

沃士維® 膜衣錠

VOSEVI® Film-Coated Tablets

(sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)

衛部藥輸字第 027915 號

本品須由醫師處方使用

警語：合併感染 HCV 及 HBV 的病人發生 B 型肝炎病毒再活化的風險

所有病人在開始 VOSEVI 治療前都應檢驗是否目前感染或曾經感染 B 型肝炎病毒（HBV）。有報告指出，未接受 HBV 抗病毒治療的 HCV/HBV 合併感染病人在接受 HCV 直接作用性抗病毒毒劑（DAA）治療期間或治療完成後，發生 HBV 再活化，部分病人因而造成**猛烈性肝炎**、肝衰竭及死亡。HCV/HBV 合併感染之病人在 HCV 治療期間及治療完成後應追蹤其是否發生肝炎發作或 HBV 再活化，並依據臨床狀況對病人做適當地 HBV 感染治療【參見警語及注意事項（5.1）】。

1 適應症

未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）的成人慢性 C 型肝炎病毒（HCV）感染症，並且符合以下任一條件：

- 基因型 1、2、3、4、5 或 6，且曾經接受含 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。
- 基因型 1a 或 3，且曾經接受含 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑之 HCV 療程。

說明：對於基因型 1b、2、4、5 或 6，且曾經接受含 sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑之 HCV 療程的成人病人，VOSEVI 的效益並未顯示優於 sofosbuvir/velpatasvir。【參見建議劑量（2.2）、臨床試驗（14.1）】

2 劑量與用法

2.1 開始治療的檢驗

所有病人在開始以 VOSEVI 治療 HCV 之前，都應檢驗 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）及 B 型肝炎核心抗體（anti-HBc），以確認是否已經感染或曾經感染 HBV【參見警語及注意事項（5.1）】。

2.2 建議劑量

VOSEVI 的建議劑量為每日一次隨食物口服一錠【參見臨床藥理學（12.3）】。每顆 VOSEVI 錠劑含 400 毫克 sofosbuvir、100 毫克 velpatasvir 及 100 毫克 voxilaprevir。VOSEVI 對各病人族群的建議療程列於表 1。

表 1：對未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）成人的建議療程

基因型	病人曾經接受過的 HCV 療程包含：	VOSEVI 療程
1、2、3、4、5 或 6	一種 NS5A 抑制劑 ^a	12 週
1a 或 3	Sofosbuvir 但無 NS5A 抑制劑 ^a	12 週

^a 在臨床試驗中，受試者曾經接受過的 NS5A 抑制劑包括 daclatasvir、elbasvir、ledipasvir、ombitasvir、或 velpatasvir。

^b 在臨床試驗中，受試者曾經接受 sofosbuvir 或 sofosbuvir 合併以下藥品的治療：peginterferon alfa/ribavirin、ribavirin、HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑（boceprevir、simeprevir 或 telaprevir）。

2.3 腎功能不全

對任何程度腎功能不全（包括接受透析治療）的病人，並不須調整 VOSEVI 的劑量【參見特殊族群（8.6）、臨床藥理學（12.3）】。

2.4 中或重度肝功能不全

VOSEVI 不建議使用於中或重度肝功能不全（Child-Pugh B 級或 C 級）的病人，因為 voxilaprevir 於這些病人的暴露量會升高【參見警語及注意事項（5.2）、特殊族群（8.7）、臨床藥理學（12.3）】。

3 劑型與含量

每顆 VOSEVI 錠劑含 400 毫克 sofosbuvir、100 毫克 velpatasvir 及 100 毫克 voxilaprevir。錠劑為米色的橢圓形膜衣錠，一面刻有「GS1」字樣，另一面刻有「3」字樣。

4 禁忌

VOSEVI 禁止與 rifampin 併用【參見藥品交互作用（7.3）、臨床藥理學（12.3）】。

5 警語及注意事項

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

有報告指出，未接受 HBV 抗病毒治療的 HCV/HBV 合併感染病人，在接受 HCV 直接作用性抗病毒毒劑（DAA）治療期間或治療完成後，發生 HBV 再活化，部分病人因而造成**猛烈性肝炎**、肝衰竭及死亡。在 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性的病人中，以及血清檢驗顯示 HBV 感染已緩解的病人（也就是 HBsAg 陰性且 B 型肝炎核心抗體（anti-HBc）陽性）中，都曾有病例報告，亦曾有報告指出，接受某些免疫抑制劑或化學治療的病人發生 HBV 再活化，這些病人在接受 HCV 直接作用性抗病毒毒劑治療時，HBV 再活化的風險可能會升高。HBV 再活化的特徵是 HBV 複製突然增加，以血中 HBV DNA 含量急遽升高為表現。原本 HBV 感染已緩解的病人可能再驗出 HBsAg。HBV 複製的再活化可能伴隨著肝炎，也就是轉胺酶濃度上升，嚴重者可能會發生膽紅素濃度上升、肝衰竭及死亡。

所有病人在開始以 VOSEVI 治療 HCV 之前，都應檢驗 HBsAg 及 anti-HBc，以確認是否目前感染或曾經感染 HBV。對於血清學證據顯示有 HBV 感染的病人，在以 VOSEVI 治療 HCV 期間及治療完成後的追蹤期間，都應監測是否出現肝炎發作或 HBV 再活化的臨床徵兆及實驗室徵兆。依據臨床狀況對病人做適當地 HBV 感染治療。

5.2 晚期肝病病人發生肝臟失代償的風險

藥品上市後，曾經有接受含 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑之療程（包括 VOSEVI）的病人發生肝臟失代償/衰竭的案例通報，其中包括死亡案例。這些通報案例的病人於基礎期開始有肝硬化、併有或未併有中或重度肝功能不全（Child-Pugh B 級或 C 級）。由於這些事件來自於人數未知的族群中的自發性通報，因此通常無法正確地估算發生率，或與藥品建立因果關係。已知 voxilaprevir 於東亞族群的暴露量會升高。對於併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）或有晚期肝病徵兆（例如：肝門靜脈高壓）的病人，應謹慎使用 VOSEVI，並依據臨床狀況進行肝功能檢驗，密切監測是否出現肝臟失代償的徵象及症狀，例如：黃疸、腹水、肝腫大及食道靜脈曲張出血。出現肝臟失代償/衰竭徵兆的病人應停用 VOSEVI。

VOSEVI 不建議使用於中或重度肝功能不全（Child-Pugh B 級或 C 級）或有肝臟失代償病史的病人【參見劑量與用法（2.4）、不良反應（6.2）、特殊族群（8.7）、臨床藥理學（12.3）】。

5.3 與 amiodarone 併用發生嚴重症狀性心悸後綴

藥品上市後，曾經有 amiodarone 與含 sofosbuvir 療程合併授予，發生病狀性心悸後綴以及須介入心律調節器的案例通報，其中有一例致命的暈倒發生發生於使用 amiodarone 合併 HARVONI[®]（ledipasvir/sofosbuvir）療程的病人。心悸後綴通常發生於開始 HCV 治療後的小時至數天內，但是也有發生於 2 週後的案例。服用乙型阻斷劑（beta blocker）的病人，或併有心臟疾病及/或晚期肝病的病人，併用 amiodarone 時發生心悸後綴的風險可能會升高。心悸後綴通常可於停止 HCV 治療後緩解。作用機制尚不清楚。

不建議合併使用 amiodarone 與 VOSEVI。對於正在服用 amiodarone 且無其它替代治療選項的病人，在開始併用 VOSEVI 時，應：

- 告知病人有關症狀性心悸後綴的風險。
- 建議在開始併用的最初 48 小時應住院做心臟監測，之後至少在最初 2 週治療期間應每天回診監測或自行監測心跳速率。

對於正在服用 VOSEVI 且因為無其它替代治療選項而必須開始 amiodarone 治療的病人，應參照前節執行同樣的心臟監測。

由於 amiodarone 的半衰期很長，因此對於在開始 VOSEVI 治療前才剛停用 amiodarone 的病人，也應參照前節執行同樣的心臟監測。

病人出現心悸後綴的徵象或症狀時，包括暈倒或差點暈倒、頭暈或頭昏眼花、感覺不適、虛弱、極度疲倦、呼吸短促、胸痛、意識混亂或記憶問題，應立即就醫【參見不良反應（6.2）、藥品交互作用（7.3）】。

5.4 VOSEVI 與 P-糖蛋白（P-gp）誘導劑及/或中效強細胞色素 P450（CYP）誘導劑併用有降低治療效果的風險

屬於 P-gp 誘導劑及/或中效強 CYP2B6、CYP2C8 或 CYP3A4 誘導劑的藥物（如：聖約翰草、carbamazepine）可能會使 sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir 的血中濃度顯著降低，導致 VOSEVI 治療效果大幅減弱。不建議將這類藥物與 VOSEVI 併用【參見藥品交互作用（7.3）】。

6 不良反應

下列嚴重不良反應亦見於其它章節：

- 與 amiodarone 併用發生嚴重症狀性心悸後綴【參見警語及注意事項（5.3）】。

6.1 臨床試驗經驗

由於各臨床試驗的執行條件不同，因此不同藥品的臨床試驗不良反應發生率無法直接比較，可能也無法反應真實情況的發生率。

發生於未併有肝硬化或併有代償性肝硬化之 HCV 感染受試者的不良反應

VOSEVI 的不良反應資料來自於一個第三期臨床試驗（POLARIS-1 及 POLARIS-4）中，445 位感染 HCV 基因型 1、2、3、4、5 或 6、未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A 級）、接受 VOSEVI 治療 12 週的受試者。上述兩試驗分別為安慰劑對照及活性對照（sofosbuvir/velpatasvir）試驗【參見臨床試驗（14.1、14.2）】。

接受 VOSEVI 治療 12 週的受試者，約有 0.2% 因發生不良事件而永久停止治療；最常見的不良反应（經研究者評估與藥物有因果關係且發生率 ≥10%）為頭痛、疲倦、腹瀉及腹心。表 2 列出在第三期臨床試驗接受 VOSEVI 治療 12 週的受試者中，觀察到發生率 ≥ 5% 的不良反應（經研究者評估與藥物有因果關係，不分等級）。兩個試驗並排表列為更能簡化表達，切不可直接比較，因為各試驗有不同的設計。

表 2 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗中，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的 HCV 感染受試者，接受 VOSEVI 治療的不良反應（發生率 ≥ 5%，所有等級）

	POLARIS-1		POLARIS-4	
	VOSEVI 12 週 (N=263)	安慰劑 12 週 (N=152)	VOSEVI 12 週 (N=182)	SOF/VEL 12 週 (N=151)
頭痛	21%	14%	23%	23%
疲倦	17%	15%	19%	23%
腹瀉	13%	9%	14%	3%
腹心	13%	7%	10%	3%
虛弱	6%	4%	4%	6%
失眠	6%	3%	3%	1%

在 POLARIS-1 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者中，所發生的不良反應 99% 其嚴重度屬輕或中度（等級 1 或 2）。在 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者中，所有報告的不良反應其嚴重度都屬輕或中度（等級 1 或 2）。

臨床試驗中發生率較低的不良反應

以下所列是在未併有肝硬化或併有代償性肝硬化接受 VOSEVI 治療 12 週的受試者中，發生率低於 5% 但具有潛在因果關係的不良反應。

皮疹：在 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者中，皮疹發生率分別為 <1% 及 <2%。在 POLARIS-1 試驗接受安慰劑的受試者中，皮疹發生率為 1%。在 POLARIS-4 試驗接受 sofosbuvir/velpatasvir 的受試者中，無任何皮疹報告。所有的皮疹不良反應其嚴重度都屬輕或中度，並無皮疹嚴重不良反應發生。

憂鬱症：在 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者中，情緒低落發生率分別為 <1% 及 1%。在 POLARIS-1 試驗接受安慰劑的受試者中，無任何情緒低落報告。在 POLARIS-4 試驗接受 sofosbuvir/velpatasvir 的受試者中，情緒低落發生率為 1%。所有的情緒低落不良反應其嚴重度都屬輕或中度，並無情緒低落嚴重不良反應發生。

實驗室檢驗異常

脂酶（Lipase）升高：無其它原因且無症狀的脂酶升高（超過正常值上限 3 倍）發生率，在 POLARIS-1 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者為 2%，接受安慰劑治療的受試者則為 3%；在 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者為 2%，接受 sofosbuvir/velpatasvir 治療的受試者則為 <1%。

肌酸激酶（Creatine Kinase）：無其它原因且無症狀的肌酸激酶升高（等於或超過正常值上限 10 倍）發生率，在 POLARIS-1 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者為 1%，接受安慰劑治療的受試者則為 1%；在 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療的受試者為 <1%，接受 sofosbuvir/velpatasvir 治療的受試者則未發生。

總膽紅素：在 POLARIS-1 及 POLARIS-4 試驗接受 VOSEVI 治療且未併有肝硬化的受試者中，總膽紅素升高（未超過正常值上限的 1.5 倍）發生率分別為 4% 及 6%，併有代償性肝硬化的受試者則分別為 7% 及 13%，其原因為有機陰離子運輸多肽（OATP）1B1 及 OATP1B3 受到 voxilaprevir 抑制。無受試者發生黃疸。VOSEVI 治療完成後，總膽紅素即下降。

6.2 上市後經驗

含 sofosbuvir 的 HCV 療程在核准上市後曾有下列不良反應報告。由於上市後不良反應來自人數不明的族群中的自發性通報，因此通常無法正確地估算發生率，或是與藥品的暴露建立因果關係。

肝膽異常

肝臟失代償、肝衰竭曾發生於含 NS3/4A 蛋白酶抑制劑的療程【參見警語及注意事項（5.2）】。

心臟異常

有病例報告指出，服用 amiodarone 的病人在開始接受含 sofosbuvir 的療程後發生嚴重症狀性心悸後綴【參見警語及注意事項（5.3）、藥品交互作用（7.3）】。

皮膚及皮下組織異常

皮膚紅疹、有時出現水泡或類血管性水腫之腫脹

血管性水腫

7 藥品交互作用

7.1 其他藥物對 VOSEVI 造成影響的可能性

Sofosbuvir、velpatasvir 及 voxilaprevir 皆為藥物運輸蛋白 P-gp 及乳癌抗藥蛋白（BCRP）的受質，而 GS-331007（sofosbuvir 的主要循環代謝物）則不是。Voxilaprevir 則是 OATP1B1 及 OATP1B3 的受質。體外試驗顯示，velpatasvir 會透過 CYP2B6、CYP2C8 及 CYP3A4 的作用進行緩慢的代謝轉化，voxilaprevir 則是透過 CYP1A2、CYP2C8 及 CYP3A4（主要）的作用進行緩慢的代謝轉化。

屬於 P-糖誘導劑及/或中效強 CYP2B6、CYP2C8 或 CYP3A4 誘導劑的藥物（如：聖約翰草、carbamazepine）可能會使 sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir 血中濃度顯著降低，導致 VOSEVI 療效減弱，因此不建議將這類藥物與 VOSEVI 併用【參見警語及注意事項（5.4）、臨床藥理學（12.3）】。VOSEVI 可與 P-gp、BCRP 或 CYP 抑制劑併用。OATP 抑制劑（如：cyclosporine）可能會使 voxilaprevir 暴露量增加，因此不建議與 VOSEVI 併用【參見臨床藥理學（12.3）】。

7.2 VOSEVI 對其他藥物造成影響的可能性

Velpatasvir 及 voxilaprevir 是藥物運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1 及 OATP1B3 的抑制

劑，velpatasvir 同時也是 OATP2B1 的抑制劑。將 VOSEVI 與屬於這些運輸蛋白受質的藥物併用可能會改變這些藥物的暴露量。VOSEVI 不建議與 BCRP 受質（如：methotrexate、mitoxantrone、imatinib、irinotecan、lapatinib、rosuvastatin、sulfasalazine、topotecan）併用【參見臨床藥理學（12.3）】。

7.3 已確立及可能具臨床意義的藥物交互作用

以直接作用性抗病毒劑治療 HCV 感染症可能會改變肝功能，進而影響其它併用藥物的安全性及有效性。例如，上市後病例報告及發表的流行病學研究皆指出有糖尿病病人因血糖控制發生變化而導致嚴重症狀性低血糖症，其治療方式為停止併用中的糖尿病治療藥品或調整劑量。為確保用藥安全及療效，應經常監測相關實驗參數（例如，對接受 warfarin 治療的病人監測國際標準化比值（INR），對糖尿病病人監測血糖）或併用藥品的血中濃度，例如治療指數狹窄的 cytochrome P450 受質（如：某些免疫抑制劑）。必要時可調整併用藥品的劑量。

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用列於表 3。此表所列的藥物交互作用來自於以 VOSEVI 或 VOSEVI 個別成分（sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir）所進行的試驗，或是預期與 VOSEVI 併用可能會發生的藥物交互作用【參見禁忌（4）、警語及注意事項（5.3、5.4）、臨床藥理學（12.3）】。

表 3 可能具有意義的藥物交互作用：對劑量或療程調整的建議來自藥物交互作用研究或預期的交互作用^a

併用藥物類別/藥品名	對藥品濃度的影響 ^b	臨床影響/建議
降胃酸藥物：		
制酸劑（如：氫氧化鋁、氫氧化鎂）	↓ velpatasvir	當 pH 值升高時，velpatasvir 溶解度會降低。因此，會提高 pH 值的藥品預期會使 velpatasvir 濃度降低。
H ₂ 受體拮抗劑（如：famotidine） ^c		建議將制酸劑與 VOSEVI 隔開 4 小時給藥。
H ₂ 受體拮抗劑（如：famotidine） ^c		在不超過相當於 famotidine 40 毫克每日兩次的劑量下，H ₂ 受體拮抗劑可與 VOSEVI 同時給藥或錯開給藥。
氫離子幫浦抑制劑（如：omeprazole） ^c		VOSEVI 可與 omeprazole 20 毫克併用，與其它氫離子幫浦抑制劑之併用尚未有研究。
抗心律不整藥：		
amiodarone	對 amiodarone、sofosbuvir、velpatasvir 及 voxilaprevir 濃度的影響未知。	Amiodarone 與 VOSEVI 併用可能會造成嚴重的症狀性心悸後綴，作用機制不明。不建議 amiodarone 與 VOSEVI 併用，如果必須併用，建議應做心臟監測【參見警語及注意事項（5.3）】。
digoxin ^d	↑ digoxin	與 VOSEVI 併用時，建議應做 digoxin 治療濃度監測。請參見 digoxin 仿單中關於監測及濃度不明幅度上升之劑量調整建議。
抗凝血劑：		
dabigatran etexilate ^e	↑ dabigatran	與 VOSEVI 併用時，建議應做 dabigatran 的臨床監測，請參見 dabigatran etexilate 仿單中關於中度腎功能不全之劑量調整建議。
抗癲癇藥物：		
carbamazepine ^f	↓ sofosbuvir	不建議併用
phenytoin	↓ velpatasvir	
phenobarbital	↓ voxilaprevir	
oxcarbazepine	↓ voxilaprevir	
抗分枝桿菌藥物：		
rifampin ^g	↓ sofosbuvir	禁止與 rifampin 併用【參見禁忌（4）】
	↓ velpatasvir	
	↓ voxilaprevir（單劑）	
	↓ voxilaprevir（多劑）	
rifabutin	↓ sofosbuvir	不建議併用
rifapentine	↓ velpatasvir	
	↓ voxilaprevir	

抗反轉錄病毒大劑：

atazanavir^h
lopinavirⁱ

不建議將 VOSEVI 與含有 atazanavir 或 lopinavir 的療程併用。

tipranavir/ritonavir^j

不建議併用。對 voxilaprevir 的影響未知。

efavirenz^k

不建議將 VOSEVI 與含有 efavirenz 的療程併用。

tenofovir disoproxil fumarate（tenofovir DF）^l

VOSEVI 與含有 tenofovir DF 的療程併用時，應監測病人是否發生 tenofovir 相關不良反應。請參見含 tenofovir DF 之藥品的仿單中關於腎功能監測的建議。

草藥製劑：

聖約翰草^m

↓ sofosbuvir

↓ velpatasvir

↓ voxilaprevir

不建議併用

HMG-CoA 還原酶抑制劑：

pravastatinⁿ

↑ pravastatin

VOSEVI 與 pravastatin 併用會使 pravastatin 濃度升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險。Pravastatin 可與 VOSEVI 併用，但劑量勿超過 40 毫克。

rosuvastatin^o

↑ rosuvastatin

VOSEVI 與 rosuvastatin 併用會使 rosuvastatin 濃度顯著升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險。不建議 VOSEVI 與 rosuvastatin 併用。

pitavastatin^p

↑ pitavastatin

與 VOSEVI 併用可能會使 pitavastatin 濃度升高，增加橫紋肌溶解等肌病變的風險，因此不建議併用。

atorvastatin^q

↑ atorvastatin

fluvastatin^r

↑ fluvastatin

lovastatin^s

↑ lovastatin

simvastatin^t

↑ simvastatin

免疫抑制劑：

Voxilaprevir 與 cyclosporine 併用會使 voxilaprevir 血中濃度大幅升高，其安全性尚未建立。不建議 Voxelaprevir 與 cyclosporin 併用。

cyclosporine^u

↑ voxilaprevir

^a 此表未包含全部的藥物交互作用

^b ↓ = 降低、↑ = 增加

^c 這些交互作用研究的受試者為健康成人。

7.4 未與 VOSEVI 產生具臨床意義交互作用的藥品

根據 VOSEVI 個別成分（sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir）或 VOSEVI 的藥物交互作用研究，下列藥品之間未觀察到具臨床意義的藥物交互作用【參見臨床藥理學（12.3）】：

- VOSEVI、cobiscatic、darunavir、elivitegravir、emtricitabine、ethinyl estradiol/norgestimate、gemfibrozil、rilpivirine、ritonavir、tenofovir alafenamide、voriconazole

- Sofosbuvir/velpatasvir、dolutegravir、ketoconazole、raltegravir
- Sofosbuvir、methadone、tacrolimus

8 特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

關於 VOSEVI 是否對懷孕造成風險，目前尚無充足的人類資料可供判斷。在動物生殖研究中，VOSEVI 個別成分（sofosbuvir、velpatasvir 或 voxilaprevir）的暴露量高於人類建議劑量（RHD）之暴露量，並未觀察到不良發育的證據【參見「數據」】。在器官發生期間，velpatasvir 的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 23（小鼠，4（大鼠）及 0.5（兔子）倍，voxilaprevir 的全身性暴露量（AUC）約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 141（大鼠）及 4（兔子）倍，sofosbuvir 主要循環代謝物（GS331007）的暴露量約達人類建議劑量（RHD）之暴露量的 6（大鼠）及 16（兔子）倍。在大鼠的出生前/後（大鼠）的發育有顯著影響。於妊娠期期間，sofosbuvir 主要循環代謝物（GS-331007）的全身性暴露量（AUC）約為人類建議劑量（RHD）之暴露量的 6（大鼠）及 16（兔子）倍。

Velpatasvir：大鼠、大鼠及兔子分別於妊娠期第 6 至 15 天、第 6 至 17 天及第 7 至 20 天被餵食 velpatasvir，最高劑量 1000 毫克/公斤/日（小鼠）、200 毫克/公斤/日（大鼠）及 300 毫克/公斤/日（兔子），部分大鼠被投藥至哺乳期/產後第 20 天。在最高投予劑量下，並未觀察到對胎胎、胎兒（大鼠及兔子）或出生前/後（大鼠）的發育有顯著影響。於妊娠期期間，sofosbuvir 主要循環代謝物（GS-331007）的全身性暴露量（RHD）約為母體血中濃度的 173%，哺乳後第 10 天，被哺乳仔鼠的全身性暴露量（AUC）約為母體暴露量的 4%。

Voxilaprevir：在大鼠試驗的最高劑量下，母

sofosbuvir、velpatasvir 及/或 voxilaprevir 的血中濃度，但不會增加 GS-331007 的血中濃度。與抑制 OATP 的藥物併用，可能會增加 voxilaprevir 的血中濃度。對 CYP2B6、CYP2C8 或 CYP3A4 有抑制作用的藥物可能會增加 velpatasvir 及/或 voxilaprevir 的血中濃度。

Sofosbuvir 及 GS-331007 均不是 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 或有機陽離子運輸蛋白（OCT）1 等藥物運輸蛋白的抑制劑。GS-331007 並非 OAT1、OAT3、OCT2 或多重藥物與毒素排除運輸蛋白 [Multi-antimicrobial extrusion protein (MATE) 或 multidrug and toxin extrusion] 1 的抑制劑。Sofosbuvir 及 GS-331007 均不是 CYP 或尿苷葡萄糖醛酸轉移酶 [Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT)] 1A1 的抑制劑或誘導劑。Velpatasvir 是藥物運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及 OATP2B1 的抑制劑，其涉及與這些運輸蛋白相關的藥物交互作用的程度主要侷限於吸收的過程。在臨床相關濃度下，velpatasvir 並非 OATP1A2 或 OCT1 等肝臟運輸蛋白，OCT2、OAT1、OAT3 或 MATE1 等腎臟運輸蛋白，或 CYP 或 UGT1A1 等酵素的抑制劑。

Voxilaprevir 是藥物運輸蛋白 P-gp、BCRP、OATP1B1 及 OATP1B3 的抑制劑，其涉及與這些運輸蛋白相關的藥物交互作用的程度主要侷限於吸收的過程。在臨床相關濃度下，voxilaprevir 並非 OCT1 肝臟運輸蛋白，OCT2、OAT1、OAT3 或 MATE1 等腎臟運輸蛋白，或 CYP 或 UGT1A1 等酵素的抑制劑。

併用藥物對 sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 及 voxilaprevir 暴露量的影響列於表 6。Sofosbuvir、velpatasvir、voxilaprevir、sofosbuvir/velpatasvir 或 VOSEVI 對併用藥物暴露量的影響列於表 7（參見藥品交互作用（7））。

表 6 藥物交互作用：有併用藥物時，sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 及 voxilaprevir 的藥物動力學參數變化^a

併用的藥物		Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL) / Voxilaprevir (VOX)		受試者人數	Sofosbuvir、GS-331007、Velpatasvir 及 Voxilaprevir PK 參數的幾何平均值比例 (90% CI) 併用/未併用他藥無變化=1.00			
藥品	劑量 (毫克)	有效成分	劑量 (毫克)		成分	C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir + ritonavir	300 + 100 單劑	SOF/VEL/VOX	400/100/100 單劑	15	sofosbuvir	1.29 (1.09, 1.52)	1.40 (1.25, 1.57)	NA
					GS-331007	1.05 (0.99, 1.12)	1.25 (1.16, 1.36)	NA
					velpatasvir	1.29 (1.07, 1.56)	1.93 (1.58, 2.36)	NA
					voxilaprevir	4.42 (3.65, 5.35)	4.31 (3.76, 4.93)	NA
Carbamazepine	300 每日 2 次	SOF	400 單劑	24	sofosbuvir	0.52 (0.43, 0.62)	0.52 (0.46, 0.59)	NA
					GS-331007	1.04 (0.97, 1.11)	0.99 (0.94, 1.04)	NA
Cyclosporine	600 單劑	SOF	400 單劑	19	sofosbuvir	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS-331007	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		VEL	100 單劑	12	velpatasvir	1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA
					VOX	100 單劑	25	voxilaprevir
Darunavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF	800 + 100 + 200/300 每日 1 次	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	29	sofosbuvir			0.70 (0.62, 0.78)
					GS-331007	1.06 (1.01, 1.10)	1.15 (1.12, 1.19)	NA
					velpatasvir	0.78 (0.73, 0.84)	0.95 (0.88, 1.02)	1.16 (1.07, 1.26)
					voxilaprevir	1.72 (1.51, 1.97)	2.43 (2.15, 2.75)	4.00 (3.44, 4.65)
Dolutegravir	50 每日 1 次	SOF/VEL	400/100 每日 1 次	24	sofosbuvir	0.88 (0.80, 0.98)	0.92 (0.85, 0.99)	NA
					GS-331007	1.01 (0.93, 1.10)	0.99 (0.97, 1.01)	0.99 (0.97, 1.01)
					velpatasvir	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF ^b	600/200/300 每日 1 次	SOF/VEL	400/100 每日 1 次	14	sofosbuvir	1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS-331007	0.86 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					velpatasvir	0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide ^c	150/150/200/10 每日 1 次	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	29	sofosbuvir	1.27 (1.09, 1.48)	1.22 (1.12, 1.32)	NA
					GS-331007	1.28 (1.25, 1.32)	1.43 (1.39, 1.47)	NA
					velpatasvir	0.96 (0.89, 1.04)	1.16 (1.06, 1.27)	1.46 (1.30, 1.64)
					voxilaprevir	1.92 (1.63, 2.26)	2.71 (2.30, 3.19)	4.50 (3.68, 5.50)
Ketoconazole	200 每日 2 次	VEL	100 單劑	12	velpatasvir	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
Methadone	每日 30 至 130	SOF	400 每日 1 次	14	sofosbuvir	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS-331007	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
Omeprazole	20 每日 1 次/ VOSEVI 前 2 小時	SOF/VEL/VOX	400/100/100 單劑	34	sofosbuvir	0.77 (0.65, 0.91)	0.73 (0.67, 0.79)	NA
					GS-331007	1.27 (1.20, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.43 (0.38, 0.49)	0.46 (0.41, 0.52)	NA
					voxilaprevir	0.76 (0.69, 0.85)	0.80 (0.74, 0.87)	NA
	20 每日 1 次/ VOSEVI 前 4 小時	SOF/VEL/VOX	400/100/100 單劑	34	sofosbuvir	0.94 (0.83, 1.06)	0.82 (0.77, 0.87)	NA
					GS-331007	1.19 (1.13, 1.26)	0.99 (0.97, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.49 (0.43, 0.55)	0.49 (0.43, 0.55)	NA
					voxilaprevir	1.08 (0.96, 1.22)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
Rifabutin	300 每日 1 次	SOF	400 單劑	20	sofosbuvir	0.64 (0.53, 0.77)	0.76 (0.63, 0.91)	NA
					GS-331007	1.15 (1.03, 1.27)	1.03 (0.95, 1.12)	NA
Rifampin	600 每日 1 次	SOF	400 單劑	17	sofosbuvir	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
					GS-331007	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
		VEL	100 單劑	12	velpatasvir	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA
					VOX	100 單劑	24	voxilaprevir
	600 單劑	VEL	100 單劑	12	velpatasvir			1.28 (1.05, 1.56)
					VOX	100 單劑	24	voxilaprevir
Tacrolimus	5 單劑	SOF	400 單劑	16	sofosbuvir			0.97 (0.65, 1.43)
					GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA
Voriconazole	200 每日 2 次	VOX	100 單劑	24	voxilaprevir	1.13 (0.98, 1.31)	1.84 (1.66, 2.03)	NA

NA = 無資料/不適用，ND = 未投藥

^a 所有的交互作用研究皆以健康志願者為受試者

^b 所用藥品為 ATRIPLA[®] (efavirenz、emtricitabine 及 tenofovir DF 之固定劑量複方製劑)。

^c 所用藥品為 GENVOYA[®] (elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 及 tenofovir alafenamide 之固定劑量複方製劑)。

與 emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir alafenamide 複方、famotidine、gemfibrozil 或 raltegravir/emtricitabine/tenofovir DF 複方併用時，未觀察到 sofosbuvir、GS-331007、velpatasvir 或 voxilaprevir 的藥物動力學參數受到影響。

表 7 與 sofosbuvir、velpatasvir、voxilaprevir 或 VOSEVI 併用時，藥物動力學參數的變化^a

併用的藥物		Sofosbuvir (SOF)/ Velpatasvir (VEL)/ Voxilaprevir (VOX)		受試者人數	Sofosbuvir PK 參數的幾何平均值比例 (90% CI) 併用/未併用 Sofosbuvir、Velpatasvir、Voxilaprevir 或 VOSEVI 無變化=1.00		
藥品	劑量 (毫克)	有效成分	劑量 (毫克)		C _{max}	AUC	C _{min}
Atorvastatin	40 單劑	SOF/VEL	400/100 每日 1 次	26	1.68 (1.49, 1.89)	1.54 (1.45, 1.64)	NA

Cyclosporine	600 單劑	SOF	400 單劑	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
			100 單劑	12	0.92 (0.82, 1.02)	0.88 (0.78, 1.00)	NA
			100 單劑	24	0.95 (0.88, 1.03)	0.94 (0.84, 1.06)	NA
Dabigatran etexilate	75 單劑	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	36	2.87 (2.61, 3.15)	2.61 (2.41, 2.82)	NA
Darunavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF ^b	darunavir 800 每日 1 次	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	29	0.89 (0.85, 0.94)	0.86 (0.81, 0.91)	0.66 (0.74)
					1.60 (1.47, 1.75)	1.50 (1.35, 1.67)	0.80 (0.72, 0.89)
					0.88 (0.82, 0.94)	0.99 (0.96, 1.03)	1.20 (1.15, 1.26)
					1.48 (1.36, 1.61)	1.39 (1.32, 1.46)	1.47 (1.38, 1.56)
Digoxin	0.25 單劑	VEL	100 每日 1 次	21	1.88 (1.71, 2.08)	1.34 (1.13, 1.60)	NA
Efavirenz/ emtricitabine/tenofovir DF ^c	efavirenz 600 每日 1 次	SOF/VEL	400/100 每日 1 次	15	0.81 (0.74, 0.89)	0.85 (0.80, 0.91)	0.90 (0.85, 0.95)
					1.07 (0.98, 1.18)	1.07 (1.00, 1.14)	1.10 (1.07, 1.25)
					1.77 (1.53, 2.04)	1.81 (1.68, 1.94)	2.21 (2.20, 2.43)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide ^d	elvitegravir 150 每日 1 次	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	29	0.79 (0.75, 0.85)	1.32 (0.88, 1.00)	1.32 (1.17, 1.49)
					1.23 (1.18, 1.28)	1.50 (1.34, 1.58)	3.50 (3.01, 4.07)
					0.87 (0.84, 0.91)	0.96 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)
					0.79 (0.68, 0.92)	1.32 (0.85, 1.01)	NA
Emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir alafenamide ^e	emtricitabine 200 每日 1 次	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	30	0.88 (0.83, 0.93)	0.93 (0.90, 0.96)	1.07 (1.01, 1.14)
					0.79 (0.74, 0.84)	0.80 (0.76, 0.85)	0.82 (0.77, 0.87)
					1.32 (1.17, 1.48)	1.52 (1.43, 1.61)	NA
Pravastatin	40 單劑	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	19	1.89 (1.53, 2.34)	2.16 (1.79, 2.60)	NA
					18.88 (16.23, 21.96)	7.39 (6.68, 8.18)	NA
Rosuvastatin	10 單劑	SOF/VEL/VOX + VOX	400/100/100 + 100 每日 1 次	19	1.08 (1.04, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)
					1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
Raltegravir + emtricitabine/tenofovir DF	emtricitabine 200 每日 1 次	SOF/VEL	400/100 每日 1 次	30	1.03 (0.97, 1.04)	0.97 (0.93, 1.02)	1.02 (0.97, 1.08)
					1.46 (1.39, 1.54)	1.40 (1.34, 1.45)	1.70 (1.61, 1.79)
					1.03 (0.97, 1.04)	0.97 (0.93, 1.02)	1.02 (0.97, 1.08)
Tacrolimus	5 單劑	SOF	400 每日 1 次	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (1.04, 1.14)	NA

NA = 無資料/不適用

^a 所有的交互作用研究皆以健康志願者為受試者

^b 以 darunavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF 給藥時的暴露量做比較

^c 所用藥品為 ATRIPLA[®] (efavirenz、emtricitabine 及 tenofovir DF 之固定劑量複方製劑)。

^d 所用藥品為 GENVOYA[®] (elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 及 tenofovir alafenamide 之固定劑量複方製劑)。

^e 所用藥品為 ODEFSY[®] (emtricitabine、rilpivirine 及 tenofovir alafenamide 之固定劑量複方製劑)。

Ethinyl estradiol/norgestimate 與 VOSEVI 併用、dolutegravir 與 sofosbuvir/velpatasvir 併用或 methadone 與 sofosbuvir 併用時，皆未觀察到這些藥品的藥物動力學參數有受到影響。

12.4 微生物學

作用機制

Sofosbuvir 為 HCV NS5B RNA 依賴型 RNA 聚合酶的抑制劑，此聚合酶乃是病毒複製所必需的酵素。Sofosbuvir 是一種核苷酸前驅藥，在細胞內代謝形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽（GS-461203）。此代謝物經由 NS5B 聚合酶的作用嵌入 HCV RNA，成為鏈終止劑。生化分析顯示，GS-461203 會抑制 HCV 基因型 1b、2a、3a 及 4a 的重組 NS5B 的聚合酶活性，IC50 為 0.36 至 3.3 μM。GS-461203 既非人類 DNA 及 RNA 聚合酶的抑制劑，也非粒線體 RNA 聚合酶的抑制劑。

Velpatasvir 為 HCV NS5A 蛋白質的抑制劑，此蛋白質乃是病毒複製所必需的物質。細胞培養中的抗藥性選取以及交叉抗藥性研究顯示，velpatasvir 的作用目標是 NS5A。Voxilaprevir 為 NS3/4A 蛋白質的非