

華安藥品股份有限公司 函

機關地址：台北市敦化北路 311 號 2 樓

聯絡人：郭亭鈺 (分機 435)

電話：(02) 2713-1520

傳真：(02) 8712-5541

受文者：臺中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：中華民國 112 年 01 月 03 日

發文字號：華(管)字第 112010306 號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證、TFDA 核准函、新版仿單

主旨：本公司經銷藥品「Epclusa Film-Coated Tablets (宜譜莎膜衣錠)，衛生部藥輸字第 027547 號」適應症及仿單內容變更事宜，詳如說明，敬請查照。

說明：

- 一、上述藥品衛生福利部於 110 年 12 月 2 日(核准字號：衛授食字第 1106012895 號) 核准適應症變更「適用於治療 12 歲以上且體重至少 30 公斤之兒童與成人病人的慢性 C 型肝炎病毒(HCV)基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染症。」，仿單內容亦隨之變動(詳如附件新版仿單)。
- 二、本公司即日從批號 20SXG033D1 起，將以新仿單供貨予 貴院，請通知 貴院各相關單位。
- 三、承蒙 貴院對本公司產品的支持，深表感念，特此致謝。

正本：臺中榮民總醫院嘉義分院

副本：





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



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

適用於治療12歲以上且體重至少30公斤之兒童與成人病人的慢性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感染病人之處置的醫師來著手進行及監視Epclusa的治療。

劑量

Epclusa用於成人病人的建議劑量為每日一次隨食物或不隨食物口服一顆400毫克/100毫克錠劑(參見第5.2節)。

Epclusa用於12至<18歲且體重至少30公斤之兒童病人的建議劑量為每日一次隨食物或不隨食物口服一顆400毫克/100毫克錠劑，治療12週(參見第5.2節)。

表 1：成人的建議療法與療程，不論 HCV 基因型

成人病人族群 ^a	療法與療程
---------------------	-------



未曾接受治療與曾經接受治療，未併有肝硬化的病人及併有代償性肝硬化的病人	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病人	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)的病人與肝臟移植後復發HCV感染的病人(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公斤的病人為每日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清除率調降。關於ribavirin的劑量調整方式，請參閱含有ribavirin的處方資訊。

應囑咐病人，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，應指示病人儘快服用該錠藥物，然後病人應於平常的時間服用下一劑藥物。如果已經超過18小時，則應指示病人繼續等候，然後於平常的時間服用下一劑Epclusa。應囑咐病人切勿一次服用兩倍劑量的Epclusa。

先前曾使用含NS5A之療法治療失敗的成人病人
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
對老年病人，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病人，包括須接受透析治療的病人，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/分鐘之病人的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)的病人，並不須調整Epclusa的劑量(參見第5.2節)。曾針對併有CPT B級肝硬化的病人評估過Epclusa的安全性與療效，但尚未對併有CPT C級肝硬化的病人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12歲以下及體重不足30公斤之兒童的安全性與療效尚未確立。

用法
口服使用。

應指示病人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-糖蛋白(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併用時，曾觀察到發生危及生命之嚴重心搏徐緩及心臟傳導阻滯的病例，心搏徐緩通常都是在數小時至數天之內發生，但也曾觀察到經過較長時間才發生的病例，這些病例大多數都是發生於開始HCV治療後的2週之內。

對接受Epclusa治療的病人，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。

如果認為必須同時使用amiodarone，建議在併用的最初48小時讓病人住院進行心臟監測，之後在最初至少2週治療期間應每天回診監測或自我監測心跳速率。

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治療的病人，也應進行上述的心臟監測。

對所有同時使用或最近曾使用amiodarone的病人，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。所有病人在開始治療前都應先接受HBV篩檢。由於合併感染HBV/HCV的病人有發生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之療法治療失敗的病人

根據曾經使用含有其他NS5A抑制劑之療法治療失敗的病人中常會出現的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之病人使用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病人，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病人使用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病人，包括須接受透析治療的ESRD病人，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)之病人的安全性資料。此外，目前也沒有用於腎功能不全之兒童病人的安全性資料。請參閱ribavirin錠劑之處方資訊中關於對腎功能不全病人使用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病人。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病人，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級肝硬化的病人評估過Epclusa的安全性與療效(參見第4.8與5.1節)。

肝臟移植病人

針對肝臟移植後的病人評估過使用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，應以個別病人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之病人的國際標準化比值[INR]，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。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}				與 Epclusa 併用的建議
	活性成分	C _{max}	AUC	C _{min}	
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。
H₂ 受體拮抗劑					
Famotidine (單劑 40 毫克)/sofosbuvir/velpatasvir (單劑 400/100 毫克) ^c	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。
Famotidine 與 Epclusa 同時給藥 ^d	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (升高胃中 pH 值)					
Famotidine (單劑 40 毫克)/sofosbuvir/velpatasvir (單劑 400/100 毫克) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
於投予 Epclusa 的 12 小時之前投予 Famotidine ^d (升高胃中 pH 值)	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	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。
Omeprazole 與 Epclusa 同時給藥 ^d	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		

Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e (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) ^e 於授予Epclusa的4小時之後授予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	對 amiodarone、velpatasvir 及 sofosbuvir 之濃度的影響不明。			將amiodarone與含有sofosbuvir的療法併用可能會導致嚴重的症狀性心搏徐緩。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)/ 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病人。	
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 觀察發現： Sofosbuvir			↓ 0.52 (0.43,	↓ 0.52 (0.46,

		0.62)	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)	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)		
Itraconazole ^e Voriconazole ^e Posaconazole ^e Isavuconazole ^e					
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 觀察發現： Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		Epclusa 禁止與 rifampicin 併用(參見第 4.3 節)。
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 觀察發現： Sofosbuvir	↓ 0.64 (0.53, 0.77)	↓ 0.76 (0.63, 0.91)		Epclusa 禁止與 rifabutin 併用(參見第 4.3 節)。
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 治療的病人，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 fumarate (600/200/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 毫克每日一次) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	將 Epclusa 與 efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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)。
	Sofosbuvir	↑ 1.4 (1.1, 1.7)	↔		
	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：整合酶抑制劑					
Raltegravir (400 毫克每日兩次) ^a +	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42,	不須調整 Epclusa、raltegravir 或 emtricitabine/tenofovir disoproxil

emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 毫克每日一次)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 毫克每日一次) ^{c, d}	Sofosbuvir	↔	↔	1.5)	fumarate 的劑量。
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200/10 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 alafenamide fumarate 的劑量。
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (150/150/200/300 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)		不須調整 Epclusa 或 pravastatin 的劑量。
	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				
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)/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	Norelgestromin	↔	↔	↔	

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	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感染症病人所進行之第3期臨床研究的整合資料中，就接

受Epclusa治療12週的病人而言，因發生不良事件而永久停止治療的病人比例為0.2%，發生任何嚴重不良事件的病人比例為3.2%。在臨床研究中，頭痛、疲倦及噁心是使用Epclusa治療12週之病人最常通報(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病人而言，通報發生這些及其他不良事件的頻率和使用Epclusa治療的病人大致相當。

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病人

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級肝硬化的病人分別使用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治療的病人而言，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週的病人中，分別有23%及7%的病人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週的病人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病人中的不良反應

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感染病人接受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)。

兒童族群

Epclusa用於12歲以上之兒童病人的安全性評估乃是以一項第2期開放性臨床研究(研究1143)的資料為依據，這項研究評估了102位使用sofosbuvir/velpatasvir治療12週的病人。所觀察到的不良反應和針對成人所進行之Epclusa臨床研究的觀察結果相符合。

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。在這些成人健康志願者研究中，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，應監視病人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，以及觀察病人的臨床狀態。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：全身性抗病毒劑；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(EC₅₀)值如表4所示。Sofosbuvir與velpatasvir對臨床分離病毒株的EC₅₀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

- 針對相同實驗室複製子進行多次試驗的平均值。
- 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。
- 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。
- 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	含有源自臨床分離病毒株之NS5B的複	含有源自臨床分離病毒株之NS5A的複
-----	--------------------	--------------------

基因型	製子		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(IC₅₀)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R AVs。

臨床研究

針對未併有肝硬化之病人及併有代償性肝硬化之病人所進行的研究

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週之病人所進行的整合分析中，有12位病人(2位基因型1病人與10位基因型3病人)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的病人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感染症的病人發生病毒學治療失敗。

在2位病毒學治療失敗的基因型1病人中，有1位病人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，另一位病人則是帶有於治療期間發生NS5A RAV突變L31I/V與Y93H的病毒。這兩位病人的病毒在基礎期時都帶有NS5A RAV突變。在這2位病人中，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病人中發現，全部10位病人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位病人在基礎期與治療後都帶有Y93H突變)，在這10位病人中，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病人所進行的研究

在一項針對併有失代償性肝硬化，並接受Epclusa+ RBV治療12週之病人所進行的第3期研究中，有3位病人(1位基因型1病人與2位基因型3病人)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感染症的病人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病人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病人中，有1位病人在治療失敗時帶有NS5A RAV突變Y93N。另一位病人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。這位病人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的病人帶有少量(<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病人及併有代償性肝硬化之病人所進行的研究

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病人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位病人中，有1,023位病人被納入這項NS5A RAVs分析；有7位病人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位病人則是因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%)病人的病毒在基礎期帶有NS5A RAVs。在感染基因型2、4及6 HCV的病人中，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的病人。

基礎期RAVs對感染基因型1、2、4、5及6 HCV之病人的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之病人中的SVR12反應率要低於未帶有Y93H的病人，摘要說明如表7。在ASTRAL-3研究中，有9%使用Epclusa治療的病人在基礎期檢出Y93H RAV。

表6：基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之病人中的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之病人中的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	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)
95% CI	92.9%至98.0%	82.8%至96.4%	92.8%至98.6%
帶有Y93H者中的SVR	84.0% (21/25)	50.0% (2/4)	90.5% (19/21)
95% CI	63.9%至95.5%	6.8%至93.2%	69.6%至98.8%
未帶有Y93H者中的SVR	96.4% (242/249)	93.4% (71/76)	98.8% (171/173)
95% CI	94.3%至98.9%	85.3%至97.8%	95.9%至99.9%

在第3期研究中，並未於任何病人的基礎期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位病人全都達到SVR12。

針對併有失代償性肝硬化(CPT B級)之病人所進行的研究

曾針對一項第3期研究(ASTRAL-4)中併有失代償性肝硬化的病人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位病人中，有85位病人被納入這項NS5A RAVs分析；有2位病人因未達到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週的病人中，有29% (25/85)之病人的病毒在基礎期帶有NS5A RAVs：在感染基因型1、2、3及4 HCV的病人中分別有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之病人中的SVR12如表8所示。

表 8：基礎期帶有或未帶有 NS5A RAVs 之病人中的 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病人在基礎期時係帶有NS5A取代反應Y93H；這位病人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週治療組的病人在基礎期時帶有NS5B NI RAVs (N142T與L159F)，且3位病人全都達到SVR12。

兒童族群

在研究1143中，NS5A與NS5B RAVs的存在並不會影響治療結果；所有在基礎期時帶有NS5A (n=16)或NS5B NI (n=5) RAVs的病人在使用Epclusa治療12週後都達到SVR。

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病人評估過Epclusa的療效。

臨床療效與安全性

成人

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感染症病人所進行的第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感染症病人所進行的第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感染症病人所進行的第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 感染症成人病人的研究

研究	病人族群	研究分組 (接受治療的病人數)
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 代償性肝硬化	Epclusa 12 週(277) SOF+RBV 24 週(275)
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=未曾接受治療的病人；TE=曾經接受治療的病人(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病人)

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公斤的病人為每日1,000毫克，分成兩次服用，體重≥75公斤的病人則為每日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治療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病人及併有代償性肝硬化之病人所進行的臨床研究

感染基因型1、2、4、5及6 HCV的成人病人 – 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感染症病人評估使用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感染症的病人依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感染症的病人皆納入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位接受治療的病人中，中位年齡為56歲(範圍：18至82歲)；有60%的病人為男性；79%為白人，9%為黑人；有21%之病人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感染症的病人比例分別為53%、17%、19%、5%及7%；有69%的病人帶有非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，安慰劑組並無任何病人達到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 之病人的治療結果								
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的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

感染基因型2 HCV的成人病人 – 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感染症病人評估使用Epclusa治療12週的效果，並和使用SOF+RBV治療12週進行比較。病人依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位接受治療的病人中，中位年齡為58歲(範圍：23至81歲)；有59%的病人為男性；88%為白人，7%為黑人；有33%之病人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 之病人的治療結果		
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的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

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的成人病人 – 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感染症病人評估使用Epclusa治療12週的效果，並和使用SOF+RBV治療24週進行比較。病人依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位接受治療的病人中，中位年齡為52

歲(範圍：19至76歲)；有62%的病人為男性；89%為白人，9%為亞洲人，1%為黑人；有20%之病人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之病人的治療結果		
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的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

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)

SVR12	Epclusa 12週		SOF+RBV 24週 ^a	
	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位病人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病人所進行的臨床研究 – 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感染症病人所進行的隨機分組開放性研究。病人依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位接受治療的病人中，中位年齡為59歲(範圍：40至73歲)；有70%的病人為男性；90%為白人，6%為黑人；有42%之病人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感染症的病人比例分別為78%、4%、15%、3%及<1% (1位病人)。並無任何基因型5 HCV感染症病人被納入研究。有76%的病人帶有非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%的病人併有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病人n=4，基因型4病人n=4

b. 基因型2病人n=4，基因型4病人n=2

c. 基因型2病人n=4，基因型4病人n=2，基因型6病人n=1

ASTRAL-4研究中之基因型1或3 HCV感染症病人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感染症病人發生病毒學治療失敗。

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

	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感染症病人發生治療中病毒學治療失敗。

b. 有1位病人發生治療中病毒學治療失敗；這位病人的藥物動力學資料和未遵從醫囑接受治療相符合。

c. 有1位病人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病人。

在ASTRAL-4研究達到SVR12之病人(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的病人中，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之病人所進行的臨床研究 – 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感染症病人(HCV基因型5和6的病人也允許進入研究，但並無任何這類病人被納入研究)評估使用Epclusa治療12週的效果。病人都接受穩定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位接受治療的病人中，中位年齡為57歲(範圍：25至72歲)；有86%的病人為男性；51%為白人，45%為黑人；有22%之病人的基礎期身體質量指數為 ≥ 30 公斤/米²；有19位(18%)病人併有代償性肝硬化；29%曾經接受治療。整體平均CD4+計數為598 cells/ μ L (範圍：183-1513 cells/ μ L)。

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 之病人的治療結果							
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的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

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

針對肝移植後之病人所進行的臨床研究(研究2104)

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

在79位病人中，平均年齡為62歲(範圍：45至81歲)；有81%病人為男性；82.3%為白人；患有基因型1、2、3或4 HCV感染症的病人比例分別為47%、4%、44%及5%；有51%的病人帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；基礎期的中位數HCV RNA含量為6.4 (log₁₀ IU/mL)；有14位(18%)病人併有代償性肝硬化；59%的病人為曾經接受過治療，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之病人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之病人的治療結果							
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 的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

針對先前曾使用含NS5A之療法治療失敗之病人所進行的臨床研究(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 感染症病人評估使用 Epclusa + RBV 治療 24 週之效果的第 2 期開放性單臂研究。

在 69 位病人中，中位年齡為 57 歲(範圍：31 至 74 歲)；有 77%的病人為男性；88%為白人，4%為黑人；有 29%之病人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 感染症的病人比例分別為 54%、20%及 26%；有 67%的病人帶有非 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%)病人併有代償性肝硬化。所有病人先前都曾使用 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 之病人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-2 (N=14)	GT-3 (N=18)
		GT-1a (N=32)	GT-1b (N=5)	整體 (N=37)		
SVR12	91% (63/69)	97% (31/32)	100% (5/5)	97% (36/37)	93% (13/14)	78% (14/18)
未達到 SVR12 之病人的治療結果						
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的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

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 感染症病人評估 Epclusa + RBV 的效果。基因型 1 HCV 感染症病人先前都曾使用一種 NS5A 抑制劑治療失敗，基因型 2 HCV 感染症病人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。病人依 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 位病人中，中位年齡為 64 歲(範圍：21 至 81 歲)；有 57%的病人為女性；100%為亞洲人；有 35%之病人的基礎期身體質量指數 ≥ 25 公斤/米²；患有基因型 1 或 2 HCV 感染症的病人比例分別為 81%與 19%；有 57%的病人帶有非 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%的病人併有代償性肝硬化。所有的基因型 1 HCV 感染症病人先前都曾使用 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 感染症病人先前都曾使用 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 之病人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 之病人的治療結果						
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的病人人數。

b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

針對須接受透析治療之重度腎功能不全病人所進行的臨床研究-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的病人評估使用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感染症的病人比例分別為42%、12%、27%、7%、3%及8%。在基礎期時，有29%的病人併有肝硬化，22%曾接受治療(先前曾使用任何HCV NS5A抑制劑治療的病人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治療的病人中，有1位病人發生病毒學復發。

兒童族群

一項涵蓋102位HCV感染症病人的第2期開放性臨床研究曾針對12歲以上、患有基因型1、2、3、4或6 HCV感染症的兒童病人評估使用sofosbuvir/velpatasvir治療12週的療效。

共有80位病人(78%)先前未曾接受治療，22位病人(22%)先前曾經接受治療。中位年齡為15歲(範圍：12至17歲)；有51%的病人為女性；73%為白人，9%為黑人，11%為亞洲人；14%為西班牙人/拉丁美洲人；平均身體質量指數為22.7 kg/m² (範圍：12.9至48.9 kg/m²)；平均體重為61公斤(範圍：22至147公斤)；58%的基礎期HCV RNA含量高於或等於800,000 IU/mL；患有基因型1、2、3、4或6 HCV感染症的受試者比例分別為74%、6%、12%、2%及6%；並無任何病人併有已知的

肝硬化。大部份病人(89%)都是因垂直感染而罹病。

整體的SVR率為95% (97/102)，在基因型1 HCV感染病人中為93% (71/76)，在基因型2 (6/6)、基因型3 (12/12)、基因型4 (2/2)和基因型6 (6/6) HCV感染病人中皆為100%，有1位提早停止治療的病人出現復發的現象；另外4位未達到SVR12的病人並不符合病毒學治療失敗的標準(如失去追蹤)。

老年人

Epclusa的臨床研究共收錄了156位65歲(含)以上的病人(第3期臨床研究之病人總數的12%)，在≥65歲之病人中所觀察到的療效反應率在<65歲之病人中所見者大致相當。

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型肝炎病人評估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之病人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AUC₀₋₂₄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感染病人中，sofosbuvir與GS-331007的AUC₀₋₂₄及C_{max}都大致相當。相對於健康受試者(n=331)，velpatasvir在感染HCV之病人中的AUC₀₋₂₄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-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-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-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感染病人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[¹⁴C]-sofosbuvir之後，[¹⁴C]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[¹⁴C]-velpatasvir之後，[¹⁴C]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[¹⁴C]-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¹⁴C-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¹⁴C-sofosbuvir之後，¹⁴C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¹⁴C-velpatasvir之後，¹⁴C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之病人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)的病人以及必須接受血液透析治療的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>80毫升/分鐘/1.73米²)的病人相比較，輕度、中度與重度腎功能不全之病人中的sofosbuvir AUC_{0-inf}分別會高出61%、107%與171%，GS-331007 AUC_{0-inf}則分別會高出55%、88%與451%。在ESRD病人中，於進行血液透析的1小時前投予sofosbuvir時，sofosbuvir的AUC_{0-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病人中，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-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)的病人投予單劑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)的成人病人連續7天投予400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和肝功能正常的病人相比較，中度和重度肝功能不全之病人中的sofosbuvir AUC₀₋₂₄分別會高出126%與143%，GS-331007 AUC₀₋₂₄則分別會高出18%與9%。針對感染HCV之成人病人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)的成人病人投予單劑100毫克的velpatasvir，然後研究velpatasvir的藥物動力學。中度和重度肝功能不全之病人中的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之病人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

就成人而言，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

在12歲以上並接受每日一次口服sofosbuvir/velpatasvir 400毫克/100毫克治療的兒童病人中，sofosbuvir、GS-331007與velpatasvir的暴露量和接受每日一次口服sofosbuvir/velpatasvir 400毫克/100毫克治療之成人中的暴露量大致相當。

Sofosbuvir、GS-331007與velpatasvir在12歲以下及體重<30公斤之兒童病人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
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Polyethylene glycol/Macrogol 3350
Talc
Iron oxide red

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-NOV21-EU-AUG20-ICGPS (EU)-AUG20-US-NOV19