：		
聖約翰草	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	不建議併用
HMG-CoA還原酶抑制劑：		

pravastatin[c]	↑ pravastatin	VOSEVI 與 pravastatin 併用會使 pravastatin 濃度升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險。Pravastatin 可與 VOSEVI 併用，但劑量勿超過 40 毫克。
rosuvastatin[c]	↑ rosuvastatin	VOSEVI與rosuvastatin併用會使rosuvastatin濃度顯著升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險。不建議VOSEVI與rosuvastatin併用。
pitavastatin	↑ pitavastatin	與 VOSEVI 併用可能會使 pitavastatin 濃度升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險，因此不建議併用。
atorvastatin[c] fluvastatin lovastatin simvastatin	↑ atorvastatin ↑ fluvastatin ↑ lovastatin ↑ simvastatin	與 VOSEVI 併用可能會使 atorvastatin、fluvastatin、lovastatin及simvastatin濃度升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險。應使用 statin類藥物所核准的最低劑量。如果必須使用較高劑量，應基於風險/效益評估選取最低必要劑量。
免疫抑制劑：		
cyclosporine[c]	↑ voxilaprevir	Voxilaprevir 與 cyclosporine 併用會使 voxilaprevir血中濃度大幅升高，其安全性尚未建立。不建議VOSEVI與cyclosporin併用。

a. 此表未包含全部的藥物交互作用

b. ↓ = 降低、↑ = 增加

c. 這些交互作用研究的受試者為健康成人

7.4 未與VOSEVI產生具臨床意義交互作用的藥品

根據VOSEVI個別成分（sofosbuvir、velpatasvir及/或voxilaprevir）或VOSEVI的藥物交互作用研究，下列藥品之間未觀察到具臨床意義的藥物交互作用*[參見臨床藥理學(12.3)]*：

- VOSEVI：cobicistat、darunavir、elvitegravir、emtricitabine、ethinyl estradiol/norgestimate、gemfibrozil、rilpivirine、ritonavir、tenofovir alafenamide、voriconazole
- Sofosbuvir/velpatasvir：dolutegravir、ketoconazole、raltegravir
- Sofosbuvir：methadone、tacrolimus

8 特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

關於 VOSEVI 是否對懷孕造成風險，目前尚無充足的人類資料可供判斷。在動物生殖研究中，VOSEVI 個別成分（sofosbuvir、velpatasvir 或 voxilaprevir）的暴露量高於人類建議劑量（RHD）之暴露量，並未觀察到不良發育的證據*[參見"數據"]*。在器官發生期間，velpatasvir 的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 23（小鼠）、4（大鼠）及 0.5（兔子）倍，voxilaprevir 的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 141（大鼠）及 4（兔子）倍，sofosbuvir 主要循環代謝物（GS331007）的暴露量約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 6（大鼠）及 16（兔子）倍。在大鼠的出生前/後發育研究中，VOSEVI 個別成分在母體內的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 7（sofosbuvir 代謝物 GS-331007）、3（velpatasvir）及 238（voxilaprevir）倍。

對於特定族群之重大先天缺陷及流產的背景風險尚不清楚。在美國一般族群、臨床確認的懷孕中，重大先天缺陷及流產的背景風險估計分別為 2-4%及 15-20%。

數據

*Sofosbuvir：*大鼠及兔子分別於妊娠期第 6 至 18 天及第 6 至 19 天被餵食 sofosbuvir，最高劑量 500 毫克/公斤/日（大鼠）及 300 毫克/公斤/日（兔子），部分大鼠被投藥至哺乳期/產後第 20 天。在最高投予劑量下，並未觀察到對胚胎-胎兒（大鼠及兔子）或出生前/後（大鼠）的發育有顯著影響。於妊娠期間，sofosbuvir 主要循環代謝物（GS-331007）的全身性暴露量（AUC）約為人類建議劑量（RHD）之暴露量的 6（大鼠）及 16（兔子）倍。

*Velpatasvir：*小鼠、大鼠及兔子分別於妊娠期第 6 至 15 天、第 6 至 17 天及第 7 至 20 天被餵食 velpatasvir，最高劑量 1000 毫克/公斤/日（小鼠）、200 毫克/公斤/日（大鼠）及 300 毫克/公斤/日（兔子），部分大鼠被投藥至哺乳期/產後第 20 天。在最高投予劑量下，並未觀察到對胚胎-胎兒（小鼠、大鼠及兔子）或出生前/後（大鼠）的發育有顯著影響。於妊娠期間，velpatasvir 的全身性暴露量（AUC）約為人類建議劑量（RHD）之暴露量的 23（小鼠）、4（大鼠）及 0.5（兔子）倍。

*Voxilaprevir：*大鼠及兔子分別於妊娠期第 6 至 17 天及第 7 至 19 天被餵食 voxilaprevir，最高劑量 100 毫克/公斤/日（大鼠）及 600 毫克/公斤/日（兔子），部分大鼠被投藥至哺乳期/產後第 20 天。在最高投予劑量下，並未觀察到對胚胎-胎兒（大鼠及兔子）或出生前/後（大鼠）的發育有顯著影響。於妊娠期間，voxilaprevir 的全身性暴露量（AUC）約為人類建議劑量（RHD）之暴露量的 141（大鼠）及 4（兔子）倍。

8.2 哺乳

風險摘要

目前尚不知道 VOSEVI 個別成分及其代謝物是否會進入人類乳汁中、是否會影響人類乳汁分泌或對被哺乳的嬰兒造成影響。對哺乳中的大鼠投予 VOSEVI 個別成分後，可在乳汁中測得 GS331007（sofosbuvir 的主要循環代謝物）及 velpatasvir，被哺乳仔鼠的血液中可測得 voxilaprevir，這可能是因為乳汁中有 voxilaprevir。在被哺乳的仔鼠中並未觀察到任何藥品的顯著作用*[參見"數據"]*。
哺乳對嬰兒發育及健康的益處、母親對VOSEVI的需求以及VOSEVI或母親狀況對哺乳中嬰兒潛在的不良影響，都應一併考慮。

數據

*Sofosbuvir：*在大鼠試驗的最高劑量下，母體內sofosbuvir主要循環代謝物（GS-331007）的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的7倍時，未觀察到sofosbuvir對被哺乳仔鼠的生長或出生後發育有顯著影響。哺乳後第10天，被哺乳仔鼠體內的GS-331007暴露量約為母體暴露量的2%。在一哺乳研究中，對哺乳第2天的大鼠餵食單劑sofosbuvir（20毫克/公斤），結果顯示sofosbuvir代謝物（主要為GS-331007）會分泌至乳汁中，投藥後1小時，乳汁中的濃度約為母體血中濃度的10%。

*Velpatasvir：*在大鼠試驗的最高劑量下，母體內velpatasvir的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的3倍時，未觀察到velpatasvir對被哺乳仔鼠的生長或出生後發育有顯著影響。大鼠被餵食單劑velpatasvir（30毫克/公斤）後，velpatasvir會分泌至乳汁中（約為母體血中濃度的173%），哺乳後第10天，被哺乳仔鼠的全身性暴露量（AUC）約為母體暴露量的4%。

*Voxilaprevir：*在大鼠試驗的最高劑量下，母體內voxilaprevir的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的238倍時，未觀察到voxilaprevir對被哺乳仔鼠的生長或出生後發育有顯著影響。哺乳後第10天，被哺乳仔鼠的全身性暴露量（AUC）約為母體暴露量的58%。

8.4 兒童

VOSEVI對兒童病人的安全性及有效性尚未建立。

8.5 老年人

在 VOSEVI 的臨床試驗中，65 歲以上的受試者有 74 位（佔 POLARIS-1 及 POLARIS-4 第三期臨床試驗受試者總人數的 17%），老年受試者與較年輕受試者之間未觀察到有安全性或有效性的整體差異，其它發表的臨床經驗也未發現年老與年輕病人間存在反應差異，但不能排除某些老年病人有較高的敏感性。對老年病人不須調整 VOSEVI 劑量*[參見臨床藥理學(12.3)]*。

8.6 腎功能不全

對輕度、中度或重度腎功能不全（包括末期腎病須接受透析治療）的病人，並不須調整VOSEVI 的劑量*[參見劑量與用法(2.3)、臨床藥理學(12.3)]*。

8.7 肝功能不全

輕度肝功能不全（Child-Pugh A級）的病人，須謹慎使用VOSEVI並密切監測臨床表徵與肝功能檢驗，不須調整VOSEVI的劑量。出現肝臟失代償/衰竭徵兆的病人應停用VOSEVI。VOSEVI不建議使用於中或重度肝功能不全（Child-Pugh B級或C級）的病人，因為voxilaprevir的暴露量會升高（未感染HCV的受試者會升高6倍），對於中或重度肝功能不全之HCV感染病人，VOSEVI的安全性及有效性尚未建立*[參見劑量與用法(2.4)、臨床藥理學(12.3)]*。核准上市後，曾有這些病人發生肝臟失代償/衰竭致死的病例報告*[參見警語及注意事項(5.2)]*。

8.8 糖尿病

開始接受HCV DAA治療後，糖尿病病人的血糖控制可能改善，因而引起低血糖症。應對接受HCV DAA治療的糖尿病病人施行密切的血糖監測，尤其是在開始HCV DAA治療的最初三個月內，且須視臨床狀況調整降血糖藥物。當開始HCV DAA治療時，應一併通知病人的糖尿病照護負責醫師。

10 過量

VOSEVI 過量無特定的解毒劑。過量時，應監測病人是否出現毒性跡象。VOSEVI 過量的處置方式為一般性支持療法，包括監測生命徵象以及觀察病人的臨床狀況。血液透析可有效移除 sofosbuvir 的主要循環代謝物 GS-331007，萃取率為 53%。由於 velpatasvir 及 voxilaprevir 與血漿蛋白高度結合，因此血液透析不太可能有效移除 velpatasvir 及 voxilaprevir。

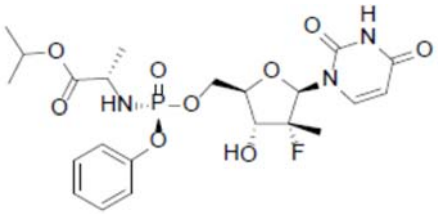
11 性狀說明

VOSEVI是一個包含sofosbuvir 、 velpatasvir及voxilaprevir的固定劑量複方口服錠劑。Sofosbuvir是HCV NS5B聚合酶的核苷酸類似物抑制劑， velpatasvir是NS5A抑制劑，voxilaprevir是NS3/4A蛋白酶抑制劑。

每一錠包含sofosbuvir 400毫克、velpatasvir 100毫克及voxilaprevir 100毫克，以及下列賦形劑：colloidal silicon dioxide、copovidone、croscarmellose sodium、lactose monohydrate、magnesium stearate及microcrystalline cellulose。錠劑的膜衣包含下列成分：ferrosoferric oxide、iron oxide red、iron oxide yellow、polyethylene glycol、polyvinyl alcohol、talc及titanium dioxide。

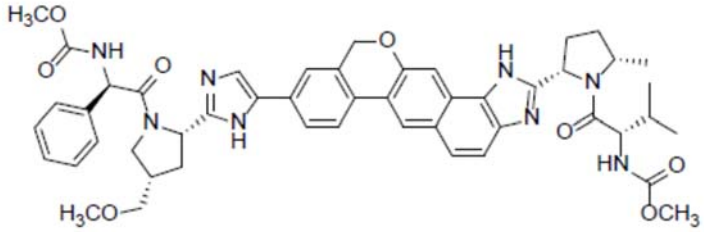
*Sofosbuvir：*Sofosbuvir 的 IUPAC 命名為(*S*)-Isopropyl 2-((*S*)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2yl)methoxy)-

(phenoxy)phosphorylamino)propanoate，分子式為 $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$，分子量 529.45，結構式如下：



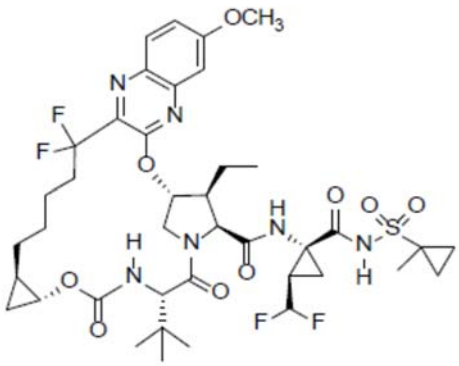
Sofosbuvir為白色至灰白色結晶固體，在37 °C及pH 2–7.7的條件下溶解度≧2毫克/毫升，微溶於水。

Velpatasvir：Velpatasvir 的 IUPAC 命名為 Methyl {(1*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-2-(5-{2[(2*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-4(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate，分子式為 $C_{49}H_{54}N_8O_8$，分子量 883.0，結構式如下：



pH > 5時，velpatasvir幾乎不溶解（< 0.1毫克/毫升）；pH = 2時，微溶（3.6毫克/毫升）；pH = 1.2時，可溶（> 36毫克/毫升）。

Voxilaprevir：Voxilaprevir 的 IUPAC 命名為(1*aR*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22a*R*)-5-*tert*-butyl*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropanesulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl}-9-ethyl-18,18-difluoro-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21, 22,22*a*-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide，分子式為 $C_{40}H_{52}F_4N_6O_9S$，分子量 868.9，結構式如下：



Voxilaprevir 為白色至淺棕色固體，微吸濕至吸濕，在 pH < 6.8 的條件下幾乎不溶解（< 0.1 毫克/毫升）。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

VOSEVI 是包含 sofosbuvir、velpatasvir 及 voxilaprevir 的固定劑量複方製劑，這些成分為抗 C 型肝炎病毒的 DAA 作用劑*[參見微生物學(12.4)]*。

12.2 藥效學

心臟電生理學

在一個活性對照（moxifloxacin 400毫克）的QT試驗中，評估sofosbuvir 400毫克（建議劑量）及1200毫克（3倍建議劑量）對校正後QT(QTc)間距的作用。結果顯示，在3倍建議劑量下，sofosbuvir不會使QTc間距延長至有任何臨床關聯性的程度。

在一個活性對照（moxifloxacin 400毫克）的QT試驗中，評估velpatasvir 500毫克（5倍建議劑量）的作用。結果顯示，在5倍建議劑量下，velpatasvir不會使QTc間距延長至有任何臨床關聯性的程度。

在一個活性對照（moxifloxacin 400毫克）的QT試驗中，評估voxilaprevir 900毫克（9倍建議劑量）的作用。結果顯示，在9倍建議劑量下，voxilaprevir不會使QTc間距延長至有任何臨床關聯性的程度。

12.3 藥物動力學

VOSEVI個別成分的藥物動力學特性列於表4。Sofosbuvir（及其代謝物GS-331007）、velpatasvir及voxilaprevir的多劑量藥物動力學參數列於表5。

表4 VOSEVI個別成分的藥物動力學特性

	Sofosbuvir	**Velpatasvir**	**Voxilaprevir**
吸收			
達最高濃度時間 T_{max} (小時)	2	4	4
食物的影響(相對於空腹)[a]	↑ 64%至144%	↑ 40%至166%	↑ 112%至435%
分布			
人類血漿蛋白結合率 %	61–65	>99	>99
血液對血漿比例	0.7	0.5–0.7	0.5–0.8
代謝			
代謝	Cathepsin A CES1 HINT1	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4	CYP3A4

排除			
主要排除路徑	SOF：代謝 GS-331007[b]：腎絲球過濾及主動腎小管分泌	經膽道排泄	經膽道排泄
半衰期 $t_{1/2}$ (小時)[c]	SOF：0.5 GS-331007[b]：29	17	33
經尿液排除率%[d]	80[e]	0.4	0
經糞便排除率%[d]	14	94 (77%[f]為原型)	94 (40%[f]為原型)

CES1 = 羧酸酯酶1 (carboxylesterase 1)；HINT1 = 組氨酸三聯體核苷酸結合蛋白1 (histidine triad nucleotide-binding protein 1)。

a. 此數值為幾何平均的全身性暴露量，VOSEVI應隨食物服用。

b. GS-331007是SOF的主要循環核苷酸代謝物。

c. 此$t_{1/2}$數值為中位末端血漿半衰期

d. 在質量平衡試驗中投與單劑的[^{14}C] SOF、[^{14}C] VEL、[^{14}C] VOX

e. 主要為GS-331007

f. 劑量的百分比

表5 Sofosbuvir（及其代謝物GS-331007）、velpatasvir及voxilaprevir在感染HCV之成人的口服多劑量藥物動力學參數

參數平均值(%CV)	Sofosbuvir[a]	GS-331007[b]	Velpatasvir[c]	Voxilaprevir[d]
C_{max} (nanogram per mL)	678 (35.4)	744 (28.3)	311 (56.1)	192 (85.8)
AUC_{tau} (nanogram•hr per mL)	1665 (30.1)	12834 (29.0)	4041 (48.6)	2577 (73.7)
C_{trough} (nanogram per mL)	NA	NA	51 (64.7)	47 (82.0)

CV = 變異係數，NA = 不適用

a. 來自族群藥物動力學試驗結果，N = 1038

b. 來自族群藥物動力學試驗結果，N = 1593

c. 來自族群藥物動力學試驗結果，N = 1595

d. 來自族群藥物動力學試驗結果，N = 1591

健康成人受試者與感染 HCV 之病人的 sofosbuvir 及 GS-331007 的 AUC_{0-24} 及 C_{max} 相似。相較於健康受試者（N = 137），感染 HCV 之病人的 velpatasvir AUC_{0-24} 及 C_{max} 分別降低 41%及 39%。相較於健康受試者（N =63），感染 HCV 之病人的 voxilaprevir AUC_{0-24} 及 C_{max} 皆會升高 260%。

在 200 毫克至 1200 毫克的劑量範圍內，sofosbuvir 及 GS-331007 的 AUCs 幾乎和劑量成正比。在健康受試者中，5 毫克至 50 毫克的劑量範圍內，velpatasvir 的 AUC 會以大於劑量比例的模式(greater than proportional manner)升高，50 毫克至 450 毫克的劑量範圍內，則以小於劑量比例的模式(less than proportional manner)升高；然而，在感染 HCV 的病人中，25 毫克至 150 毫克的劑量範圍內，velpatasvir 的暴露量幾乎和劑量成正比。在 100 毫克至 900 毫克的劑量範圍內（隨食物服用），voxilaprevir 的 AUC 會以大於劑量比例的模式(greater than proportional manner)升高。

特殊族群

*兒童病人：*VOSEVI 在兒童病人的藥物動力學尚未建立*[參見特殊族群(8.4)]*。

*老年病人：*針對感染 HCV 之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，在分析所涵蓋的年齡範圍內（18 至 85 歲），年齡對 sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 及 voxilaprevir 的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響*[參見特殊族群(8.5)]*。

腎功能不全病人：

對未感染 HCV 之輕度（eGFR ≥ 50 但< 80 毫升 /分鐘/1.73 米 ^{2}）、中度（eGFR ≥ 30 但< 50 毫升 /分鐘/1.73 米 ^{2}）、重度腎功能不全（eGFR < 30 毫升 /分鐘/1.73 米 ^{2}）及必須接受血液透析治療的末期腎病受試者投予單劑 400 毫克 sofosbuvir 以研究 sofosbuvir 的藥物動力學。相較於腎功能正常（eGFR > 80 毫升 /分鐘/1.73 米 ^{2}）受試者，輕度、中度及重度腎功能不全受試者的 sofosbuvir $AUC_{0\text{-}inf}$ 分別增加 61%、107%及 171%，GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$ 則分別增加 55%、88%及 451%。相較於腎功能正常受試者，末期腎病受試者於血液透析前 1 小時投予 sofosbuvir，sofosbuvir 及 GS-331007 的 $AUC_{0\text{-}inf}$ 分別增加 28%及 1280%，若是於血液透析後 1 小時投予 sofosbuvir，sofosbuvir 及 GS-331007 的 $AUC_{0\text{-}inf}$ 則分別增加 60%及 2070%。4 小時血液透析可移除的 sofosbuvir 約為投予劑量的 18% *[參見劑量與用法(2.3)、特殊族群(8.6)]*。

對未感染 HCV 之重度腎功能不全（eGFR < 30 毫升 /分鐘，依據 Cockcroft-Gault 公式）受試者投予單劑 100 毫克 velpatasvir 以研究 velpatasvir 的藥物動力學。健康受試者與重度腎功能不全受試者之間未觀察到 velpatasvir 藥物動力學有臨床相關的差異。

對未感染 HCV 之重度腎功能不全（eGFR < 30 毫升/分鐘，依據 Cockcroft-Gault 公式）受試者投予單劑 100 毫克 voxilaprevir 以研究 voxilaprevir 的藥物動力學。健康受試者與重度腎功能不全受試者之間未觀察到 voxilaprevir 藥物動力學有臨床相關的差異。

對感染 HCV 之必須接受透析治療的末期腎病受試者投予 sofosbuvir/velpatasvir 400/100 毫克每日 1 次 12 週，以研究 sofosbuvir、GS-331007 及 velpatasvir 的藥物動力學。試驗結果與未感染 HCV 之必須接受透析治療的末期腎病受試者一致。尚未有末期腎病受試者的 voxilaprevir 藥物動力學研究。然而，感染 HCV 之必須接受透析治療的末期腎病受

試者在服用 VOSEVI 後，其 voxilaprevir 暴露量與腎功能正常的受試者相比，預期不會有顯著的差異。

肝功能不全：

對感染 HCV 且併有中度及重度肝功能不全（Child-Pugh B 級與 C 級）的受試者連續 7 天投予 400 毫克 sofosbuvir 以研究 sofosbuvir 的藥物動力學。相較於肝功能正常受試者，中度及重度肝功能不全受試者的 sofosbuvir AUC_{0-24} 分別增加 126%及 143%，GS-331007 AUC_{0-24} 則分別增加 18%及 9%。針對感染 HCV 之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）對 sofosbuvir 及 GS-331007 的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。

對未感染 HCV 之中度及重度肝功能不全(Child-Pugh B 級與 C 級)受試者投予單劑 100 毫克 velpatasvir 以研究 velpatasvir 的藥物動力學。中度及重度肝功能不全受試者的 velpatasvir 血漿暴露量（AUC_{inf}）皆與肝功能正常受試者相似。針對感染 HCV 之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）對 velpatasvir 的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。

對未感染 HCV 之中度及重度肝功能不全(Child-Pugh B 級與 C 級)受試者投予單劑 100 毫克 voxilaprevir 以研究 voxilaprevir 的藥物動力學。相較於肝功能正常受試者，中度及重度肝功能不全受試者的 voxilaprevir AUC_{inf} 分別增加 299%及 500%。針對感染 HCV 之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）之受試者的 voxilaprevir 暴露量比無肝硬化之受試者高出 73%*[參見劑量與用法(2.4)、特殊族群(8.7)]*。

*種族與性別:*針對感染 HCV 之受試者所進行的族群藥物動力學分析(不含東亞族群)顯示，種族與性別對 sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir、voxilaprevir 的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。在第一期臨床藥動試驗 GS-US-367-1905 中，共有 20 位健康日本受試者以及 20 位健康高加索人受試者，在與食物併服的狀態下，每日單劑量投與 VOSEVI 以及 voxilaprevir 100 mg 共 10 天，相較於高加索人族群，日本族群的 voxilaprevir AUC_{tau} 以及 C_{max} 分別增加至 175%及 223%。

<u>藥品交互作用研究</u>

口服VOSEVI後，sofosbuvir快速被吸收並在肝臟進行廣泛地首度代謝 (first-pass hepatic extraction) （水解及後續一連串的磷酸化作用）形成具藥理活性的三磷酸鹽。在臨床藥理研究中，sofosbuvir及其主要循環代謝物GS-331007（去磷酸的核苷酸代謝物）皆被檢測以進行藥物動力學研究。

Sofosbuvir、velpatasvir及voxilaprevir皆為藥物運輸蛋白P-gp及BCRP的受質，而GS-331007（sofosbuvir的主要循環代謝物）則不是。Voxilaprevir及velpatasvir（程度較小）也是OATP1B1及OATP1B3的受質。體外試驗顯示，velpatasvir會透過CYP2B6、CYP2C8及CYP3A4

的作用進行緩慢的代謝轉化，voxilaprevir則是透過CYP1A2、CYP2C8及CYP3A4（主要）的作用進行緩慢的代謝轉化。屬於P-gp誘導劑及/或中強效CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4誘導劑的藥物（如：聖約翰草、carbamazepine）可能會使sofosbuvir、velpatasvir及/或voxilaprevir血中濃度顯著降低，導致VOSEVI療效減弱*[參見禁忌(4)*、*警語及注意事項(5.4)*、*藥品交互作用(7.3)]*。與抑制P-gp及/或BCRP的藥物併用可能會增加sofosbuvir、velpatasvir及/或voxilaprevir的血中濃度，但不會增加GS-331007的血中濃度。與抑制OATP的藥物併用，可能會增加voxilaprevir的血中濃度。對CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4有抑制作用的藥物可能會增加velpatasvir及/或voxilaprevir的血中濃度。

Sofosbuvir 及 GS-331007 均不是 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 或有機陽離子運輸蛋白（OCT）1 等藥物運輸蛋白的抑制劑。GS-331007 並非 OAT1、OAT3、OCT2 或多重藥物與毒素排除運輸蛋白[Multi-antimicrobial extrusion protein（MATE），又為 multidrug and toxin extrusion]1 的抑制劑。Sofosbuvir 及 GS-331007 均不是 CYP 或尿苷葡萄糖醛酸轉移酶[Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase（UGT）]1A1 的抑制劑或誘導劑。

Velpatasvir 是藥物運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及 OATP2B1 的抑制劑，其涉及與這些運輸蛋白相關之藥物交互作用的程度主要侷限於吸收的過程。在臨床相關濃度下，velpatasvir 並非 OATP1A2 或 OCT1 等肝臟運輸蛋白，OCT2、OAT1、OAT3 或 MATE1 等腎臟運輸蛋白，或 CYP 或 UGT1A1 等酵素的抑制劑。

Voxilaprevir 是藥物運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1 及 OATP1B3 的抑制劑，其涉及與這些運輸蛋白相關之藥物交互作用的程度主要侷限於吸收的過程。在臨床相關濃度下，voxilaprevir 並非 OCT1 肝臟運輸蛋白，OCT2、OAT1、OAT3 或 MATE1 等腎臟運輸蛋白，或 CYP 或 UGT1A1 等酵素的抑制劑。

併用藥物對 sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 及 voxilaprevir 暴露量的影響列於表 6。Sofosbuvir、velpatasvir、voxilaprevir、sofosbuvir/velpatasvir 或 VOSEVI 對併用藥物暴露量的影響列於表 7*[參見藥品交互作用(7)]*。

表 6　藥物交互作用：有併用藥物時，sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 及 voxilaprevir 的藥物動力學參數變化[a]

併用的藥物		Sofosbuvir(SOF)/ Velpatasvir(VEL)/ Voxilaprevir(VOX)		受試者人數	Sofosbuvir、GS-331007、Velpatasvir及Voxilaprevir PK參數的幾何平均值比例（90% CI） 併用/未併用他藥 無變化=1.00			
藥品	劑量（毫克）	有效成分	劑量（毫克）		成分	C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir + ritonavir	300 + 100 單劑	SOF/VEL/ VOX	400/100/ 100 單劑	15	sofosbuvir	1.29 (1.09, 1.52)	1.40 (1.25, 1.57)	NA
					GS-331007	1.05 (0.99, 1.12)	1.25 (1.16, 1.36)	NA
					velpatasvir	1.29	1.93	NA

						(1.07, 1.56)	(1.58, 2.36)	
					voxilaprevir	4.42 (3.65, 5.35)	4.31 (3.76, 4.93)	NA
Carbamazepine	300 每日2次	SOF	400 單劑	24	sofosbuvir	0.52 (0.43, 0.62)	0.52 (0.46, 0.59)	NA
					GS-331007	1.04 (0.97, 1.11)	0.99 (0.94, 1.04)	NA
Cyclosporine	600 單劑	SOF	400 單劑	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		VEL	100 單劑	12	velpatasvir	1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA
		VOX	100 單劑	25	voxilaprevir	19.02 (14.12, 25.62)	9.39 (7.37, 11.96)	NA
Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF	800 + 100 + 200/300 每日1次	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/ 100 + 100 每日1次	29	sofosbuvir	0.70 (0.62, 0.78)	0.78 (0.73, 0.83)	NA
					GS-331007	1.06 (1.01, 1.10)	1.15 (1.12, 1.19)	NA
					velpatasvir	0.78 (0.73, 0.84)	0.95 (0.88, 1.02)	1.16 (1.07, 1.26)
					voxilaprevir	1.72 (1.51, 1.97)	2.43 (2.15, 2.75)	4.00 (3.44, 4.65)
Dolutegravir	50 每日1次	SOF/VEL	400/100 每日1次	24	sofosbuvir	0.88 (0.80, 0.98)	0.92 (0.85, 0.99)	NA
					GS-331007	1.01 (0.93, 1.10)	0.99 (0.97, 1.01)	0.99 (0.97, 1.01)
					velpatasvir	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[b]	600/200/ 300 每日1次	SOF/VEL	400/100 每日1次	14	sofosbuvir	1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS-331007	0.86 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					velpatasvir	0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide[c]	150/150/ 200/ 10 每日1次	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/ 100 + 100 每日1次	29	sofosbuvir	1.27 (1.09, 1.48)	1.22 (1.12, 1.32)	NA
					GS-331007	1.28 (1.25, 1.32)	1.43 (1.39, 1.47)	NA
					velpatasvir	0.96 (0.89, 1.04)	1.16 (1.06, 1.27)	1.46 (1.30, 1.64)
					voxilaprevir	1.92 (1.63, 2.26)	2.71 (2.30, 3.19)	4.50 (3.68, 5.50)
Ketoconazole	200 每日2次	VEL	100 單劑	12	velpatasvir	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
Methadone	每日 30至130	SOF	400 每日1次	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73	1.04	NA

						(0.65, 0.83)	(0.89, 1.22)	
Omeprazole	20 每日1次/ VOSEVI 前2小時	SOF/VEL/ VOX	400/100/ 100 單劑	34	sofosbuvir	0.77 (0.65, 0.91)	0.73 (0.67, 0.79)	NA
					GS-331007	1.27 (1.20, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.43 (0.38, 0.49)	0.46 (0.41, 0.52)	NA
					voxilaprevir	0.76 (0.69, 0.85)	0.80 (0.74, 0.87)	NA
	20 每日1次/ VOSEVI 前4小時	SOF/VEL/ VOX	400/100/ 100 單劑	34	sofosbuvir	0.94 (0.83, 1.06)	0.82 (0.77, 0.87)	NA
					GS-331007	1.19 (1.13, 1.26)	0.99 (0.97, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.49 (0.43, 0.55)	0.49 (0.43, 0.55)	NA
					voxilaprevir	1.08 (0.96, 1.22)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
Rifabutin	300 每日1次	SOF	400 單劑	20	Sofosbuvir	0.64 (0.53, 0.77)	0.76 (0.63, 0.91)	NA
					GS-331007	1.15 (1.03, 1.27)	1.03 (0.95, 1.12)	NA
Rifampin	600 每日1次	SOF	400 單劑	17	sofosbuvir	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS-331007	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
		VEL	100 單劑	12	velpatasvir	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA
		VOX	100 單劑	24	voxilaprevir	0.91 (0.76, 1.10)	0.27 (0.23, 0.31)	NA
	600 單劑	VEL	100 單劑	12	velpatasvir	1.28 (1.05, 1.56)	1.46 (1.17, 1.83)	NA
		VOX	100 單劑	24	voxilaprevir	11.10 (8.23, 14.98)	7.91 (6.20, 10.09)	NA
Tacrolimus	5 單劑	SOF	400 單劑	16	sofosbuvir	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA
Voriconazole	200 每日2次	VOX	100 單劑	24	voxilaprevir	1.13 (0.98, 1.31)	1.84 (1.66, 2.03)	NA

NA = 無資料/不適用，ND =未投藥

a. 所有的交互作用研究皆以健康志願者為受試者

b. 所用藥品為ATRIPLA®（efavirenz、emtricitabine及tenofovir DF之固定劑量複方製劑）。

c. 所用藥品為 GENVOYA®（elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 及 tenofovir alafenamide 之固定劑量複方製劑）。

與 emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide 複方、famotidine、gemfibrozil 或 raltegravir/emtricitabine/tenofovir DF 複方併用時，未觀察到 sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 或 voxilaprevir 的藥物動力學參數受到影響。

表 7　與 sofosbuvir、velpatasvir、voxilaprevir 或 VOSEVI 併用時，藥物動力學參數的變化[a]

併用的藥物		Sofosbuvir(SOF)/ Velpatasvir(VEL)/ Voxilaprevir(VOX)		受試者人數	併用藥品PK參數的幾何平均值比例（90% CI） 併用/未併用Sofosbuvir、Velpatasvir、Voxilaprevir或VOSEVI 無變化=1.00		
藥品	劑量（毫克）	有效成分	劑量（毫克）		C_{max}	AUC	C_{min}
Atorvastatin	40 單劑	SOF/VEL	400/100 每日1次	26	1.68 (1.49, 1.89)	1.54 (1.45, 1.64)	NA
Cyclosporine	600 單劑	SOF	400 單劑	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
		VEL	100 單劑	12	0.92 (0.82, 1.02)	0.88 (0.78, 1.00)	NA
		VOX	100 單劑	24	0.95 (0.88, 1.03)	0.94 (0.84, 1.06)	NA
Dabigatran etexilate	75 單劑	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日1次	36	2.87 (2.61, 3.15)	2.61 (2.41, 2.82)	NA
Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ tenofovir DF[b]	darunavir 800 每日1次	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日1次	29	0.89 (0.85, 0.94)	0.86 (0.81, 0.91)	0.66 (0.58, 0.74)
	ritonavir 100 每日1次				1.60 (1.47, 1.75)	1.45 (1.35, 1.57)	0.80 (0.72, 0.89)
	emtricitabine 200 每日1次				0.88 (0.82, 0.94)	0.99 (0.96, 1.03)	1.20 (1.15, 1.26)
	tenofovir DF 300 每日1次				1.48 (1.36, 1.61)	1.39 (1.32, 1.46)	1.47 (1.38, 1.56)
Digoxin	0.25 單劑	VEL	100 每日1次	21	1.88 (1.71, 2.08)	1.34 (1.13, 1.60)	NA
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF[c]	efavirenz 600 每日1次	SOF/VEL	400/100 每日1次	15	0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
	Emtricitabine 200 每日1次				1.07 (0.98, 1.18)	1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (0.97, 1.25)
	tenofovir DF 300 每日1次				1.77 (1.53, 2.04)	1.81 (1.68, 1.94)	2.21 (2.00, 2.43)
Elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir	elvitegravir 150 每日1次	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日1次	29	0.79 (0.75, 0.85)	0.94 (0.88, 1.00)	1.32 (1.17, 1.49)
	cobicistat 150				1.23	1.50	3.50

alafenamide[d]	每日1次				(1.18, 1.28)	(1.44, 1.58)	(3.01, 4.07)
	emtricitabine 200 每日1次				0.87 (0.84, 0.91)	0.96 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)
	tenofovir alafenamide 10 每日1次				0.79 (0.68, 0.92)	0.93 (0.85, 1.01)	NA
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir alafenamide[e]	emtricitabine 200 每日1次	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日1次	30	0.88 (0.83, 0.93)	0.93 (0.90, 0.96)	1.07 (1.01, 1.14)
	rilpivirine 25 每日1次				0.79 (0.74, 0.84)	0.80 (0.76, 0.85)	0.82 (0.77, 0.87)
	tenofovir alafenamide 25 每日1次				1.32 (1.17, 1.48)	1.52 (1.43, 1.61)	NA
Pravastatin	40 單劑	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日1次	19	1.89 (1.53, 2.34)	2.16 (1.79, 2.60)	NA
Rosuvastatin	10 單劑	SOF/VEL/ VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日1次	19	18.88 (16.23, 21.96)	7.39 (6.68, 8.18)	NA
Raltegravir + emtricitabine/ tenofovir DF	emtricitabine 200 每日1次	SOF/VEL	400/100 每日1次	30	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
	tenofovir DF 300 每日1次				1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
	raltegravir 400 每日2次				1.03 (0.74, 1.43)	0.97 (0.73, 1.28)	0.79 (0.42, 1.48)
Tacrolimus	5 單劑	SOF	400 每日1次	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

NA = 無資料/不適用

a. 所有的交互作用研究皆以健康志願者為受試者

b. 以darunavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF給藥時的暴露量做比較

c. 所用藥品為ATRIPLA®（efavirenz、emtricitabine及tenofovir DF之固定劑量複方製劑）。

d. 所用藥品為 GENVOYA®（elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 及 tenofovir alafenamide 之固定劑量複方製劑）。

e. 所用藥品為 ODEFSEY®（emtricitabine、rilpivirine 及 tenofovir alafenamide 之固定劑量複方製劑）。

Ethinyl estradiol/norgestimate 與 VOSEVI 併用、dolutegravir 與 sofosbuvir/velpatasvir 併用或 methadone 與 sofosbuvir 併用時，皆未觀察到這些藥品的藥物動力學參數有受到影響。

12.4 微生物學

作用機制

Sofosbuvir 為 HCV NS5B RNA 依賴型 RNA 聚合酶的抑制劑，此聚合酶乃是病毒複製所必需的酵素。Sofosbuvir 是一種核苷酸前驅藥，在細胞內代謝形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽（GS-461203），此代謝物經由 NS5B 聚合酶的作用嵌入 HCV RNA，成為鏈終止劑。生化分析顯示，GS-461203 會抑制 HCV 基因型 1b、2a、3a 及 4a 的重組 NS5B 的聚合酶活性，IC50 為 0.36 至 3.3 μM。GS-461203 既非人類 DNA 及 RNA 聚合酶的抑制劑，也非粒線體 RNA 聚合酶的抑制劑。

Velpatasvir 為 HCV NS5A 蛋白質的抑制劑，此蛋白質乃是病毒複製所必需的物質。細胞培養中的抗藥性選取以及交叉抗藥性研究顯示，velpatasvir 的作用目標是 NS5A。

Voxilaprevir 為 NS3/4A 蛋白酶的非共價、可逆抑制劑，此蛋白酶乃是 HCV 編碼多蛋白水解分裂（使變成 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B 蛋白質的成熟形式）及病毒複製所必需的酵素。生化抑制分析顯示，voxilaprevir 會抑制 HCV 基因型 1b 及 3a 臨床分離株的重組 NS3/4A 酵素的蛋白分解活性，抑制常數（Ki 值）分別為 38 及 66 pM。

抗病毒活性

在HCV複製子分析研究中，sofosbuvir對完整長度或嵌合型實驗室分離株及基因型1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、5a及6a之臨床分離株的EC_{50}中位數為15–110 nM，velpatasvir對完整長度或嵌合型實驗室分離株及基因型1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、4r、5a、6a及6e之臨床分離株的EC_{50}中位數為0.002–0.13 nM，voxilaprevir對完整長度或嵌合型實驗室分離株及基因型1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、4r、5a、6a、6e及6n之臨床分離株的EC_{50}中位數為0.2–6.6 nM。

Sofosbuvir合併velpatasvir或voxilaprevir，以及velpatasvir合併voxilaprevir，對降低複製子細胞內的HCV RNA含量無拮抗作用。

抗藥性

細胞培養

在包含 1b、2a、2b、3a、4a、5a 及 6a 的多基因型細胞培養中，篩選出對 sofosbuvir 感受性降低的 HCV 複製子。所有被檢測的複製子基因型都具有與 sofosbuvir 感受性降低相關的核苷酸類似物 NS5B 蛋白酶抑制劑抗藥性取代 S282T。基因型 2a、5 及 6 的複製子，除了 S282T 取代，還出現 M289L 取代。發生 S282T 取代之點突變的基因型 1 至 6 複製子對 sofosbuvir 感受性降低了 2 至 18 倍。

在細胞培養中，篩選對 velpatasvir 感受性降低的 HCV 基因型 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及 6a 複製子變體。這些被篩選出的複製子變體在 NS5A 抑制劑抗藥性相關位置 24、28、30、31、32、58、92 及 93 有胺基酸取代。對這些被篩選出的具 NS5A 取代點突變複製子進行表現型分析，結果顯示基因型 1a 的 Y93H/N 單一取代及 L31V + Y93H/N 合併取代、

基因型 1b 的 L31V + Y93H 合併取代、基因型 3a 的 Y93H/S 單一取代、基因型 6 的 L31V 及 P32A/L/Q/R 單一取代，造成對 velpatasvir 感受性降低 100 倍以上。基因型 2a 複製子的 F28S 及 Y93H 單一取代分別造成對 velpatasvir 感受性降低 91 及 46 倍，基因型 4a 複製子的 Y93H 單一取代造成對 velpatasvir 感受性降低 3 倍。這些 NS5A 取代合併發生時通常比單一時對 velpatasvir 感受性造成更大程度的降低。

在細胞培養中，篩選對 voxilaprevir 感受性降低的 HCV 基因型 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及 6a 複製子變體，結果篩選出了在 NS3/4A 蛋白酶抑制劑抗藥性相關位置 41、156 及 168 的胺基酸取代。會造成對 voxilaprevir 感受性降低 100 倍以上的 NS3 抗藥性相關取代點突變包括：基因型 1a 的 A156L/T、基因型 1b 的 A156T/V、基因型 2a 的 A156L/V、基因型 3a 的 A156T/V 及基因型 4 的 A156L/T/V。這些 NS3 取代合併發生時通常比單一時對 voxilaprevir 感受性造成更大程度的降低。

臨床試驗

在POLARIS-1試驗中，263 位曾接受NS5A抑制劑治療的受試者以VOSEVI治療12 週。這263位受試者中，有7位（3%）（2位基因型 1a，4位基因型 3a，1位基因型 4d）未達到SVR12（持續性病毒學療效反應）並經分析確認已產生抗藥性，其中6位復發、1位發生病毒量突破（virologic breakthrough）。這些病毒學失敗的受試者皆有肝硬化並曾接受包含sofosbuvir 的 DAA 療程，其中 3 位曾接受 ledipasvir/sofosbuvir、另 2 位曾接受sofosbuvir/velpatasvir、其餘2位則曾接受daclatasvir加sofosbuvir的治療。7位病毒學失敗的受試者中，有6位於基礎期已在位置30或93帶有NS5A抑制劑抗藥性相關取代。7位病毒學失敗的受試者於病毒學失敗時皆有NS5A抗藥性相關取代，敏感性閥值為病毒種群的1%。

2位基因型1a病毒學失敗的受試者中，一位在12週時發生病毒學突破，其病毒於基礎期及復發時帶有NS5A抗藥性相關取代Q30T，並於病毒學突破時出現NS5A抗藥性相關取代L31M及Y93H；另一位受試者的病毒於基礎期及復發時帶有NS5A抗藥性相關取代Y93N，並於復發時出現低量的NS5A相關取代K24R（1.2%）及NS3相關取代V36A（2%）。

4位基因型3a病毒學失敗的受試者中，一位受試者其病毒帶有NS5A抗藥性相關取代E92K；另二位受試者於復發時其病毒帶有Y93H，此取代自基礎期即大量存在；其餘受試者在基礎期及復發時其病毒帶有NS5A抗藥性相關取代A30K，並於復發時出現少量的NS3相關取代Q41K（2%）、V55A（3%）及 R155M（1%）。

基因型4d病毒學失敗的受試者於復發時其病毒帶有NS5A抗藥性相關取代Y93H。

在 POLARIS-1 試驗發生病毒學失敗的受試者中，未發現 NS5B 核苷酸類似物抑制劑抗藥性相關取代。

在 POLARIS-4 試驗中，182 位曾接受 DAA 治療但未曾接受 NS5A 抑制劑治療的受試者以 VOSEVI 治療 12 週。這 182 位受試者中，有 1 位（1%）（基因型 1a）復發，並經分析確

認已產生抗藥性。此位受試者於復發時帶有 NS5A 抗藥性相關取代 M28T（7.5%），未觀察到有 NS3/4A 蛋白酶抑制劑或核苷酸類似物 NS5B 抑制劑相關取代。

抗藥性相關取代的持續性

關於 sofosbuvir、velpatasvir 或 voxilaprevir 抗藥性相關取代的持續性，目前尚無資料。投與其它的 NS5A 抑制劑後所觀察到的 NS5A 抑制劑抗藥性相關取代在大部分的病人可以持續一年以上。病毒出現或持續帶有 sofosbuvir、velpatasvir 或 voxilaprevir 抗藥性相關取代的長期臨床影響尚不清楚。

基礎期 HCV 變體對治療反應的影響

針對POLARIS-1及POLARIS-4試驗的受試者，分析研究SVR12反應率與基礎期帶有NS3/4A蛋白酶抑制劑及NS5A抑制劑之抗藥性相關取代的關聯性。在抗藥性分析中，納入考慮的胺基酸位置包括NS3位置36、41、43、54、55、56、155、156、168及NS5A位置24、28、30、31、58、92、 93。以病毒種群15%為敏感性閥值的次一世代定序分析來定義基礎期抗藥性相關胺基酸取代，此取代可能包括與亞型特異性參考相關的自然多態性或過去的治療造成的取代。

整體而言，在 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗中，曾接受 DAA 治療之受試者，其基礎期是否帶有 NS3/4A 蛋白酶抑制劑、NS5A 抑制劑及核苷酸類似物 NS5B 聚合酶抑制劑等抗藥性相關取代並不影響 VOSEVI 治療 12 週的 SVR 反應率。在 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗中，受試者於基礎期不論是否帶有 NS3 及 NS5A 抗藥性相關取代，接受 VOSEVI 治療 12 週後的 SVR12 反應率皆為≧97%。

POLARIS-1試驗的受試者在納入試驗前曾接受NS5A抑制劑治療，其中79%（206/260，涵蓋所有基因型）受試者於基礎期帶有NS5A抗藥性相關取代者。NS5A抗藥性相關取代最常發生於主要的抗藥性相關胺基酸位置30（97/206; 47%）、31（58/206; 28%）及93（103/206; 50%）。百分之五十（n=113/206）的受試者帶有一個NS5A抗藥性相關取代，32%（65/206）受試者被檢測到帶有2個抗藥性相關取代，被檢測出至少帶有3個抗藥性相關取代的受試者則佔14%（28/206）。不分基因型，NS3/4A蛋白酶抑制劑抗藥性相關取代的整體盛行率為15%（37/248）。NS3抗藥性相關取代最常發生於基因型1a的位置36（5/17; 29%）及168（7/17; 41%）以及基因型1b的位置56（8/12; 67%）。基因型2、3或4的受試者中各有1-2位可檢測到位置36、56或168的取代。

POLARIS-4 試驗的受試者在納入試驗前曾接受不含 NS5A 抑制劑的 DAA 療程，其中接受 VOSEVI 治療 12 週的受試者中，有 32%（57/177）於基礎期帶有 NS5A 抗藥性相關取代。大部分的受試者帶有一個 NS5A 抗藥性相關取代（n=40; 70%）。NS5A 抗藥性相關取代最常發生於胺基酸位置 31（n=27; 47%）。基礎期 NS3/4A 蛋白酶抑制劑抗藥性相關取代的整體盛行率為 12%（21/169）。NS3 抗藥性相關取代最常發生於基因型 1a 的位置 55（5/10）

及 168（3/10）、基因型 1b（3/5）及基因型 2（3/3）的位置 56 以及基因型 4（3/3）的位置 168。

在 POLARIS-1 試驗中，基礎期帶有核苷酸類似物 NS5B 聚合酶抑制劑抗藥性相關取代的 19 位受試者中有 18 位（95%）達到 SVR12，包括 2 位在基礎期除了 NS5A 抗藥性相關取代之外，還帶有 S282T 核苷酸類似物 NS5B 聚合酶抑制劑抗藥性相關取代的受試者。在 POLARIS-4 試驗中，基礎期帶有核苷酸類似物 NS5B 聚合酶抑制劑抗藥性相關取代的 14 位受試者全都達到 SVR12。

交叉抗藥性

各 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑之間及各 HCV NS5A 抑制劑之間可能存在交叉抗藥性。Sofosbuvir、velpatasvir 及 voxilaprevir 各自可以抵抗其它不同作用機轉類別之 DAA 的抗藥性相關取代，例如 voxilaprevir 可以完全抵抗帶有 NS5A 抗藥性相關取代及核苷酸類似物 NS5B 抑制劑抗藥性相關取代的病毒。

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害性

致癌性及致突變性

*Sofosbuvir：*Sofosbuvir在一系列的體內或體外分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析以及小鼠體內微核分析。為期2年的小鼠及大鼠致癌性研究顯示，在sofosbuvir劑量高達200毫克/公斤/日（雄小鼠）、600毫克/公斤/日（雌小鼠）及750毫克/公斤/日（大鼠），其主要循環代謝物GS-331007暴露量分別較人類建議劑量之暴露量高出約4倍（雄小鼠）、17倍（雌小鼠）及9倍（大鼠）時，sofosbuvir並未顯現致癌性。

*Velpatasvir：*Velpatasvir在一系列的體內或體外分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析以及大鼠體內微核分析。在為期 6 個月的 rasH2 基因轉殖小鼠研究（劑量高達 1000 毫克/公斤/日，暴露量約為人類建議劑量之暴露量的 48 倍）及為期 2 年的大鼠致癌性研究（劑量高達 200 毫克/公斤/日，暴露量約為人類建議劑量之暴露量的 6 倍）中，velpatasvir 並未顯現致癌性。

*Voxilaprevir：*Voxilaprevir 在一系列的體內或體外分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析以及大鼠體內微核分析。目前尚未有 voxilaprevir 的致癌性研究。

生育力損害性

*Sofosbuvir：*對大鼠的研究顯示，在最高試驗劑量使主要循環代謝物GS-331007暴露量約為人類建議劑量之暴露量的4倍時，sofosbuvir對胚胎-胎兒生存力或對生育力沒有影響。

Velpatasvir：對大鼠的研究顯示，在最高試驗劑量使velpatasvir暴露量約為人類建議劑量之暴露量的4倍時，velpatasvir對胚胎-胎兒生存力或對生育力沒有影響。

Voxilaprevir：對大鼠的研究顯示，在最高試驗劑量使voxilaprevir暴露量約為人類建議劑量之暴露量的149倍時，voxilaprevir對胚胎-胎兒生存力或對生育力沒有影響。

14 臨床試驗

14.1 臨床試驗概述

曾於兩個第三期臨床試驗評估VOSEVI療效，受試者在納入試驗之前均曾接受DAA治療，且為HCV基因型1、2、3、4、5或6感染、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化之病人。摘要說明如表8。

表8　VOSEVI的臨床試驗，受試者為曾接受DAA治療的HCV感染病人

試驗	受試者族群	試驗組及對照組 （接受治療的受試者人數）
POLARIS-1[a] (NCT02607735)	基因型1、2、3、4、5或6， 曾接受NS5A抑制劑治療[b]， 未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	• VOSEVI 12 週（263） • 安慰劑 12 週（152）
POLARIS-4[c] (NCT02639247)	基因型1、2、3或4， 曾接受DAA治療[d]但未曾接受NS5A抑制劑治療， 未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	• VOSEVI 12 週（182） • SOF/VEL12 週（151）

DAA：直接作用性抗病毒劑；SOF：sofosbuvir；VEL：velpatasvir

a. 雙盲安慰劑對照試驗

b. 臨床試驗中，受試者曾接受的NS5A抑制劑包括daclatasvir、elbasvir、ledipasvir、ombitasvir、velpatasvir。

c. 開放標示試驗

d. 臨床試驗中，受試者曾接受sofosbuvir單方或sofosbuvir合併以下藥品的治療：peginterferon alfa/ribavirin、ribavirin、HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑（boceprevir、simeprevir或telaprevir）。

臨床研究期間係採用定量下限（LLOQ）為 15 IU/mL 的 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 試驗（第 2.0 版）來檢測血清 HCV RNA 含量。這二個臨床試驗的主要療效指標為持續性病毒學療效反應（SVR12），其定義為治療停止後 12 週的 HCV RNA 低於 LLOQ。復發的定義為，完成治療的受試者於治療結束後 HCV RNA 高於或等於 LLOQ。治療中病毒學失敗的定義為病毒量突破(breakthrough)、反彈回升(rebound)或無反應。

14.2 針對曾接受 DAA 治療的 HCV 感染受試者的臨床研究

曾接受 NS5A 抑制劑治療、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的成人（POLARIS-1 試驗）

POLARIS-1為隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，比較VOSEVI治療12週與安慰劑治療12週。受試者曾接受含NS5A抑制劑的DAA治療失敗、感染HCV基因型為1、2、3、4、5或6、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化。感染HCV基因型1的受試者以1:1隨機分配至VOSEVI或安慰劑組，感染HCV基因型2、3、4、5或6的受試者則全部納入VOSEVI組。隨機分配依是否併有肝硬化分層。

兩組受試者的人口統計學及基礎特性整體而言相似。受試者共415人，年齡中位數為59歲（範圍：27至84歲）；77%受試者為男性；多數受試者為白人(81%)，其次為黑人(14%)，亞洲人僅佔3%；基礎身體質量指數（BMI）≧30公斤/公尺^{2}者佔33%；大部分受試者感染HCV基因型1（72%）或基因型3（19%）；具有非-CC IL28B基因型（CT或TT）者佔82%；基礎HCV RNA≧800,000 IU/mL者佔74%；併有代償性肝硬化者佔41%。POLARIS-1試驗中，受試者在納入試驗之前，曾接受DAA療程中的NS5A抑制劑有：ledipasvir（51%）、daclatasvir（27%）、ombitasvir（11%）、velpatasvir（7%）與elbasvir（3%）。

POLARIS-1臨床試驗的SVR12依HCV基因型分列於表9，安慰劑組無受試者達SVR12。

表9　POLARIS-1臨床試驗：VOSEVI治療組未併有肝硬化或併有代償性肝硬化受試者的病毒學結果（治療後12週持續性病毒學療效反應[SVR12]），依HCV基因型分列

	VOSEVI 12週 (N=263)								
	整體 (所有GT)[a] (N=263)	**GT-1**			**GT-2 (N=5)**	**GT-3 (N=78)**	**GT-4 (N=22)**	**GT-5 (N=1)**	**GT-6 (N=6)**
		GT-1a (N=101)	**GT-1b (N=45)**	**整體[b] (N=150)**					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
未達到SVR之受試者的治療結果									
治療中病毒學失敗	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
復發[c]	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
其它[d]	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT =基因型

a. 達到SVR12的受試者中，有1位無法判定基因型。

b. 基因型 1的受試者中，有4位其亞型非1a或1b。這4位病人皆達到SVR12。

c. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA < LLOQ的受試者人數。

d. 其它包括因為不良事件而中斷的受試者、失去聯繫的受試者或退出試驗的受試者。

曾接受不含 NS5A 抑制劑的 DAA 療程、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的成人（POLARIS-4 試驗）

POLARIS-4為隨機分配、開放標籤試驗，比較VOSEVI治療12週與SOF/VEL治療12週。受試者曾接受未含NS5A抑制劑的DAA療程且治療失敗、感染HCV基因型為1、2、3或4、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化。試驗排除只接受過NS3/4A蛋白酶抑制劑治療的受試者。感染HCV基因型1、2或3的受試者以1:1隨機分配至VOSEVI或SOF/VEL組，隨機分配依HCV基因型及是否併有肝硬化分層。感染HCV基因型4的受試者則全部納入VOSEVI組。本臨床試驗未納入基因型5或6的受試者。

兩組受試者的人口統計學及基礎特性整體而言相似。受試者共333人，年齡中位數為58歲（範圍：24至85歲）；77%受試者為男性；大多數受試者為白人(87%)，其次為黑人(9%)，亞洲人僅佔1%；基礎BMI≧30公斤/公尺^{2}者佔35%；具有非-CC IL28B基因型（CT或TT）者佔81%；基礎HCV RNA≧800,000 IU/mL者佔75%；併有代償性肝硬化者佔46%。在POLARIS-4試驗中，85%受試者在納入試驗前曾接受的DAA療程包含sofosbuvir合併下列藥品治療：peginterferon alfa及ribavirin或ribavirin（69%）、HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑（boceprevir、simeprevir或telaprevir; 15%）、研究中的DAA（<1%）。另15%未曾接受過sofosbuvir治療的受試者，大部分接受過研究中的HCV DAA或已核准的HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑治療，其中部分受試者再加上peginterferon alfa及ribavirin。

對於感染HCV基因型1a及3的受試者，VOSEVI治療12週組達到SVR12的比例高於sofosbuvir/velpatasvir治療12週組；對於感染HCV基因型1b及2的受試者，VOSEVI治療12週組達到SVR12的比例與sofosbuvir/velpatasvir治療12週組相當；對於感染HCV基因型4、5及6的受試者則沒有可供比較的資料。以上結果顯示，VOSEVI對於部分基因型的療效並未優於sofosbuvir/velpatasvir，因此VOSEVI僅適用於治療感染HCV基因型1a或3且曾接受含sofosbuvir但未含NS5A抑制劑之DAA療程的成人。

感染 HCV 基因型 1、2 及 3 曾接受含 sofosbuvir 療程治療的受試者，其病毒學結果列於表 10。

表 10　POLARIS-4 臨床試驗：VOSEVI 治療組*及 SOF/VEL 治療組*未併有肝硬化或併有代償性肝硬化受試者的病毒學結果（治療後 12 週持續性病毒學療效反應[SVR12]），依 HCV 基因型分列

*曾接受含sofosbuvir療程治療的受試者	**VOSEVI** **12週** **(N=139)**	**SOF/VEL** **12週** **(N=125)**

整體（基因型1、2及3）		
SVR12	97% (135/139)	88% (110/125)
未達到SVR12		
治療中病毒學失敗	0% (0/139)	1% (1/125)
復發[a]	1% (1/139)	10% (13/124)
其它[b]	2% (3/139)	1% (1/125)
基因型1		
SVR12	96% (52/54)	85% (34/40)
未達到SVR12		
治療中病毒學失敗	0% (0/54)	0% (0/40)
復發[a]	2% (1/54)	13% (5/40)
其它[b]	2% (1/54)	3% (1/40)
基因型1a		
SVR12	97% (35/36)	82% (23/28)
未達到SVR12		
治療中病毒學失敗	0% (0/36)	0% (0/28)
復發[a]	3% (1/36)	18% (5/28)
其它[b]	0% (0/36)	0% (0/28)
基因型1b		
SVR12	94% (17/18)	92% (11/12)
未達到SVR12		
治療中病毒學失敗	0% (0/18)	0% (0/12)
復發[a]	0% (0/18)	0% (0/12)
其它[b]	6% (1/18)	8% (1/12)
基因型2		
SVR12	100% (31/31)	97% (32/33)
未達到SVR12		
治療中病毒學失敗	0% (0/31)	3% (1/33)
復發[a]	0% (0/31)	0% (0/32)
其它[b]	0% (0/31)	0% (0/33)
基因型3		
SVR12	96% (52/54)	85% (44/52)
未達到SVR12		

治療中病毒學失敗	0% (0/54)	0% (0/52)
復發[a]	0% (0/54)	15% (8/52)
其它[b]	4% (2/54)	0% (0/52

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA < LLOQ的受試者人數。

b. 其它包括因為不良事件而中斷的受試者、失去聯繫的受試者或退出試驗的受試者。

在 POLARIS-4 試驗中，有 18 位感染 HCV 基因型 4（併有或未併有肝硬化）曾接受含 SOF 但未含 NS5A 抑制劑的 DAA 療程的受試者，在接受 VOSEVI 治療 12 週後，全部達到 SVR12。

16 包裝及儲存

每錠 VOSEVI 含 400 毫克 sofosbuvir、100 毫克 velpatasvir 及 100 毫克 voxilaprevir。米色膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有"3"字樣。VOSEVI 錠劑盛裝於可防兒童開啟的藥瓶內，每瓶裝有 28 顆膜衣錠、聚酯棉團 及一個矽膠乾燥劑。

請儲存於30 °C以下。請儲存於原包裝內。

VOSEVI、ATRIPLA、GENVOYA、HARVONI、及ODEFSEY是Gilead Sciences, Inc.或其相關公司的商標。本文引用的所有其它商標均屬其各自所有者的財產。

藥商：香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區松仁路32號10樓之1、36號10樓之1

中間產物製造廠: Hovione Limited (Loughbeg, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland)

Hovione FarmaCiência S.A. (Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal)

成品製造廠：Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland)

TWN-JUL21-US-NOV19