



艾百樂膜衣錠100毫克/40毫克

Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg

衛部藥輸字 第 027323 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-05-22

1 性狀

1.1 有效成分及含量

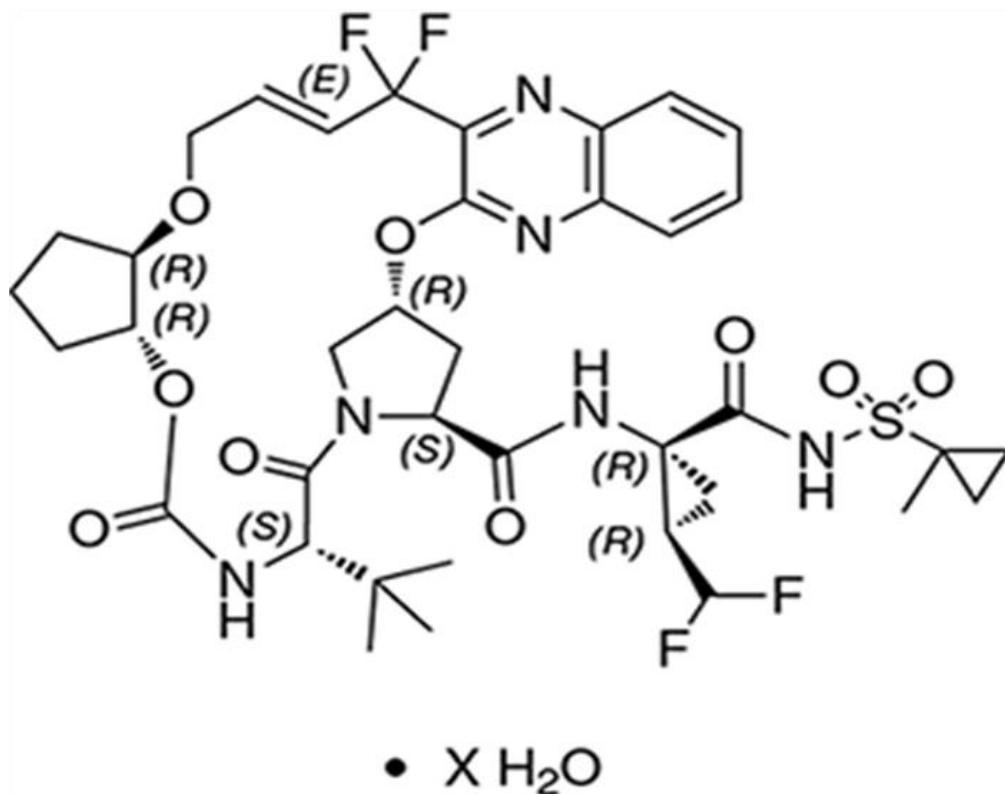
Glecaprevir/Pibrentasvir 速釋膜衣錠

MAVIRET是glecaprevir和pibrentasvir固定劑量複方速釋雙層錠劑，供口服使用，每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg。Glecaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑，pibrentasvir 則是 HCV NS5A 抑制劑。

Glecaprevir 成分：

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

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

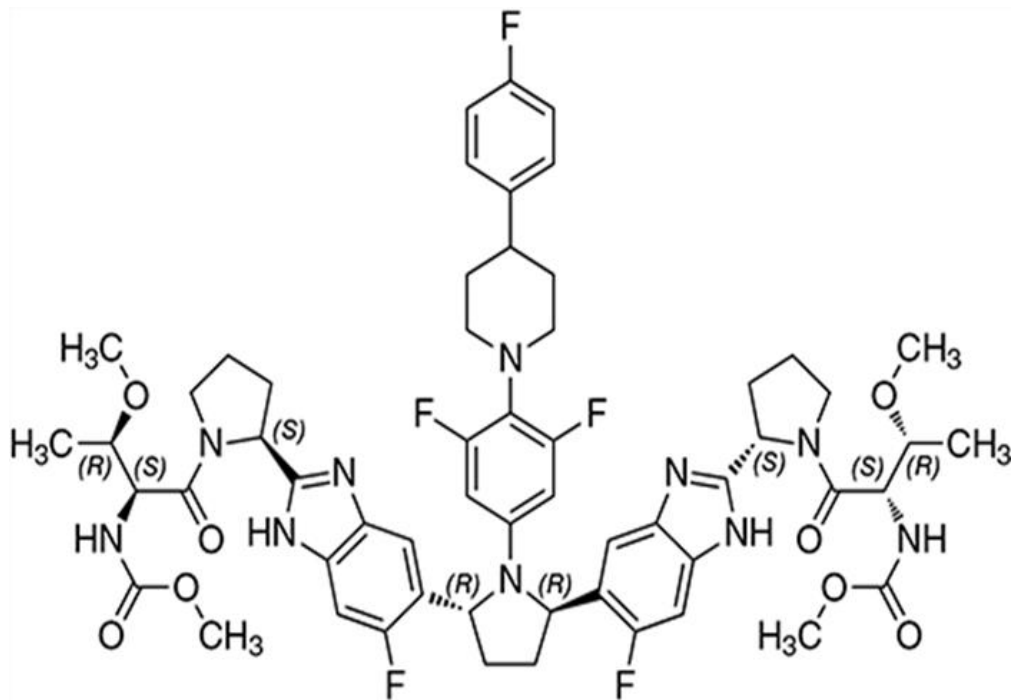


Pibrentasvir 成分：

Pibrentasvir 化學名為 methyl {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}-5-(6-fluoro-2-[(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl}carbamate。

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

Pibrentasvir 分子結構為：



1.2 賦形劑

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

錠劑不含麩質。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

MAVIRET 錠劑為橢圓形雙凸的粉紅色膜衣錠，大小為 18.8 mm x 10.0 mm，其中一面刻有「NXT」字樣。

2 適應症

MAVIRET 適用於治療 12 歲(含)以上病人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。[參見「用法及用量(3.1.2)」及「臨床試驗資料(12)」]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 開始治療前的檢驗

在開始使用 MAVIRET 治療 HCV 之前，應對所有病人進行 B 型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen; HBsAg) 及 B 型肝炎核心抗體 (hepatitis B core antibody; anti-HBc) 之篩檢，確認目前或過去有無 HBV 感染 [參見「警語及注意事項(5.1.1)」]。

3.1.2 12歲(含)以上病人建議劑量

MAVIRET 是一種固定劑量複方錠劑，每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg。MAVIRET 的口服建議劑量是每日一次，隨餐一次服用三顆錠劑（每日總劑量：glecaprevir 300 mg，pibrentasvir 120 mg）[參見「藥物動力學特性(11)」]。

表 1 及表 2 針對僅感染 HCV 及 HCV/HIV-1 共同感染，患有代償性肝臟疾病（不論是否伴隨肝硬化）且不論是否伴隨腎功能不全（包括透析）的病人族群，提供 MAVIRET 治療的建議療程時間。[參見「禁忌(4)」、「臨床試驗資料(12)」]。有關與 HIV-1 抗病毒藥物併用之劑量建議請參考「交互作用(7)」。

表 1：未曾接受治療之病人的建議療程時間

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

表 2：曾經接受治療之病人的建議療程時間

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

1. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 ledipasvir 及 sofosbuvir，或是 daclatasvir 併用 (peg)interferon 及 ribavirin。

2. 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 simeprevir 及 sofosbuvir，或是 simeprevir、boceprevir 或 telaprevir 併用 (peg)interferon 及 ribavirin。

3. PRS = 曾經接受含 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，但未曾接受 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 接受肝腎移植者

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

3.3.2 肝功能不全

MAVIRET禁用於中度或重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh B or C) [參見「禁忌(4)」、「警語及注意事項(5.1.2)」、「特殊族群注意事項(6.6)」、「藥物動力學特性(11)」]。

4 禁忌

已知會對活性成分或對任何第1.2節的賦形劑產生過敏反應。

MAVIRET 禁用於中度或重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh B or C) 或曾發生肝功能代償不全之病人 [參見「用法及用量(3.3.2)」、「警語及注意事項(5.1.2)」、「特殊族群注意事項(6.6)」、「藥物動力學特性 (11)」]。

MAVIRET 禁止與含atazanavir製劑, simvastatin, dabigatran etexilate, 含超過20 μ g ethinyl oestradiol製劑, rifampicin併用 [參見「交互作用(7.3)」、「藥物動力學特性 (11)」]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 HCV 及 HBV 共同感染的病人有 B 型肝炎病毒再活化的風險

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

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

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

5.1.2 有顯著肝臟疾病病人可能具有肝功能代償不全或肝衰竭之風險

曾有被通報疑似使用含HCV NS3/4A protease 抑制劑方案(包含本藥品在內) 治療的病人發生肝功能代償不全/肝衰竭案例(包含死亡案例)。由於這些事件是從不確定規

模人群中自願通報，無法評估其發生率或與藥品之因果關係。

大多數發生嚴重不良反應之病人在開始使用本藥品治療前已有中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B or C)或為輕度肝功能不全代償性肝硬化(Child-Pugh A)但曾發生過肝功能代償不全(例如腹水、食道靜脈出血、肝性腦病變)等肝臟疾病。也有少數無肝硬化或輕度肝硬化(Child-Pugh A)病人亦發生罕見肝功能代償不全/肝衰竭之不良反應。這些病人中許多具有肝門靜脈高壓等肝臟疾病。另外一些併用不建議藥品或是曾進行嚴重肝臟相關手術的病人也曾發生肝功能代償不全/肝衰竭之不良反應，其大多發生於開始治療前四周(中位數為27 天)。

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

本藥品禁用於中度或重度肝損害(Child-Pugh B or C)或曾發生肝功能代償不全之病人。[參見「用法及用量(3.3.2)」、「禁忌(4)」、「警語及注意事項(5.1.2)」、「副作用/不良反應(8.3)」、「特殊族群注意事項(6.6)」、「藥物動力學特性 (11)」]。

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

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

5.1.4 糖尿病病人的使用風險

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

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

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

目前尚不清楚特定族群發生重大先天缺陷和流產的背景風險。在美國的一般族群，臨床確

認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險比例分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

試驗資料

Glecaprevir

懷孕大鼠和兔子在器官形成期間（分別為妊娠 6-18 天和 7-19 天），以口服方式投予 glecaprevir（大鼠每日最多 120 mg/kg，兔子每日最多 60 mg/kg）。大鼠攝入 glecaprevir 每日最高 120 mg/kg（為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 53 倍），並未發現胚胎一胎兒不良反應。兔子的 glecaprevir 最高暴露量僅為人體在建議劑量下所達到之暴露量的 7% (0.07 倍)。因此，於兔子器官形成期間尚無人體在 glecaprevir 建議劑量以上所達到之全身暴露量的試驗資料。

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

Pibrentasvir

懷孕小鼠和兔子在器官形成期間（分別為妊娠第 6-15 天和第 7-19 天），以口服方式投予 pibrentasvir（每日最多 100 mg/kg）。小鼠和兔子在任何試驗劑量下，皆未發生胚胎一胎兒不良反應。小鼠在最高劑量下的全身暴露量，相當於人體在建議劑量下所達到之暴露量的 51 倍，兔子則為 1.5 倍。

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

6.2 哺乳

風險摘要

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

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

試驗資料

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

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

6.4 小兒

12歲(含)以上青少年無需調整 MAVIRET 劑量 [參見「藥物動力學特性(11)」及「臨床試驗資料(12.10)」]。

尚未建立未滿 12 歲之兒童使用 MAVIRET 的安全性和療效。

6.5 老年人

在 MAVIRET 的臨床試驗中，328 位受試者為 ≥ 65 歲 (佔第 2、3 期臨床試驗總受試人數的 14%)，47 位受試者為 ≥ 75 歲 (2%)。這些老年受試者的療效和安全性，與年輕的受試者相較並沒有觀察到整體差異，其他通報的臨床經驗，也未發現老年與年輕受試者的治療反應有差異。老年病人無需調整 MAVIRET 劑量 [參見「藥物動力學特性(11)」]。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全的病人 (Child-Pugh A) 無需調整 MAVIRET 劑量。用於感染 HCV 且伴隨中度或重度肝功能不全之病人(Child-Pugh B or C)的安全性及療效尚未確立。Glecaprevir 及 pibrentasvir 於重度肝功能不全的病人的暴露量較高。故 MAVIRET 禁用於中度或重度肝功能不全的病人 [參見「用法及用量(3.3.2)」、「禁忌(4)」、「警語及注意事項(5.1.2)」、「藥物動力學特性(11)」] 各節。

6.7 腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全的病人 (包括透析病人)，皆無需調整 MAVIRET 劑量 [參見「藥物動力學特性(11)」及「臨床試驗資料(12)」]。

7 交互作用

7.1 MAVIRET 影響其他藥物的可能機轉

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

7.2 其他藥物影響 MAVIRET 的可能機轉

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

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

Carbamazepine、phenytoin、efavirenz 和金絲桃草可能顯著降低 glecaprevir 和 pibrentasvir 的血中濃度，因而減低 MAVIRET 的治療效果。這些不建議與 MAVIRET 併用 [參見「警語及注意事項(5.1.3)」「藥物動力學特性 (11)」]。

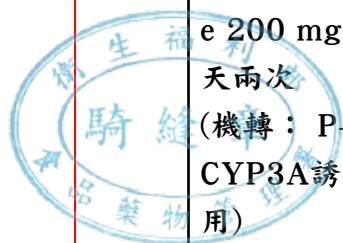
7.3 已確立及其他可能的藥物交互作用

表 3說明 MAVIRET 對併用藥物濃度的影響、併用藥物對 glecaprevir 和 pibrentasvir 濃度的影響以及臨床建議 [參見「禁忌(4)」及「藥物動力學特性

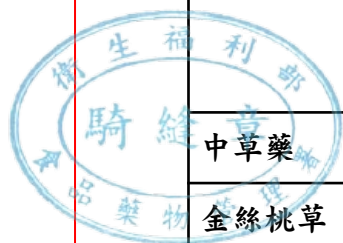
(11) 」]。

表 3：MAVIRET與其他藥物之交互作用

依治療領域/潛在交互作用機制分類之藥物	對藥品濃度的影響	C _{max}	AUC	C _{min}	臨床建議
血管收縮素II型受體阻斷劑					
Losartan 50 mg 單一劑量	↑ losartan	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--	無需調整劑量。
	↑ losartan carboxylic acid	2.18 (1.88, 2.53)	--	--	
Valsartan 80 mg 單一劑量 (機轉: OATP1 B1/3抑制作用)	↑ valsartan	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	--	無需調整劑量。
抗心律不整藥物					
Digoxin 0.5 mg 單一劑量 (機轉: P-gp抑制作用)	↑ digoxin	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--	建議小心使用並監測digoxin血清濃度。
抗凝血藥物					
Dabigatran etexilate 150 mg 單一劑量 (機轉: P-gp抑制作用)	↑ dabigatran	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--	禁止併用 (請參閱「禁忌(4)」)。
抗癲癇藥物					
Carbamazepin	↓ gleca	0.33	0.34	--	併用可能導致MAVIRET療



e 200 mg 一天兩次 (機轉：P- gp/ CYP3A誘導作用)	previr	(0.27, 0.41)	(0.28, 0.40)		效降低。不建議併用。
	↓ pibrentasvir	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--	
Phenytoin, phenobarbital, primidone	未進行研究 預期：↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir				
抗分枝桿菌劑					
Rifampicin 600 mg 單一劑量 (機轉：OATP 1B1/3抑制作用)	↑ glecaprevir	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--	禁止併用 (請參閱「禁忌(4)」)。
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg 一天一次 ^a (機制：P- gp /BCRP/CYP3A誘導作用)	↓ glecaprevir	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--	
	↓ pibrentasvir	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--	
含ETHINYL-OESTRADIOL藥物					
Ethinylloestradiol (EE)/Norgestimate 35 μg/250 μg 一天一次	↑ EE	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)	禁止併用含超過20 μg ethinyl-oestradiol藥物因有ALT升高風險(請參閱「禁忌(4)」)。 MAVIRET 能與含量等於或少於20 μg ethinyl-oestradiol藥物併用。與levonorgestrel, norethidrone或norgestimate併用不需調整劑量。
	↑ norelgestromin	↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)	
	↑ norgestrel	1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)	
EE/Levonorgestrel 20 μg/100 μg 一天一次	↑ EE	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)	
	↑ norgestrel	1.37	1.68	1.77	

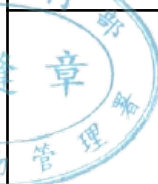


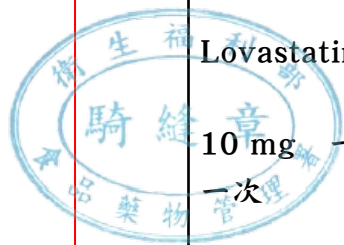
	strel	(1.23, 1.52)	(1.57, 1.80)	(1.58, 1.98)	
中草藥					
金絲桃草 (Hypericum perforatum) (機轉：P- gp/ CYP3A誘導作用)	未進行研究 預期：↓ glecaprevir 及 ↓ pibrentasvir			併用可能導致MAVIRET療效降低。不建議併用。	
HIV抗病毒藥物					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg 一天一次 ^b	↑ glecaprevir	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)	禁止併用atazanavir因有ALT升高風險(請參閱「禁忌(4)」)。
	↑ pibrentasvir	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg 一天一次	↑ glecaprevir	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)	不建議與darunavir併用。
	↔pibrentasvir	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)	
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/200/300 mg 一天一次	↑ tenofovir	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)	併用efavirenz可能導致MAVIRET療效降低。不建議併用。 併用tenofovir disoproxil fumarate無臨床上明顯交互作用。
	efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate對 glecaprevir 及 pibrentasvir				



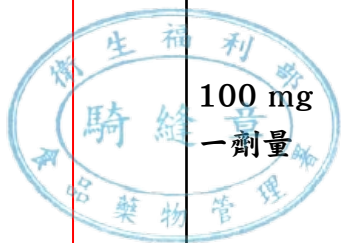
	r 之影響未直接在試驗中定量，但glecaprevir 及 pibrentasvir 暴露量明顯低於歷史對照研究(historical control)。				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir	↔tenofovir	↔	↔	↔	無需調整劑量。
	↑ glecaprevir	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15, 6.65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19)	
(機轉：cobicistat對 P-gp, BCRP, 及 OATP 抑制作用, elvitegravir對 OATP 抑制作用)					
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 一天兩次	↑ glecaprevir	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)	不建議併用。
	↑ pibrentasvir	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)	
Raltegravir 400 mg一天兩次 (機轉：UGT1A1抑制作用)	↑ raltegravir	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)	無需調整劑量。

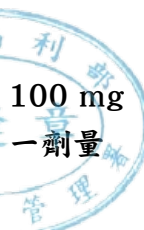
HCV抗病毒藥物

 Sofosbuvir 400 mg 單一劑量 (機轉：P-gp/B CRP 抑制作用)	↑ sofos buvir	1.66 (1.23, 2.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--	無需調整劑量。
	↑ GS-3 31007	↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)	
	↔glecapr evir	↔	↔	↔	
	↔pibrent asvir	↔	↔	↔	
HMG-COA 還原酶抑制劑					
Atorvastatin 10 mg 一天一次 (機轉：OATP 1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3 A抑制作用)	↑ atorva statin	22.0 (16.4, 29.5)	8.28 (6.06, 11.3)	--	應避免與atorvastatin併用 及禁止與simvastatin 併 用(請參閱「禁忌(4)」)。
Simvastatin 5 mg 一天一次	↑ simva statin	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--	
(機轉： OATP1B1/3, P-gp, BCRP抑制作 用)	↑ simva statin acid	10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--	



Lovastatin 10 mg 一天一次	↑ lovastatin	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--	不建議併用。若併用，lova statin每天劑量不應超過20 mg且應監測病人。
(機轉：OATP 1B1/3, P-gp, BCRP抑制作 用)	↑ lovast atin acid	5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--	
Pravastatin 10 mg一天一 次 (機轉： OATP1B1/3 抑制作用)	↑ prava statin	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--	建議小心使用。 Pravastatin 劑量一天不 可超過 20 mg。
Rosuvastatin 5 mg 一天一 次 (機轉： OATP1B1/3, BCRP抑制作 用)	↑ rosuva statin	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--	Rosuvastatin劑量一天不可 超過 10 mg。
Fluvastatin, Pitavastatin	未進行研究 預期：↑ fluvastatin ↑ pitavastatin				和fluvastatin, pitavastati n很有可能有交互作用，併 用時應小心。建議直接抗病 毒劑(DAA)開始使用時使用 低劑量statins藥物。
免疫抑制劑					
Ciclosporin	↑ glecap	1.30	1.37	1.34	MAVIRET不適用於每天需



 100 mg 單 一劑量	revir ^c	(0.95, 1.78)	(1.13, 1.66)	(1.12, 1.60)	使用ciclosporin 劑量超過 100 mg的病人。若不可避免併用，在考量利益超過風險時可併用且需密集的臨床監控。
	↑ pibr entasvir	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)	
Ciclosporin 400 mg 單 一劑量	↑ glecap revir	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--	
	↑ pibren tasvir	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--	
質子泵浦抑制劑					
Omeprazole 20 mg 一天 一次 (機轉：增加 g astric pH 值)	↓ gleca previr	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--	無需調整劑量。
	↔ pibren tasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 4 0 mg 一天一 次(早餐前1 小時)	↓ gleca previr	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--	
	↔ pibren tasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg 一天 一次(傍晚用餐 前)	↓ gleca previr	0.54 (0.44, 0.65)	0.51 (0.45, 0.59)	--	
	↔ pibren tasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K 拮抗劑					



Vitamin K 拮抗劑	未進行研究	對所有維他命K拮抗劑建議 密集監控INR。這是由於M AVIRET治療過程之肝功能 變化。
------------------	-------	--

DAA=直接抗病毒藥物

- 最後一劑rifampicin給藥後24小時對於glecaprevir 及pibrentasvir的影響。
- atazanavir 和ritonavir對於第一劑glecaprevir 及pibrentasvir的影響。
- 接受移植手術的C肝感染病人每天使用100mg或更少的ciclosporin，其glecaprevir血中濃度是沒有使用ciclosporin者的四倍高。

7.4 未觀察到與 MAVIRET 具臨床顯著交互作用的藥物

MAVIRET併用下列藥物時無需調整劑量：abacavir、amlodipine、buprenorphine、caffeine、dextromethorphan、dolutegravir、emtricitabine、含量等於或少於20 μ g ethinyl oestradiol 製劑、felodipine、lamivudine、lamotrigine、methadone、midazolam、naloxone、norethindrone 或其他僅含黃體素的避孕藥、rilpivirine、tacrolimus、tenofovir alafenamide、tolbutamide。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

請參見「臨床試驗經驗(8.2)」及「上市後經驗(8.3)」。

8.2 臨床試驗經驗

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

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

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

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

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

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

對照試驗中，HCV 感染之成人病人接受 MAVIRET 治療的不良反應

ENDURANCE-2

ENDURANCE-2 試驗納入 302 位未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療的HCV基因型

2感染成人病人，給予MAVIRET治療12週，發生率5%以上的所有不良反應請見表4。以MAVIRET 治療12 週的受試者有 32% 發生不良反應，其中 98% 為輕微或中度反應。在 ENDURANCE-2 試驗中，MAVIRET 治療組或安慰劑組皆沒有受試者因不良反應而永久停止試驗治療。

表 4：在 ENDURANCE-2 試驗中，無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 療法的成人病人，給予 MAVIRET 治療 12 週，發生率 $\geq 5\%$ 的不良反應

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

ENDURANCE-3

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

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

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

¹ DCV=daclatasvir

² SOF=sofosbuvir

* 8 週治療組為非隨機分配治療組。

伴隨重度腎功能不全(包括透析) 之 HCV 感染成人的不良反應

針對 104 位慢性腎臟疾病 (第 4 期或第 5 期，包括接受透析之受試者) 及慢性 HCV 基因型 1、2、3、4、5、6 感染 (無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 [Child-Pugh

A) 的受試者，評估 MAVIRET 治療 12 週的安全性 (EXPEDITION-4)。接受 MAVIRET 治療 12 週的受試者，發生率 $\geq 5\%$ 的最常見不良反應包括搔癢 (17%)、倦怠 (12%)、噁心 (9%)、無力 (7%) 和頭痛 (6%)。受試者接受 MAVIRET 治療而發生的不良反應中，90% 為輕微或中度反應 (第 1 級或第 2 級)。2% 的受試者因不良反應而永久停止試驗治療。

HCV/HIV-1共同感染病人之不良反應

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

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

肝腎移植病人之不良反應

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

注射藥癮者[people who inject drugs(PWID)]及接受藥物輔助治療[medication-assisted treatment (MAT)] 之鴉片使用疾患病人之不良反應

MAVIRET在感染HCV基因型1-6之PWID及MAT病人的安全性資料來自第二期和第三期試驗，其中 62位受試者為目前/近期的 PWID (定義為受試者自述在開始 MAVIRET 治療之前 12 個月內有注射藥物)，3,282 位受試者無注射藥癮史(non-PWID)。

目前/近期 PWID受試者中，觀察其大於或等於 5% 不良反應為疲倦(16%)、頭痛(13%)、腹瀉(6%) 及噁心(6%)。無注射藥癮史受試者中，觀察其大於或等於 5% 不良反應為頭痛(7%) 及疲倦(6%)。一位目前/近期 PWID受試者(2%)發生嚴重不良反應及/或不良反應導致治療中斷，而無注射藥癮史(non-PWID)受試者少於1% [參見臨床試驗資料(12.9)]。

225位鴉片使用疾患病人併用藥物輔助治療(MAT)受試者中，觀察其大於或等於 5% 不良反應為頭痛(15%)、疲倦(12%)、噁心(11%)及腹瀉(6%)。4,098 位未接受藥物輔助治療(no MAT)受試者中，觀察其大於或等於 5% 不良反應為頭痛(9%)、疲倦 (8%)及噁心(5%)。在鴉片使用疾患病人併用藥物輔助治療(MAT)受試者中並沒有觀察到發生嚴重不良反應及/或不良反應導致治療中斷，而未接受藥物輔助治療(no MAT)受試者少於1% [參見臨床試驗資料(12.9)]。

青少年受試者之不良反應

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

實驗室檢驗異常**血清膽紅素升高**

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

8.3 上市後經驗

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

免疫系統異常:血管性水腫

皮膚與皮下組織疾病：搔癢

肝膽疾病：肝功能代償不全、肝衰竭、AST/ALT 肝臟生化檢驗數值上升。

9 過量

用藥過量時應監測病人是否有毒性徵兆或症狀，必要時應立刻施予適當的症狀治療。

Glecaprevir 和 pibrentasvir 無法經由血液透析大量移除。

10 藥理特性**10.1 作用機轉**

MAVIRET 是 glecaprevir 和 pibrentasvir 固定劑量複方製劑，兩種成分都是直接作用於 C 型肝炎病毒的抗病毒藥物 [參見「藥理特性」(10.2)]。

Glecaprevir

Glecaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑；NS3/4A 蛋白酶會對 HCV 多蛋白進行蛋白酶切割，形成成熟的 NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B 蛋白，此為病毒複製的重要步驟。在生化實驗中顯示，glecaprevir 能抑制 HCV 基因型 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a、6a 重組 NS3/4A 蛋白酶的蛋白酶切割活性，IC₅₀ 值為 3.5 至 11.3 nM。

Pibrentasvir

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

10.2 藥效藥理特性**心臟電生理學**

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

抗病毒活性

在 HCV 複製分析中，對於實驗室和臨床上分離的 1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、5a、6a 亞型病毒株，glecaprevir EC₅₀ 值為 0.08-4.6 nM。對於實驗室和臨床上分離的 1a、1b、2a、2b、3a、4a、4b、4d、5a、6a、6e、6p 亞型病毒株，pibrentasvir EC₅₀ 值為 0.5-4.3 pM。

併用活性

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

抗藥性細胞培養

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

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

臨床試驗

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

針對未曾接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑的受試者所進行的一項整合分析中，第 2、3 期查驗登記用臨床試驗中 (包括 EXPEDITION-2 及 MAGELLAN-2) 接受 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者進行治療期間的抗藥性分析，有 24 人發生病毒學治療失敗 (其中基因型 1 感染有 2 人，基因型 2 感染有 2 人，基因型 3 感染有 20 人)。感染 HCV 基因型 4、5 或 6 的受試者，未出現病毒學治療失敗的案例。

感染基因型 1 且發生病毒學治療失敗的 2 位受試者，皆為 1a 亞型感染。有一人在治療期間發生 NS3 A156V 的胺基酸取代及 NS5A Q30R/L31M/H58D 的胺基酸取代 (治療前已檢測出低頻率之 Q30R/L31M 胺基酸取代)；另一人則在治療期間發生 NS5A Q30R/H58D 的胺基酸取代，並且在治療前和治療後皆有 Y93N 的胺基酸取代。

感染基因型 2 且發生病毒學治療失敗的 2 位受試者，皆為 2a 亞型感染，並未觀察到治療期間發生 NS3 或 NS5A 的胺基酸取代。

感染基因型 3 且發生病毒學治療失敗的 20 位受試者中，13 人在治療期間發生 NS3 Y56H/N、Q80K/R、A156G、Q168L/R 的胺基酸取代。5 人在治療前和治療後皆具有 A166S 或 Q168R 的胺基酸取代。17 人在治療期間發生 NS5A S24F、M28G/K、A30G/K、L31F、P58T 或 Y93H 的胺基酸取代，14 人在治療前和治療後皆有 A30K (n=9) 或 Y93H (n=6) 的胺

基酸取代。

針對曾經接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑和/或 NS5A 抑制劑治療之受試者 (不論是否伴隨肝硬化) 的臨床試驗

在 MAGELLAN-1 試驗中，有 11 位感染 HCV 基因型 1 (1a 型 10 人、1b 型 1 人) 且曾經接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑的受試者，在 MAVIRET 治療時 (不論是否併用 ribavirin) 發生病毒學治療失敗，針對這些資料進行治療期間抗藥性分析。73% (8/11) 在治療期間出現 NS3 V36A/M、Y56H、R155K/T、A156G/T/V、D168A/T 的胺基酸取代。90% (10 位中有 9 位，不包括治療失敗時 NS5A 資料有缺失的 1 位受試者) 在治療期間出現 NS5A M28A/G (或基因型 1b 的 L28M)、P29Q/R、Q30K/R、H58D、Y93H/N 的胺基酸取代。11 位受試者在治療前皆檢測出 NS5A 抑制劑抗藥性相關的胺基酸取代，其中 7 人在治療前皆檢測出 NS3 PI 抗藥性胺基酸取代 (曾接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療的病人，其治療前抗藥性胺基酸取代對治療反應的影響，請見「交叉抗藥性」)。

治療前之 HCV 胺基酸多型性對治療反應的影響 (未曾接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑治療的受試者)

針對未曾接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑的受試者所進行的一項整合分析，評估第 2 期和第 3 期臨床試驗中受試者的 HCV 亞型，與 MAVIRET 治療前的胺基酸多型性與治療結果之間的關聯。以次世代基因定序技術 (next-generation sequencing) (偵測閾值為 15%)，並參照特定的亞型序列，評估 NS3 抗藥性相關的胺基酸位置第 155、156、168，以及 NS5A 胺基酸位置第 24、28、30、31、58、92、93 的治療前多型性。接受 MAVIRET 治療 8 週、12 週或 16 週的受試者中，感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5、6 的受試者，偵測出治療前 NS3 多型性的比例分別為 1% (9/845)、1% (3/398)、2% (10/613)、1% (2/164)、42% (13/31)、3% (1/34)。所有基因型皆未偵測出 NS3 胺基酸位置第 156 的治療前多型性。感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5、6 的受試者，偵測出治療前 NS5A 多型性的比例分別為 27% (225/841)、80% (331/415)、22% (136/615)、50% (80/161)、13% (4/31)、54% (20/37)。

基因型 1、2、4、5 和 6：基因型 1、2、4、5 和 6 的治療前 HCV 多型性對治療結果沒有影響。

基因型 3：未曾接受治療且無肝硬化的基因型 3 感染受試者，給予 MAVIRET 治療 8 週，有 10% (18/181) 檢測出 NS5A A30K 多型性，其中 78% (14/18) 達到 SVR12。針對 A30K 多型性的影響，有有限的資料來自伴隨肝硬化的基因型 3 感染受試者 (n=3, 接受 MAVIRET 8 週治療，皆達到 SVR12)，或曾經接受治療的受試者 (n=1, 接受 MAVIRET 16 週治療復發)。整合第二期和第三期試驗，包括 EXPEDITION-8，所有治療前出現 NS5A Y93H 胺基酸取代的基因型 3 感染受試者 (100%, 15/15)，在接受 MAVIRET 建議療法後皆達到 SVR12。MAGELLAN-2 試驗中 (移植後受試者)，2/3 (67%) 受試者治療前出現 NS5A Y93H 胺基酸取代的基因型 3 感染受試者，在接受 MAVIRET 建議療法後達到 SVR12。

交叉抗藥性

根據細胞培養複製子試驗及 HCV 感染受試者所觀察到的抗藥性模式，glecaprevir 與其他 HCV NS3/4A PI 之間，以及 pibrentasvir 與其他 HCV NS5A 抑制劑之間，可能產生交叉抗藥性。MAVIRET 與 sofosbuvir、(peg)interferon、ribavirin 之間，預期不會有交叉抗藥性。

在 MAGELLAN-1 臨床試驗中，針對曾經接受 NS3/4A 蛋白酶和/或 NS5A 抑制劑而治療失敗的 HCV 基因型 1 感染受試者，給予 MAVIRET 治療 12 週或 16 週。治療前的序列以次世代基因定序技術 (next-generation sequencing) (偵測閾值 15%) 分析。

在 MAGELLAN-1 臨床試驗中，23 位曾經接受 NS3/4A PI 治療/未曾接受 NS5A 抑制劑治療的受試者，給予 MAVIRET 治療 12 週 (排除 2 位非病毒學治療失敗受試者)，其中 2 人在治療前分

別檢測出 NS3 R155K 或 D168E/V 胺基酸取代；23 位受試者全部達到 SVR12。

曾經接受 NS5A 抑制劑治療/未曾接受 PI 治療的受試者，給予 MAVIRET 治療 16 週，在可取得資料的受試者中，73% (11/15) 檢測出治療前 NS5A 抗藥性相關的胺基酸取代 [R30Q (n=1)、Y93H/N (n=5)、M28A+Q30R (n=1)、Q30H+Y93H (n=1)、Q30R+L31M (n=2)、L31M+H58P (n=1)]，其中 91% (10/11) 達到 SVR12。未達到 SVR12 的一位受試者為基因型 1a 型感染，在治療中發生病毒學治療失敗，且治療前檢測出 NS5A Q30R 及 L31M 的胺基酸取代。

抗藥性相關胺基酸取代的持續性

關於 glecaprevir 和 pibrentasvir 抗藥性相關胺基酸取代的持續性，目前仍缺乏資料。曾經接受其他 NS5A 抑制劑治療的病人，觀察到 NS5A 抗藥性相關的胺基酸取代持續超過 1 年。接受其他 NS3/4A PI 治療的病人，在治療後第 24 週和第 48 週，觀察到有些人的 NS3 抗藥性相關的胺基酸取代的病毒量減少。Glecaprevir 或 pibrentasvir 抗藥性相關的胺基酸取代，長期而言在臨床上對病毒的存在或持續有何影響，目前尚不明確。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性及致突變性

Glecaprevir 和 pibrentasvir 在一系列體外或體內試驗分析中 (包含細菌致突變性分析、人類周邊血液淋巴球的染色體畸變分析、齧齒類動物體內的微核分析等)，皆顯示不具基因毒性。

目前尚未針對 glecaprevir 和 pibrentasvir 進行過致癌性試驗。

損害生育能力

Glecaprevir 和 pibrentasvir 直到最高測試劑量，都沒有觀察到對交配、雌性或雄性齧齒類的生育能力，或早期胚胎發育造成影響。Glecaprevir 和 pibrentasvir 的全身暴露量 (AUC) 分別高出人體在建議劑量下所達到之暴露量的 63 倍及 102 倍。

11 藥物動力學特性

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

表 6：MAVIRET 各成分於健康受試者的藥物動力學特性

	Glecaprevir	Pibrentasvir
吸收		
T _{max} (h) ^a	5.0	5.0
進食的影響 (相較於空腹時) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
分佈		
與人類血漿蛋白結合百分比	97.5	>99.9
血液 - 血漿比例	0.57	0.62
排除		
t _{1/2} (h)	6	13
代謝	次級， CYP3A	無

主要排泄途徑	膽道 - 糞便	膽道 - 糞便
尿液排出的劑量百分比 ^c	0.7	0
糞便排出的劑量百分比 ^c	92.1	96.6
a. 健康受試者單次投予 glecaprevir 和 pibrentasvir 後的 T_{max} 中位數。 b. 中度脂肪至高脂飲食的平均全身藥物暴露量 c. 恆量試驗 (mass balance study) 中，單次投予放射標記之 glecaprevir 或 pibrentasvir。		

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

藥物動力學參數	Glecaprevir ^b	Pibrentasvir ^c
C_{max} (ng/mL) ^a	597 (114)	110 (49)
$AUC_{24,ss}$ (ng h/mL) ^a	4800 (122)	1430 (57)
a 個別 C_{max} 和 $AUC_{24,ss}$ 估計值的幾何平均 (% CV) b 相較於健康受試者，感染 HCV 且未伴隨肝硬化的受試者，glecaprevir C_{max} 降低 51%， $AUC_{24,ss}$ 則相似 (相差 10%)。 c 相較於健康受試者，感染 HCV 且未伴隨肝硬化的受試者，pibrentasvir C_{max} 和 $AUC_{24,ss}$ 分別降低 63% 和 34%。		

特殊族群

兒童病人

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

腎功能不全受試者

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

肝功能不全受試者

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

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

年齡/性別/種族/體重

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

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



藥物交互作用研究

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

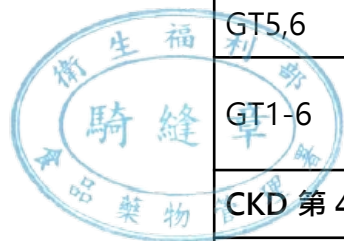
12 臨床試驗資料

12.1 臨床試驗概述

表 8 依治療史及肝硬化狀態列出的各項臨床試驗，證實 MAVIRET 對HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染和伴隨代償性肝臟疾病 (包括 Child-Pugh A 肝硬化)的受試者具有療效。

表 8：以 MAVIRET 治療HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染和伴隨代償性肝臟疾病的成人臨床試驗

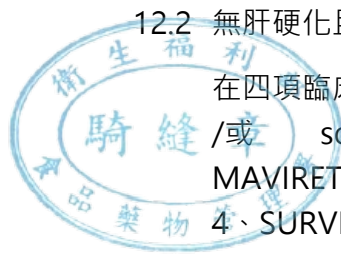
基因型 (GT)	臨床試驗	療程時間*
無肝硬化的 TN、PRS-TE 受試者		
GT1**	ENDURANCE-1	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=351) 或 12 週 (n=352)
GT2	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=197)
GT3	ENDURANCE-3	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=157) 或 12 週 (n=233) 以 sofosbuvir + daclatasvir 治療 12 週 (n=115)
	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 16 週 (僅 PRS-TE 組) (n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=76, GT4; n=26, GT5; n=19, GT6)
	ENDURANCE-5,6	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=75)
	SURVEYOR-1	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=20, GT4; n=1, GT5; n=11, GT6)
	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 8 週 (n=46, GT4; n=2, GT5; n=10, GT6)
GT1-6	VOYAGE-1***	以 MAVIRET 治療 8 週 (GT1,2,4,5,6及GT3 TN)(n=356)或16週(僅GT3 PRS-TE組)(n=6)
伴隨代償性肝硬化的 TN、PRS-TE 受試者		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=146)
GT3	SURVEYOR-2	以 MAVIRET 治療 12 週 (僅 TN 組) (n=40) 或 16 週 (僅 PRS-TE 組) (n=47)
GT1-6	EXPEDITION-8	以 MAVIRET 治療 8週 (n=343) (僅 TN 組)



GT5,6	ENDURANCE-5,6	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2***	以 MAVIRET 治療 12 週 (GT1,2,4,5,6及GT3 TN) (n=157)或16週(僅GT3 PRS-TE組)(n=3)
CKD 第 4、5 期，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的受試者		
GT1-6	EXPEDITION-4	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=104)
曾經接受 NS5A 抑制劑或 PI 治療，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的受試者		
GT1	MAGELLAN-1	以 MAVIRET 治療 12 週 (n=25) 或 16 週 (n=17)
HCV/HIV-1共同感染，未有肝硬化或患有代償性肝臟疾病		
GT1, 2, 3, 4, 6	EXPEDITION-2	以MAVIRET治療8週(n=137)或12週(n=16)
肝或腎移植無伴隨肝硬化者		
GT1, 2, 3, 4, 6	MAGELLAN-2	以MAVIRET治療12週(n=100)
青少年受試者(12歲(含)以上小於18歲者)		
GT1-6	DORA (Part 1)	以MAVIRET治療8週(n=44)或16週(n=3)
TN = 未曾接受治療；PI = 蛋白酶抑制劑；CKD = 慢性腎臟疾病 PRS = 定義為曾經接受含(peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 等療程的治療，但未曾接受 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療。 * 本表中某些試驗組別的療程時間，並未考量不同基因型、先前治療史、是否伴隨肝硬化等條件的建議劑量。12歲(含)以上病人的建議劑量 [參見「用法及用量 (3.1.2)」]。 ** ENDURANCE-1包含33位HIV-1共同感染受試者。 ***VOYAGE-1與VOYAGE-2為亞洲區試驗		

臨床試驗中的血清 HCV RNA，係採用 Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 檢測 (第 2.0 版)，最低定量濃度 (LLOQ) 為 15 IU/mL (除了 SURVEYOR-1 和 SURVEYOR-2 是採用 Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) 檢測第 2.0 版，LLOQ 為 25 IU/mL)。所有臨床試驗的主要評估指標皆為持續病毒反應 (SVR12)，定義為治療結束後第 12 週的 HCV RNA < LLOQ。復發定義為受試者完成治療且達到 end-of-treatment response 後，HCV RNA 再度 ≥ LLOQ。缺少 HCV RNA 資料的受試者，例如因不良事件停藥、退出試驗、失聯無法追蹤等，皆計入未達到 SVR12。

臨床試驗中，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 [Child-Pugh A]，未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 治療之成人的人口特性及治療前特性在 2,152 位無肝硬化或伴隨代償性肝硬化，未曾接受治療或曾經接受含 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 併用療法的受試者當中 (EXPEDITION-4 和 MAGELLAN-1 試驗除外)，受試者年齡中位數為 54 歲 (範圍 19 至 88 歲)；其中 73% 未曾接受治療，27% 曾經接受 PRS 治療；39% 為 HCV 基因型 1；21% 為 HCV 基因型 2；29% 為 HCV 基因型 3；7% 為 HCV 基因型 4；4% 為 HCV 基因型 5-6；13% 年齡 ≥ 65 歲；54% 為男性；5% 為黑人；12% 有肝硬化；20% 的身體質量指數為 30 kg/m² 以上；治療前的 HCV RNA 濃度中位數為 6.2 log₁₀ IU/mL。



12.2 無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染的成人

在四項臨床試驗中，針對無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和 /或 sofosbuvir 併用療法的慢性 HCV 基因型 1、2、4、5、6 感染受試者，評估以 MAVIRET 治療 8 週或 12 週的療效，四項臨床試驗如下：ENDURANCE-1、ENDURANCE-4、SURVEYOR-1 (第 2 部分) 及 SURVEYOR-2 (第 2、4 部分)。

ENDURANCE-1 是一項隨機分配 (1:1)、開放性的多國試驗，針對基因型 1 感染且無肝硬化、不論有無 HIV-1 共同感染的受試者 (共同感染 n=33)，比較給予 MAVIRET 治療 8 週和 12 週的療效。表 9 為基因型 1 感染受試者以 MAVIRET 治療 8 週組的 SVR12。對於無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療的基因型 1 感染受試者，兩組的療效數據相近，因此建議使用 MAVIRET 治療 8 週，而非 12 週 [參見「用法及用量 (3.1.2)」]。

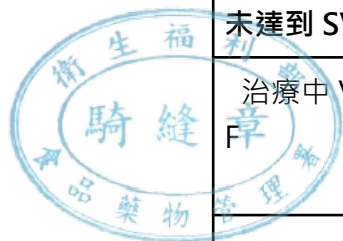
表 9：ENDURANCE-1：無肝硬化且未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1 感染受試者的療效

	MAVIRET 治療 8 週 (N=351)
SVR12	99% (348/351)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果	
治療中 VF	<1% (1/351)
復發	0/349
其他*	<1% (2/351)
VF = 病毒學治療失敗 * 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。	

來自於開放性試驗 SURVEYOR-2 (第 2、4 部分)、ENDURANCE-4 及 SURVEYOR-1 (第 2 部分) 的 SVR12 資料，依基因型適當分類，如表 10 所示。

表 10：SURVEYOR-2 (第 2、4 部分)、ENDURANCE-4 及 SURVEYOR-1 (第 2 部分)：無肝硬化且未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 2、4、5 或 6 感染成人的療效

	SURVEYOR-2 MAVIRET 8 週				ENDURANCE-4 及 SURVEYOR-1 MAVIRET 12 週	
	GT2 N=197	GT4 N=46	GT5 N=2	GT6 N=10	GT5 N=27	GT6 N=30
SVR 12	98% (193/197)	93% (43/46)	100% (2/2)	100% (10/10)	100% (27/27)	100% (30/30)



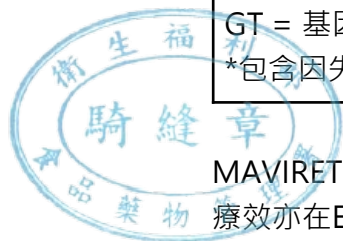
未達到 SVR12 之受試者的治療結果						
治療中 V F	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
復發	1% (2/195)	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29
其他*	1% (2/197)	7% (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30
GT = 基因型；VF = 病毒學治療失敗 * 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。						

12.3 伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療之HCV基因型1-6感染成人或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染的成人

在單組、開放性試驗中，共納入 146 位受試者，評估伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A)，未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 併用療法的慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、4、5 或 6 感染受試者，給予 MAVIRET 治療 12 週的療效 (EXPEDITION-1)。在單組、開放性試驗中，共納入未曾接受治療343位受試者並伴隨代償性肝硬化的慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染受試者，給予 MAVIRET 8 週的治療(EXPEDITION-8)。

表 11：EXPEDITION-8：伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療之 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染成人的療效

	MAVIRET 治療 8 週 (N=343)						
	總計 (所有 GT) (N=343)	GT1 (N=231)	GT2 (N=26)	GT3 (N=63)	GT4 (N=13)	GT5 (N=1)	GT6 (N=9)
SVR12	98% (335/343)	98% (226/231)	100% (26/26)	95% (60/63)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果							
治療中 VF	0/343	0/231	0/26	0/63	0/13	0/1	0/9
復發	<1% (1/336)	0/225	0/26	2% (1/62)	0/13	0/1	0/9
其他*	2% (7/343)	2% (5/231)	0/26	3% (2/63)	0/13	0/1	0/9



GT = 基因型；VF = 病毒學治療失敗
*包含因失去追蹤或退出而終止之受試者

MAVIRET對於在未曾接受治療並伴隨代償性肝硬化的慢性 C 型肝炎病毒基因型3感染受試者的療效亦在EXPEDITION-8中被研究(表11)。對於代償性肝硬化且未曾接受治療的基因型 3 感染受試者，SVR12比例為95%(60/63)。1名受試者復發(relapse) [參見12.3]。

表 12：EXPEDITION-1：伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 1、2、4、5 或 6 感染成人的療效

	MAVIRET 治療 12 週 (N=146)					
	總計 (所有 GT) (N=146)	GT1 (N=90)	GT2 (N=31)	GT4 (N=16)	GT5 (N=2)	GT6 (N=7)
SVR12	99% (145/146)	99% (89/90)	100% (31/31)	100% (16/16)	100% (2/2)	100% (7/7)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果						
治療中 V F	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
復發	<1% (1/144)	1% (1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7
GT = 基因型；VF = 病毒學治療失敗						

在基因型5或6感染的受試者中之試驗

ENDURANCE-5,6 為84個HCV 基因型5(N=23)或基因型6(N=61)感染受試者之未曾接受治療或曾經接受PRS治療之開放性試驗。對於無肝硬化受試者，給予MAVIRET 8週治療；對於伴隨代償性肝硬化受試者，給予MAVIRET 12週治療。

在84位受試者中，受試者年齡中位數為 59 歲 (範圍 24 至 79 歲)；27% 為 HCV 基因型 5；73% 為 HCV 基因型 6；54%為女性；30% 為白人；68%為亞洲人；90%未曾接受過治療；11% 有代償性肝硬化。

受試者整體SVR12 比例為97.6%(82/84)。基因型5感染受試者之SVR12比例為95.7%(22/23)，基因型6感染受試者之SVR比例為98.4%(60/61)。一名未曾接受治療之基因型5感染且無肝硬化之受試者復發(relapse)，一名未曾接受治療之基因型6感染伴隨代償性肝硬化之受試者出現治療中病毒學治療失敗。

12.4 無肝硬化或伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 3 感染的成人

在 ENDURANCE-3 及 SURVEYOR-2 (第 3 部分) 試驗中，針對無肝硬化或伴隨代償性肝硬化，未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir (PRS) 併用療法的慢性 HCV 基因型 3 感染受試者，評估 MAVIRET 的療效。基因型3感染受試者亦包括於其他的試驗，例如兩個亞洲區試驗，VOYAGE-1與VOYAGE-2。

ENDURANCE-3 是一項部分隨機分配、開放性、活性對照試驗，針對未曾接受治療的受試者，按 2:1 比例隨機分配至接受 MAVIRET 治療 12 週，或接受 sofosbuvir 併用 daclatasvir 治療 12 週；後來試驗中又納入第三個組別 (非隨機分配)，以 MAVIRET 治療 8 週。SVR12 資料彙整於表 13，對於無肝硬化且未曾接受治療的基因型 3 感染受試者，兩組的療效數據相近，因此建議使用 MAVIRET 治療 8 週，而非 12 週 [參見「用法及用量 (3.1.2)」]。

表 13：ENDURANCE-3：未曾接受治療且無肝硬化之 HCV 基因型 3 感染受試者的療效

	MAVIRET ¹ 治療 8 週 (N=157)	MAVIRET 治療 12 週* (N=233)	DCV+SOF 治療 12 週 (N=115)
SVR12	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)*	96.5% (111/115)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果			
治療中 VF	1% (1/157)	<1% (1/233)	0/115
復發	3% (5/150)	1% (3/222)	1% (1/114)
其他 ²	1% (2/157)	3% (7/233)	3% (3/115)
VF = 病毒學治療失敗 ¹ MAVIRET 治療 8 週組為非隨機分配治療組。 ² 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。 * 呈現 MAVIRET 治療 12 週的資料，以反映最初的隨機分配試驗設計。隨機分配的 MAVIRET 12 週治療組和 DCV+SOF 12 週治療組，組間的治療差異為 -1.2% (-5.6，3.1；95% 信賴區間)。			

SURVEYOR-2 第 3 部分是一項開放性試驗，針對無肝硬化且曾經接受 PRS 治療的基因型 3 感染受試者隨機分配接受 12 週或 16 週治療；此外，試驗中另有兩個組別，專門針對伴隨代償性肝硬化的基因型 3 感染受試者，評估以 MAVIRET 治療 12 週 (未曾接受治療的受試者) 和 16 週 (曾經接受 PRS 治療的受試者) 的療效。在曾經接受 PRS 治療的 MAVIRET 16 週治療組受試者中，有 49% (34/69) 的受試者曾在含 sofosbuvir 的治療下治療失敗。

表 14：SURVEYOR-2 第 3 部分：無肝硬化或伴隨代償性肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV 基因型 3 感染成人的療效

	未曾接受治療 伴隨代償性肝硬化	曾經接受 PRS 治療 無肝硬化或伴隨代償性肝硬化
	MAVIRET 治療 12 週 (N=40)	MAVIRET 治療 16 週 (N=69)
SVR12	98% (39/40)	96% (66/69)
未達到 SVR12 之受試者的治療結果		
治療中 VF	0/40	1% (1/69)

復發	0/39	3% (2/68)
其他*	3% (1/40)	0/69
SVR12 (以是否伴隨肝硬化分類)		
無肝硬化	NA	95% (21/22)
伴隨代償性肝硬化	98% (39/40)	96% (45/47)
VF = 病毒學治療失敗		
* 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。		

基因型3b感染受試者

基因型3b是一群相對較小的族群，為中國和南亞與東南亞少數幾個國家HCV感染病人的亞型，很少出現在此區域之外。VOYAGE-1與VOYAGE-2在中國、新加坡和南韓，針對基因型1-6，未曾接受治療或曾經接受PRS治療無肝硬化(VOYAGE-1)或伴隨代償性肝硬化(VOYAGE-2)受試者進行試驗。所有無肝硬化或伴隨代償性肝硬化受試者分別接受8週或12週MAVIRET治療，曾經接受 PRS 治療基因型3受試者則接受MAVIRET 16週治療。整體SVR12 比例在VOYAGE-1與VOYAGE-2分別為 97.2%(352/362)與99.4%(159/160)。

在沒有肝硬化的GT3b受試者中，SVR12比例與沒有肝硬化GT3a受試者相比(92.9%(13/14))，觀察到數值上較低的SVR12比例58.3%(7/12)[未曾接受治療之受試者為62.5%(5/8)，曾經接受 PRS 治療受試者為50%(2/4)]。3名未曾接受治療之基因型3b受試者復發(relapse)，2名曾經接受 PRS 治療受試者出現治療中病毒學治療失敗。在代償性肝硬化受試者中，基因型3b感染之SVR12比例為87.5%(7/8)[未曾接受治療之受試者為85.7%(6/7)，曾經接受 PRS 治療受試者為100%(1/1)]而基因型3a感染之SVR12比例為100%(6/6)。1名未曾接受治療之基因型3b受試者復發(relapse)。

12.5 未曾接受治療和曾經接受 PRS 治療且罹患 CKD 第 4、5 期及慢性 HCV 感染，無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的成人

EXPEDITION-4 是一項單組、多中心、開放性試驗，針對伴隨重度腎功能不全 (CKD 第 4、5 期) 及代償性肝硬化 (不論是否伴隨 Child-Pugh A 肝硬化) 的受試者，評估安全性及療效。總計納入 104 位受試者，其中 82% 接受血液透析，感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6 的病人分別佔 53%、15%、11%、19%、1%、1%；整體而言，19% 的受試者伴隨代償性肝硬化，81% 的受試者無肝硬化；58% 的受試者未曾接受治療，42% 曾經接受 PRS 治療。整體SVR12 比例為 98%，並未出現病毒學治療失敗案例。是否伴隨腎功能不全，並不影響療效；試驗期間不需要調整劑量。

12.6 無肝硬化或伴隨代償性肝硬化，曾經接受 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療的成人

MAGELLAN-1 是一項隨機分配、多部分的開放性試驗，研究 141 位感染基因型 1 或 4 且曾經接受含 NS5A 抑制劑和/或 NS3/4A PI 治療但治療失敗的受試者。第 1 部分 (n=50) 是隨機分配試驗，使用 glecaprevir 200 mg/pibrentasvir 80 mg，以及 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg (併用或未併用 ribavirin) 進行 12 週治療 (分析資料僅納入 glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg，未併用 ribavirin)。第 2 部分 (n=91) 納入基因型 1 或 4 感染且無肝硬化或伴隨代償性肝硬化的受試者，隨機分配接受 MAVIRET 治療 12 週或 16 週。

第 1 部分和第 2 部分接受治療的 42 位基因型 1 感染的受試者，過去只曾經接受 NS5A 抑制劑 (以 MAVIRET 治療 16 週)，或只曾經接受 NS3/4A PI 治療 (以 MAVIRET 治療 12 週)，年齡中位數為 58 歲 (範圍 34 至 70 歲)；40% 的受試者只曾經接受 NS5A 治療，另外 60% 只曾經接受 PI 治療；24% 有肝硬化；19% 年齡 ≥ 65 歲，69% 為男性；26% 為黑人；43% 的身體質量指數 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ；67% 的治療前 HCV RNA 濃度為 1,000,000 IU/mL 以上；79% 感染亞型 1a 型，17% 感染亞型 1b 型，5% 為 1a/1b 以外的其他基因型。

由於病毒學治療失敗率及治療期間的抗藥性皆較高，試驗結果並不支持使用 MAVIRET 治療曾經接受 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制劑兩種治療的 HCV 基因型 1 感染病人。

表 15：MAGELLAN-1：無肝硬化或伴隨代償性肝硬化且曾經接受 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療之 HCV 基因型 1 感染成人的療效

	曾經接受 PI 治療 ¹ (未曾接受 NS 5A 抑制劑)	曾經接受 NS5A 抑制劑 ² (未曾接受 PI 治療)
	MAVIRET 12 週 (N=25)	MAVIRET 16 週 (N=17)
SVR12	92% (23/25)	94% (16/17)
未達到 SVR 之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/25	6% (1/17)
復發	0/25	0/16
其他 ³	8% (2/25)	0/17
PI = 蛋白酶抑制劑 ¹ 包括曾經接受含 NS3/4A PI 療法 (simeprevir/sofosbuvir 或 simeprevir、boceprevir 或 telaprevir/(peg)interferon/ribavirin) 且未曾接受過 NS5A 抑制劑的受試者。 ² 包括曾經接受含 NS5A 抑制劑療法 (ledipasvir/sofosbuvir 或 daclatasvir/(peg) interferon/ribavirin)，且未曾接受過 NS3/4A PI 治療的受試者。 ³ 包括因不良事件停藥、失聯或退出試驗的受試者。		

12.7 未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之 HCV/HIV-1 共同感染而未有肝硬化或患有代償性肝臟疾病者

EXPEDITION-2 為一針對 153 個 HIV-1 伴隨 HCV 共同感染受試者之開放性試驗。未有肝硬化之受試者接受 MAVIRET 8 週治療，患有代償性肝臟疾病者接受 MAVIRET 12 週治療。試驗受試者包括未曾接受治療或曾經接受 (peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 併用療法病人，其中基因型 3 病人全都為未曾接受治療者。

在 153 位受試者中，平均年齡為 45 歲 (範圍: 23~74 歲)；63% 為 HCV 基因型 1；7% 為 HCV 基因型 2；17% 為 HCV 基因型 3；11% 為 HCV 基因型 4；2% 為 HCV 基因型 6；11% 有肝硬化；84% 為男性；16% 為黑人。

EXPEDITION-2中，HIV-1伴隨HCV共同感染受試者 SVR12 比例為 98%(150/153)。

其中一位受試者出現治療中病毒學治療失敗。並無受試者復發(relapse)。

12.8 未曾接受治療或曾經接受 PRS 治療之肝腎移植而未有肝硬化疾病者

MAGELLAN-2為一個單組、開放性試驗，針對100個肝/腎移植後之HCV基因型1、2、3、4或6感染未伴隨肝硬化病人給予MAVIRET 12週療程。試驗受試者包括未曾接受治療或曾經接受(peg)interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 併用療法病人，其中基因型3病人全都為未曾接受治療者。

在100位受試者中，平均年齡為60歲(範圍:39~78歲)；57% 為 HCV 基因型 1；13% 為 HCV 基因型 2；24% 為 HCV 基因型 3；4% 為 HCV 基因型 4；2% 為 HCV 基因型 6；75% 為男性；8% 為黑人；80%為肝移植病人；20%為腎移植病人。可併用之免疫抑制劑為 cyclosporine≤100mg、tacrolimus、sirolimus、everolimus、azathioprine、mycophenolic acid、prednisone及prednisolone。

移植後受試者整體SVR12 比例為 98%(98/100)。其中一名受試者復發(relapse)。並未出現治療中病毒學治療失敗案例。

12.9 注射藥癮者[people who inject drugs (PWID)]及接受藥物輔助治療[medication-assisted treatment (MAT)]之鴉片使用疾患病人

在第 2 期和第 3 期臨床試驗，4,655 位接受 MAVIRET 治療並特別註明是否曾注射藥物之慢性 HCV 基因型第 1-6 型感染的青少年與成人中，依據受試者自述，1,373 位受試者在試驗招募時有注射藥癮史 (PWID)，3,282 位受試者無注射藥癮史 (non-PWID)。PWID 族群中，有 62 位受試者認定為目前/近期的 PWID (定義為受試者自述在開始 MAVIRET 治療之前 12 個月內曾注射藥物)，959 位受試者經認定曾經有注射藥癮史(定義為受試者自述在開始 MAVIRET 治療之前超過 12 個月以上曾注射藥物)，352 位受試者未特別註明目前/近期 PWID 或是曾經為 PWID，則未列入分析。相較於曾經有注射藥癮/無注射藥癮史受試者 (n=4,241)，目前/近期 PWID 受試者較常為男性 (79%)、白人 (73%)、較年輕 (年齡中位數 [範圍]：40 歲 [19 至 64 歲])、未曾治療 (94%)，且感染 HCV 基因型第 3 型 (44%) 及 HIV 共同感染 (24%) 的比例較高。與曾經有注射藥癮/無注射藥癮史受試者相似，絕大多數目前/近期 PWID 受試者無肝硬化 (73%)。曾經有注射藥癮/無注射藥癮史受試者的整體 SVR12 比例為 98%，目前/近期 PWID 受試者則為 89%；兩組間的差異主要是由於目前/近期 PWID 組在 SVR12 測量時間範圍內的資料缺失。然而，兩組間的病毒學治療失敗率相近：目前/近期 PWID 受試者為 2%，曾經有注射藥癮/無注射藥癮史受試者為 1%。

在第 2 期和第 3 期臨床試驗，4,655 位接受 MAVIRET 治療並特別註明是否曾注射藥物之慢性 HCV 基因型第 1-6 型感染的青少年與成人中，225 位受試者併用鴉片類藥物輔助治療 (MAT)，4,098 位受試者未使用 MAT 治療 (332 位受試者由於 MAT 評估缺失，未列入分析)。相較於未使用 MAT 的受試者，使用 MAT 的受試者較常為男性 (70%)、白人 (92%)、較年輕 (年齡中位數 [範圍]：47 歲 [23 至 76 歲])、未曾治療 (89%)，且感染 HCV 基因型第 3 型 (50%) 的比例較高。使用 MAT 治療的受試者中，74% 無肝硬化，而 7% 共同感染 HIV，與未使用 MAT 治療的受試者比例相近。使用 MAT 治療的受試者 (96%) 和未使用 MAT 治療的受試者 (98%) 之間，SVR12 比例相近且病毒學治療失敗率皆低 (分別為 <1% 和 1%)。

12.10 青少年(12歲(含)以上小於18歲者)

DORA(Part 1)為一個評估使用MAVIRET 8週，12週或16週於12歲(含)以上小於18歲青少年安全性與療效的開放性試驗。



DORA(Part 1)試驗共收納47位受試者。年齡中位數為14歲(範圍:12~17歲)；79% 為 HCV 基因型 1；6% 為 HCV 基因型 2；9% 為 HCV 基因型 3；6% 為 HCV 基因型 4；55% 為女性；11% 為黑人；77%未曾接受過治療；23% 曾經接受干擾素治療；4%為HIV共同感染者；無肝硬化者；平均體重為59公斤(範圍: 32~109公斤)。

受試者整體SVR12 比例為 100%(47/47)。並未出現病毒學治療失敗案例。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

PVC/PE/PCTFE 鋁箔片包裝。

包裝內含 84 錠 (4 盒，每盒 21 錠) 膜衣錠。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C (86°F) 以下。

14 病人使用須知

建議病人詳閱核准的仿單 (病人須知)。

HCV 及 HBV 共同感染的病人有 B 型肝炎病毒再活化的風險

應告知病人，在 HCV 感染的治療期間或治療後，若有 HBV 共同感染，會有 HBV 再活化的風險。提醒病人，若有 B 型肝炎感染病史，應告知醫護人員 [參見「警語及注意事項 (5.1.1)」]。

藥物交互作用

應告知病人，MAVIRET 可能與部分藥物產生交互作用，因此，病人應向醫護人員告知所使用的任何處方藥、非處方藥或中草藥 [參見「禁忌 (4)」、「警語及注意事項 (5.1.3)」及「交互作用 (7)」]。

用法

應告知病人，MAVIRET 的建議劑量為每日一次，隨餐服用三顆錠劑。應向病人強調，不要忘記或漏服 MAVIRET，並應遵從醫囑完成全部療程 [參見「用法及用量 (3.1.2)」]。

如果漏服某次劑量，而且：

- 如果在預定服藥時間，漏服 MAVIRET 且未超過 18 小時，應指示病人儘快隨餐服用錯過的劑量，並依據一般服藥時間服用下次劑量。
- 如果漏服 MAVIRET 已經超過 18 小時，應指示病人不要服用漏服的劑量，直接依據一般用藥時間服用下次劑量。

艾百樂膜衣錠100毫克/40毫克(Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg)

MAVIRET™ (MAV-ih-reht)

(glecaprevir 和 pibrentasvir)

關於 MAVIRET，我想知道哪些最重要的資訊？

MAVIRET 可能造成嚴重的副作用，包括：

B 型肝炎病毒再活化。在開始 MAVIRET 治療之前，醫護人員會為您抽血檢查有沒有 B 型肝炎病毒感染。如果您曾經感染 B 型肝炎病毒，在接受 MAVIRET 治療 C 型肝炎病毒期間或完成治療後，B 型肝炎病毒有可能再度活化。B 型肝炎病毒再度活化 (稱為再活化) 可能導致嚴重的肝臟問題

，包括肝衰竭甚至死亡。如果您有 B 型肝炎病毒再活化的風險，醫護人員在您接受 MAVIRET 治療期間或完成治療後，會進行監測。

關於副作用，詳細資訊請參見「MAVIRET 可能有哪些副作用？」一節。

MAVIRET 是什麼？

- MAVIRET 是一種處方藥物，適用於治療慢性（長期）C 型肝炎病毒（HCV）基因型 1、2、3、4、5 或 6 感染的 12 歲(含)以上病人。

MAVIRET 含有兩種藥物：glecaprevir 和 pibrentasvir。

目前尚不清楚未滿 12 歲的兒童服用 MAVIRET 是否安全且具有療效。

如果您有下列情況，請勿服用 MAVIRET：

- 有特定肝臟方面的問題
- 同時服用以下任何藥物：
- atazanavir
- simvastatin
- dabigatran etexilate
- 製劑含超過 20 µg ethinyl oestradiol
- rifampin

在服用 MAVIRET 之前，請告訴醫護人員您的所有健康狀況，包括您是否：

- 曾經感染 B 型肝炎病毒
- 有 C 型肝炎以外的肝臟疾病
- 有 HIV-1 感染
- 有肝腎移植的病史
- 有糖尿病。也建議您告知糖尿病照護醫師您正在服用 MAVIRET。
- 已經懷孕或計畫懷孕；目前尚不清楚 MAVIRET 是否會傷害未出生的胎兒。
- 目前在哺乳或計畫哺乳；目前尚不清楚 MAVIRET 是否會排入母乳，如果您接受 MAVIRET 治療，請與醫護人員討論最好的餵奶方法。

請告訴醫護人員您使用的所有藥物，包括處方藥、成藥、維生素、中草藥等。MAVIRET 和其他某些藥物，可能會互相影響藥效，造成您體內的 MAVIRET 或其他藥物的劑量過多或不足，進而影響 MAVIRET 或其他藥物的效用，或是引發副作用。

請列一張您的藥物清單，提供給醫護人員和藥師。

- 您可以諮詢醫護人員或藥師，取得與 MAVIRET 產生交互作用的藥物清單。
- 在開始服用新的藥物之前，務必要告訴醫護人員，醫護人員會告訴您使用 MAVIRET 併用其他藥物是否安全。

我應該如何服用 MAVIRET？

- 請確實依照醫護人員的指示服用 MAVIRET，除非醫護人員明確告知，切勿自行更改劑量。
- 尚未與醫護人員討論之前，不可停用 MAVIRET。
- 每天一次，服用 3 錠 MAVIRET。
- MAVIRET 應隨餐服用。
- 在治療期間，請注意不可忘記或漏服 MAVIRET。
- 如果忘記服用某次 MAVIRET 劑量，並且：
 - 如果在預定服藥時間，漏服 MAVIRET 且未超過 18 小時，請儘快隨餐服用錯過的劑量，並依據一般服藥時間服用下次劑量。
 - 如果漏服 MAVIRET 已經超過 18 小時，請不要服用漏服的劑量，直接依據一般用藥時間服用下次劑量。

如果您服用過量的 MAVIRET，請立即聯絡醫護人員，或是立即到鄰近醫院的急診室就醫。

MAVIRET 可能有哪些副作用？

MAVIRET 可能造成嚴重的副作用，包括：

- B 型肝炎病毒再活化。參見「關於 MAVIRET，我需要知道哪些最重要的資訊？」
- 使用 MAVIRET 之前曾經罹患或患有顯著肝臟疾病病人：有肝功能惡化、肝衰竭和死亡的罕見風險。醫護人員在您使用 MAVIRET 期間會檢查您是否有肝臟問題惡化的相關症狀。請立刻告訴醫護人員如果您出現下列症狀：
 - 噁心
 - 腹瀉
 - 疲勞
 - 深色或褐色(茶色)尿液
 - 皮膚或眼白部分發黃
 - 右上腹脹痛
 - 較平常更容易流血或瘀血
 - 嗜睡
 - 困惑
 - 吐血
 - 血便或黑便
 - 頭昏眼花
 - 失去食慾

MAVIRET 最常見的副作用是頭痛和疲倦。

以上並未列出 MAVIRET 所有可能的副作用。

關於副作用的治療建議，請諮詢醫師。

MAVIRET 應該如何儲存？

- MAVIRET 要儲存於 30°C (86°F) 以下。
- 要服用 MAVIRET 的時候，才將藥物從包裝中取出。

MAVIRET 及所有的藥物請妥善收存，避免兒童拿取。

安全有效使用 MAVIRET 的一般資訊

雖然有時候可能基於「病人須知」沒有列出的其他用途，而開立處方藥物，但是請勿將 MAVIRET 用於處方上沒有明列的病症。即使其他人的症狀與您相同，也不可將 MAVIRET 給他人使用，以免對他人造成傷害。您可洽詢醫護人員或藥師，了解專為醫護人員所撰寫的 MAVIRET 相關資訊。

MAVIRET 含有什麼成分？

活性成分：glecaprevir 和 pibrentasvir

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

15 其他

譯自 CCDS V10 [CCDS05150823]

製造廠

製造廠：FOURNIER
LABORATORIES IRELAND
LIMITED

製造廠地址：ANNGROVE, CARRIGTWOHILL, CO. CORK,
IRELAND

二級包裝廠：裕利股份有限公司

二級包裝廠地址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

113.05.22

分包裝廠：AbbVie Deutschland
GmbH & CO. KG

分包裝廠地址：Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany



瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分
公司

台北市中山區民生東路三段49號及51號15樓