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-1601r000

5172A-TWN-2016-014290

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

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(5.1)]*。

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	ZEPATIER+Ribavirin‡	12週

療[¶]		
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)。

感染HCV基因型1a且開始治療前帶有NS5A抗藥性相關多型性的患者的建議劑量是根據很少數病人的結果。

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(5.1)、特殊族群之使用(8.9)與臨床藥理學(12.3)]*。
- ZEPATIER禁止與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(5.3)、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抑制OATP1B1/3或強效誘導CYP3A的藥物。
†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 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。

5.2 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)]*。

5.3 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(5.1)]*。

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。

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(5.1)]*。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。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的血中濃度明顯升高。因此，禁止將ZEPATIER與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(5.3)、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(5.3)、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。

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(5.3)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。[§]
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(5.1)]*。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(5.1)]*。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(5.1)]*。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

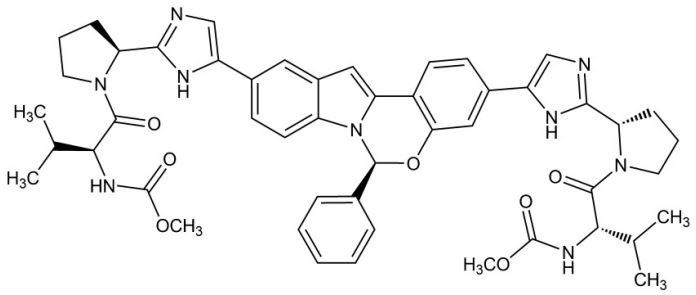
ZEPATIER是一種含有elbasvir與grazoprevir成分的口服用固定劑量複方錠劑。

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。

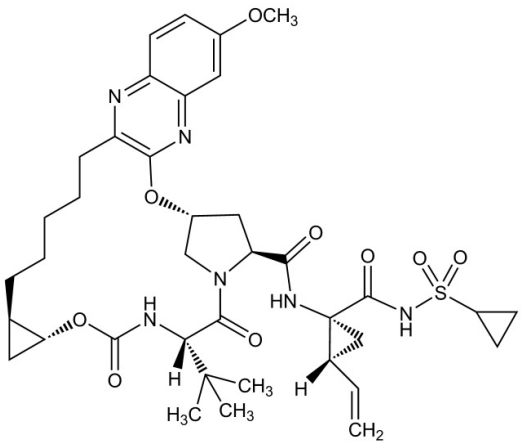
其分子式為$C_{49}H_{55}N_9O_7$，分子量為882.02。其結構式如下：



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)。

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。

藥物交互作用

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(5.3)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 及酯酶(CES1、CES2 及 CatA)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)
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)
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 (1.09, 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)
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

*投予單劑藥物時為 $AUC_{0\text{-}inf}$；以每日一次的方式投藥時為 $AUC_{0\text{-}24}$；以每日兩次的方式投藥時為 $AUC_{0\text{-}12}$

[†]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。

<u>在感染基因型第4型的受試者中，治療前之</u>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(5.2)]*。

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(5.1)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(5.3)*、*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 (Spray Dried Intermediate)：Bend Research, Inc.
廠　址：20503 Builders Street, Bend, Oregon 97701, USA
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