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
HARVONI(併用或未併用ribavirin)適用於治療患有慢性C型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因型1、4、5或6感染症的患者【*參見劑量與用法(2)及臨床研究(14)*】。

2 劑量與用法
2.1 成人建議劑量
HARVONI的建議劑量為每日一次口服一顆錠劑，可與食物併服亦可不與食物併服【*參見臨床藥理學(12.3)*】。
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(14)*】。
表1所示為針對不同病患族群使用HARVONI治療時的建議療法與療程。
對合併感染HCV/HIV-1的患者，請遵循表1的劑量建議【*參見臨床研究(14)*】。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、4、5或6 HCV感染患者的建議療法與療程

	病患族群	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患者，可考慮使用HARVONI治療8週【*參見臨床研究(14.2)*】。
** 曾經接受治療的患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患者。
† 對曾經接受治療、併有肝硬化、且可使用ribavirin的基因型1患者，可以考慮使用HARVONI+ribavirin治療12週【*參見臨床研究(14.2)*】。關於ribavirin的劑量建議，請參見註腳§。
‡ 對併有代償性肝硬化的患者，ribavirin的起始劑量為600毫克，體重< 75公斤的患者可調增至1000毫克，體重≥ 75公斤的患者可調增至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。

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【*參見臨床研究(14.5)*】。

2.2 重度腎功能不全與末期腎病
對重度腎功能不全(估計腎絲球體過濾率[eGFR]低於30毫升/分鐘/1.73米^2)或併有末期腎病(ESRD)的患者，由於sofosbuvir的主要代謝物的暴露量較高(高達20倍)，因此無法提供任何劑量建議【*參見特殊族群之使用(8.6)與臨床藥理學(12.3)*】。

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 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阻斷劑的患者，或併有基礎心臟共病症及/或晚期肝病的患者，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患者，當準備合併投予HARVONI時：
- 應告知患者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治療的患者，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的患者，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患者應立即就醫評估。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)*】。

5.2 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(如rifampin、聖約翰草)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或聖約翰草)併用【*參見藥物交互作用(7.2)*】。

5.3 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)*】。

5.4 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)*】
不建議將HARVONI與其他含有sofosbuvir成分的產品併用。

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(5.1)*】

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。
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、開放設計第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(14)*】。
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 N=215	HARVONI 12週 N=539	HARVONI 24週 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%

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設計試驗(研究1119、ION-4及ELECTRON-2)的整合資料【*參見臨床研究(14.3)*】。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%)。

<u>併有肝硬化之受試者中的不良反應</u>
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(14.2)*】。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+RBV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(N=78)	HARVONI+RBV 1(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

<u>合併感染HIV-1之受試者中的不良反應</u>
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設計臨床試驗(研究ION-4)【*參見臨床研究(14.4)*】。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%)。

<u>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</u>
對接受肝臟移植且/或併有失代償性肝病之患者使用HARVONI合併ribavirin(RBV)治療之安全性評估的依據為2項涵蓋336位接受HARVONI加RBV治療12週之受試者的第2期開放設計臨床試驗的整合資料。Child-Pugh-Turcotte(CPT)評分高於12的患者都被排除於這些試驗之外【*參見臨床研究(14.5)*】。
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RBV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RBV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患者：
在174位併有代償性肝病並接受HARVONI合併RBV治療12週的肝臟移植患者中，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RBV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)之風險的晚期肝病患者，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。

<u>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%。</u>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。

<u>實驗室檢驗異常</u>
*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治療的患者中，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(5.1)*、*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。

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(5.2)*】。

7.2 已確立及潛在顯著的藥物交互作用
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)與臨床藥理學(12.3)*】。

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(5.1)、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 phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	將HARVONI與carbamazepine、phenytoin、phenobarbital或oxcarbazepine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 rifampinc rifapentine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir	將HARVONI與rifabutin或rifapentine併用預期會降低ledipasvir與sofosbuvir的濃度，從而導致SOVALDI的治療效果減弱。不建議併用。不建議將HARVONI與rifampin(一種P-gp誘導劑)併用【*參見警語及注意事項(5.2)*】。
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之療法治療的患者，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 DFc • darunavir/ritonavir+emtricitabine/tenofovir DFc • 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：simeprevirc	↑ 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(5.2)*】。
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。

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(12.3)*】：abacavir、atazanavir/ritonavir、cyclosporine、darunavir/ritonavir、dolutegravir、efavirenz、elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide、emtricitabine、lamivudine、methadone、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
<u>風險摘要</u>
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(8.1)中的試驗資料*】。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%。
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患者。請參閱ribavirin仿單中關於孕婦之使用的說明。

<u>試驗資料</u>
<u>動物試驗的資料</u>
*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
<u>風險摘要</u>
目前並不清楚HARVONI及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(8.2)中的試驗資料*】。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。

<u>試驗資料</u>
*Ledipasvir：*在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔獸中並未發現ledipasvir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*】。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：*在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔獸中並未發現sofosbuvir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*】。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，在餵哺母乳的仔獸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用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

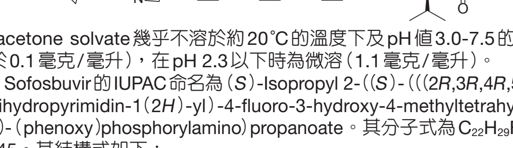
8.5 老年人之使用
HARVONI的臨床試驗曾收納225位65歲(含)以上的受試者(臨床研究中之總受試人數的9%)。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未觀察到任何安全性或有效性方面的整體性差異，在其他報導的臨床經驗中，也未發現老年病患與較年輕之病患的療效反應有任何差異，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。對老年病患，並不須調整HARVONI的劑量【*參見臨床藥理學(12.3)*】。

8.6 腎功能不全
對輕或中度腎功能不全的患者，並不須調整HARVONI的劑量。HARVONI用於重度腎功能不全(eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米^2)患者或須接受血液透析治療之ESRD患者的安全性與療效尚未確立。對重度腎功能不全或併有ESRD的患者，目前並無法提供任何劑量建議【*參見用法用量(2.2)及臨床藥理學(12.3)*】。請參閱ribavirin仿單中關於腎功能不全患者之使用的說明。

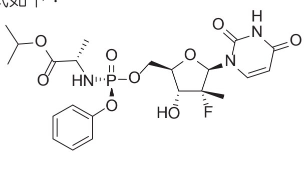
8.7 肝功能不全
對輕度、中度或重度肝功能不全(Child-Pugh A、B或C級)的患者，皆不須調整HARVONI的劑量【*參見劑量與用法(2.1)*、*臨床藥理學(12.3)及臨床研究(14.5)*】。
對併有失代償性肝硬化並接受HARVONI與ribavirin治療的患者，建議視臨床需要進行臨床監視與肝功能實驗室監測【*參見不良反應(6.1)*】。

10 過量
HARVONI使用過量並無任何特定的解毒劑。如果使用過量，應監視患者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患者的臨床狀態。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%。

11 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。

12 臨床藥理學
12.1 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(12.4)*】。

12.2 藥效學
<u>心臟電氣生理學</u>
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。

12.3 藥物動力學
<u>吸收</u>
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%。

<u>食物的影響</u>
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。

<u>分佈</u>
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。

<u>代謝</u>
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%。

<u>排除</u>
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。

<u>特殊族群</u>
*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。
*兒童病患：*Ledipasvir或sofosbuvir在兒童病患中的藥物動力學表現都尚未確立【*參見特殊族群之使用(8.4)*】。
*老年病患：*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)*】。
*腎功能不全患者：*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)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$_{0-inf}$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$_{0-inf}$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【*參見用法用量(2.2)與特殊族群之使用(8.6)*】。
*肝功能不全患者：*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(14.5)*】。

<u>藥物交互作用研究</u>
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(5.2)*】。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(7.2)*】。

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)	Ledipasvir的劑量(毫克)	Sofosbuvir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)
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

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(7.2)*】。

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)	Ledipasvir的劑量(毫克)	Sofosbuvir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每日一次				1.47 (1.37, 1.58)	1.35 (1.29, 1.42)	1.47 (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)
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tenofovirDF + 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。

12.4 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。對於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)。和基因型1相比較，ledipasvir對基因型4a、5a及6a的抗病毒活性較低，其EC_{50}值分別為0.39 nM、0.15 nM及1.1 nM，對基因型6e的活性明顯更低，其EC_{50}值為264 nM。

HCV複製單元分析的結果顯示，對基因型1a、1b及4a的完整長度複製子，以及帶有基因型5a或6a之NS5B編碼的嵌合1b複製單元，sofosbuvir的EC_{50}值為14-110 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)；以及基因型1b：102 nM(範圍：45-170 nM；N=29)。以具複製能力之病毒進行分析的結果顯示，sofosbuvir對基因型1a的EC_{50}值為30 nM。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)。

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

基因型1

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感染患者，8位基因型1b HCV感染患者)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感染症患者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4、5或6

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與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患者中可持續>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

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RBV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RBV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患者中的M28T/V、Q30H/R、L31M、H58D/P與Y93H/N，以及基因型1b患者中的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4、5或6

針對研究1119(N=44)與ION-4(N=8)中感染基因型4之受試者的HCV基因序列所進行的譜系關係分析曾發現7種HCV基因型4亞型(4a、4b、4d、4f、4m、4o及4r)。大部份受試者都是感染亞型4a(N=32；62%)或4d(N=11；21%)；感染其他基因型4亞型的受試者各有1至3位。有3位受試者感染亞型4r，其中有2位發生病毒學復發，且在治療前都合併帶有2種NS5A抗藥性相關多形性(L28M/V+L30R)。

針對研究1119中感染基因型5之受試者的HCV基因序列進行譜系關係分析的結果顯示，幾乎全部都是感染亞型5a(N=39)，但有1位受試者在篩檢或分析中皆未確立亞型。

針對研究ELECTRON-2中感染基因型6之受試者的HCV基因序列所進行的譜系關係分析曾發現7種HCV基因型6亞型(6a、6e、6l、6m、6p、6q及6r)。有32%的受試者是感染亞型6a，並有24%是感染亞型6e。感染6l、6m、6p、6q或6r等其他亞型的受試者各有1至3位。未達到SVR12反應的1位受試者乃是感染亞型6l。

雖然資料有限，但根據在研究1119與ELECTRON-2中所觀察到的低病毒學治療失敗率，依建議使用HARVONI治療感染HCV基因型4、5或6的患者時，治療前的HCV NS5A抗藥性相關多形性預期並不會影響達到SVR反應的可能性。在發生病毒學治療失敗的受試者中所觀察到的特定治療前多形性為基因型4患者中的L28M/V、L30R與P58T，基因型5患者中的L31M，以及基因型6患者中的Q24K、F28V、R30A與T58P。

在3位治療前帶有NS5B V321I(發生於與sofosbuvir及其他核苷酸抑制劑治療失敗有關之位置上的多形性)的基因型4受試者中，有2位出現復發現象：這2位受試者在治療前也帶有NS5A抗藥性相關多形性。在基因型5和6方面，治療前帶有發生於sofosbuvir及其他核苷酸抑制劑抗藥性相關位置之NS5B多形性的受試者皆達到SVR12反應(帶有N142T的基因型5患者，N=1；帶有M289I的基因型5患者，N=1；帶有M289L/I的基因型6患者，N=15)。在臨床試驗中的感染基因型4、5或6 HCV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sofosbuvir抗藥性相關取代反應S282T。

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患者，ledipasvir/sofosbuvir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

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AUC暴露量約為人類於建議臨床劑量下所達到暴露量的5倍。

14 臨床研究

14.1 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；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；以及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來評估，摘述如表7【*參見臨床研究(14.2、14.3、14.4及14.5)*】：

表7 針對患有慢性HCV基因型1、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	病患族群	研究組 (接受治療的受試者人數)
ION-3 (開放設計)	GT1，TN，未併有肝硬化	HARVONI 8週(215) HARVONI+RBV 8週(216) HARVONI 12週(216)
ION-1 (開放設計)	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 (開放設計)	GT1，TE，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 (雙盲)	GT1，TE，併有肝硬化	HARVONI+RBV 12週(77) HARVONI 24週(77)
ION-4 (開放設計)	合併感染GT1與GT4 HCV/HIV-1 TN與TE，併有或未併有肝硬化	HARVONI 12週(GT1患者， N=327；GT4患者，N=8)
研究1119 (開放設計)	GT4與GT5，TN與TE， 併有或未併有肝硬化	HARVONI 12週(GT4患者， N=44；GT5患者，N=41)
ELECTRON-2 (開放設計)	GT6，TN與TE， 併有或未併有肝硬化	HARVONI 12週(25)
SOLAR-1與 SOLAR-2 (開放設計)	感染GT1與GT4且併有失代償性肝硬化的移植手術前患者，或併有Metavir F0-F3纖維變性、代償性肝硬化、失代償性肝硬化或FCH的移植手術後患者	HARVONI+RBV 12週(336) HARVONI+RBV 24週(334)

TN：未曾接受治療的受試者
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患者。

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(RBV)治療的受試者，RBV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，RBV的起始劑量皆為每日600毫克。依據RBV仿單的說明調整RBV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。試驗主要評估指標為「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。

14.2 針對感染基因型1 HCV之受試者所進行的臨床試驗

未曾接受治療且未併有肝硬化的成人患者－ION-3(研究0108)

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感染患者所進行的隨機分配、開放設計試驗。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感染患者治療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感染患者接受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患者－ION-1(研究0102)

ION-1是一項隨機分配、開放設計試驗，針對865位未曾接受治療之基因型1 HCV感染患者(包括併有肝硬化的患者)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感染患者接受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。
c. 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)。

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感染患者特定次群體接受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患者－ION-2(研究0109)

ION-2是一項隨機分配、開放設計試驗，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感染患者，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感染患者接受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)。

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感染患者特定次群體接受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)

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感染患者特定次群體接受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患者－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 + RBV治療，後續再使用Peg-IFN+RBV+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。

14.3 針對感染基因型4、5或6 HCV之受試者所進行的臨床試驗

以下為基因型4、5及6 HCV感染患者的試驗說明、SVR12反應率及復發率相關資料。基因型4、5及6 HCV感染患者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4

在2項開放設計研究(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感染患者使用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感染患者。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感染患者，這些患者都合併感染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

在開放設計的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

在開放設計的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)。

14.4 針對合併感染HCV與HIV-1之受試者所進行的臨床試驗

ION-4是一項開放設計的臨床試驗，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 + RBV、Peg-IFN + RBV + HCV蛋白酶抑制劑或sofosbuvir + RBV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15所示。

表15 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。

14.5 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是兩項開放設計試驗，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16)。CPT評分高於12的患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+RBV治療12週或接受HARVONI+RBV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，RBV的起始劑量皆為每日600毫克。依據RBV仿單的說明調整RBV的劑量【*參見臨床研究(14.1)*】。

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+RBV治療12週之基因型1 HCV感染患者的整合SVR12反應率如表12所示。使用HARVONI+RBV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+RBV 24治療組的結果並未列於表16。

表16 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感染患者使用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+RBV治療12週的移植手術後基因型4 HCV感染患者(N=12)中，SVR12反應率和基因型1患者中的反應率相當；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感染患者(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。

16 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，並以可防兒童開啓的瓶蓋密封。

請存放於30°C(86°F)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-APR16-USFEB16