

Epclusa(索非布韦和 velpatasvir)片复方使用说明书 2016 年第一版

批准日期：2016 年 6 月 28 日；公司：Gilead Sciences, Inc.

治疗所有 6 种主要 HCV 基因型第一个方案，velpatasvir，一个新药，和是第一个治疗所有 6 种主要型 HCV。

FDA 的药品评价和研究中心中抗微生物产品室主任说：“这个批准对一个广泛范围有慢性丙型肝炎的患者提供一种处理和选择。” 优先审评。

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208341s000lbl.p](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208341s000lbl.pdf)

df

这些重点不包括安全和有效使用 EPCLUSA 所需所有资料。请参阅 EPCLUSA 完整处方资料。

EPCLUSA®索非布韦[sofosbuvir]和 velpatasvir)片，为口服使用

在美国初次批准：2016

适应证和用途

EPCLUSA 是索非布韦，一个丙型肝炎病毒(HCV)NS5B 聚合酶抑制剂核苷酸类似物，和 velpatasvir，一种 HCV NS5A 抑制剂的一个固定-剂量剂量组合，和适用为有慢性 HCV 基因型 1, 2, 3, 4, 5 或 6 感染成年患者的治疗(1):

(1)无硬化或有代偿的硬化

(2)为与利巴韦林为有失代偿硬化联合使用

剂量和给药方法

推荐的剂量：一片(索非布韦 400 mg 和 velpatasvir 100 mg)口服使用每天 1 次有或无食物(2.1)

见在以下表有基因型 1, 2, 3, 4, 5, 或 6 HCV 患者推荐的治疗方案和时间：(2.1)

患者人群	推荐的治疗方案
患者无硬化和患者有代偿的硬化(Child-Pugh A)	EPCLUSA共12周
患者有失代偿硬化(Child-Pugh B和C)	EPCLUSA + 利巴韦林共12周

不能对有严重肾受损或肾病终末期患者做剂量推荐(2.2)

剂型和规格

片：400 mg 索非布韦和 100 mg velpatasvir(3)

禁忌证

对利巴韦林禁忌患者中禁忌 EPCLUSA 和利巴韦林联合方案(4)

警告和注意事项

用胺碘酮[amiodarone]共同给药心动过缓：在用胺碘酮患者，特别是在还接受β阻滞剂，或那些患心并发症和/或晚期肝病患者可能发生严重症状性心动过缓。建议胺碘酮不与 EPCLUSA 共同给药。In 患者无另外可变治疗选择，建议心脏监视(5.1, 7.3)。

不良反应

(1)用 EPCLUSA 共 12 周，用治疗观察到最常见不良反应(发生率大于或等于 10%，所有级别) 是头痛和疲乏(6.1)。

(2)用 EPCLUSA 和利巴韦林治疗共 12 周在有失代偿硬化患者观察到最常见不良反应(发生率大于或等于 10%，所有级别) 是疲乏，贫血，恶心，头痛，失眠和腹泻。(6.1)

报告怀疑的不良反应，联系 Gilead Sciences 有限公司电话 1-800-GILEAD-5 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch。

药物相互作用

(1)P-gp 诱导剂和/或中度至强效 CYP 诱导剂(如, 利福平[rifampin]圣约翰草[St. John' s wort], 卡马西平[carbamazepine]): 可能减低索非布韦和/或 velpatasvir 的浓度。建议不 EPCLUSA 不(2)与 P-gp 诱导剂和/或中度至强效使用。(5.2, 7) 使用前对潜在药物相互作用咨询完整处方资料 (5.1, 5.2, 7)。

完整处方资料

1 适应证和用途

EPCLUSA 是适用为有慢性丙型肝炎病毒(HCV)基因型 1, 2, 3, 4, 5 或 6 感染成年患者的治疗[见剂量和给药方法(2.1)和临床研究(14)]:

- 无硬化或有代偿的硬化
- 有失代偿硬化为与利巴韦林联合使用。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐的剂量

EPCLUSA 的推荐的剂量是每天 1 次口服一片与食物或无食物[见临床药理学(12.3)]。一片 EPCLUSA 含 400 mg 的索非布韦和 100 mg 的 velpatasvir。表 1 显示根据患者群推荐的治疗方案和时间。

表 1 在有基因型 1, 2, 3, 4, 5 或 6 HCV 患者推荐的治疗方案

患者人群	治疗方案和时间
患者无硬化和患者有代偿的硬化(Child-Pugh A)	EPCLUSA 12周
患者有失代偿硬化(Child-Pugh B和C)	EPCLUSA + 利巴韦林 ^a 12周

^a当给予EPCLUSA时, 利巴韦林的推荐剂量是根据体重(与食物给予): 对小于75 kg患者1000 mg每天和对那些体重至少75 kg为1200 mg, 分次和每天给予2次。用利巴韦林开始剂量和-治疗剂量可根据血红蛋白和肌酐清除率减低。对利巴韦林剂量修饰, 参考利巴韦林处方资料。

2.2 在严重肾受损和肾病终末期无剂量推荐

对有严重肾受损(估算的肾小球滤过率[eGFR]低于 30 mL/min/1.73 m²)或有肾病终末期(ESRD)患者, 由于索非布韦代谢物较高暴露(至 20-倍)显著, 无剂量推荐可被给予[见在特殊人群中使用(8.6)和临床药理学(12.3)]。

3 剂型和规格

各 EPCLUSA 片含 400 mg 的索非布韦和 100 mg 的 velpatasvir。该片为粉色, 菱形, 膜包衣, 和一侧凹陷有“GSI”和另一侧“7916”。

4 禁忌证

对禁忌利巴韦林患者禁忌 EPCLUSA 和利巴韦林联用方案。对利巴韦林禁忌证清单参考利巴韦林处方资料。

5 警告和注意事项

5.1 当索非布韦是与胺碘酮和另一个 HCV 直接作用抗病毒药共同给药严重症状性心动过缓

当胺碘酮是与索非布韦与 daclatasvir 或 simeprevir 联用共同给药曾报道上市后症状性心动过缓的病例和病例需要起搏器干预。患者用胺碘酮患者是被共同给药一种含索非布韦-方案(HARVONI(ledipasvir/索非布韦))报道一例致命的心脏骤停。心动过缓一般地是发生在小时至天内, 但曾观察到开始 HCV 治疗后 2 周病例。患者还用β阻滞剂, 或有潜在心并发症患者和/或晚期肝病对与胺碘酮共同给药的症状性心动过缓风险可能增加。HCV 治疗终止后心动过缓一般地解决。这种效应的机制不知道。

建议胺碘酮与 EPCLUSA 不共同给药。对用胺碘酮没有其他另外可变选择患者和将被共同给予 EPCLUSA:

- 与患者商讨关于症状性心动过缓的风险。
- 建议在共同给药的头 48 小时监视患者情况, 在其后门诊患者或应在每天基础上自身监视

心率直至至少治疗头 2 周。

正在用 EPCLUSA 患者由于没有其他另外可变治疗选择需要开始胺碘酮治疗应进行如上概要的相似心监视。

由于胺碘酮的长半衰期，正好 EPCLUSA 前开始患者终止胺碘酮也应进行如上概要心监视。发生心动过缓的体征或症状患者应寻求立即医学评价。症状可能包括接近-昏厥或昏厥，眩晕或头轻脚重，全身乏力，疲弱，过度劳累，气短，胸痛，混乱，或记忆问题[见不良反应(6.2)和药物相互作用(7.3)]。

5.2 由于 EPCLUSA 与诱导剂 of P-gp 和/或 CYP 的中度至强效诱导剂的同时使用减低治疗效应的风险

药物是 P-gp 诱导剂和/或 CYP2B6，CYP2C8，或 CYP3A4 的中度至强效诱导剂(如，利福平，圣约翰草，卡马西平)可能显著地减低索非布韦和/或 velpatasvir 的血浆浓度，导致潜在地减低 EPCLUSA 的治疗效应。不推荐这些药物与 EPCLUSA 的使用[见药物相互作用(7.3)]。

5.3 伴随利巴韦林和 EPCLUSA 联合治疗的风险

如 EPCLUSA 与利巴韦林给予，对利巴韦林警告和注意事项应用于这个联合方案。对利巴韦林警告和注意事项完整清单参考利巴韦林处方资料[见剂量和给药方法(2.1)]。

6 不良反应

在说明书其他处描述以下严重不良反应：

- 当索非布韦与胺碘酮和另一种 HCV 直接作用抗病毒药物共同给药时严重症状性心动过缓[见警告和注意事项(5.1)]。

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床

试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

如 EPCLUSA 与利巴韦林给药，为描述伴利巴韦林不良反应参考对利巴韦林处方资料。

在无硬化或有代偿的硬化受试者中不良反应

在无硬化或有代偿的硬化患者对 EPCLUSA 不良反应数据来自三项 3 期临床试验 (ASTRAL-1, ASTRAL-2, 和 ASTRAL-3) 评价总共 1035 例被基因型 1, 2, 3, 4, 5, 或 6 HCV 感染, 无硬化或有代偿的硬化受试者, 他们接受 EPCLUSA 共 12 周。在安慰剂-和阳性对照试验研究 EPCLUSA [见临床研究(14.2)]。

对接受 EPCLUSA 共 12 周受试者由于不良事件永久地终止治疗受试者的比例为 0.2%。

在用 EPCLUSA 治疗共 12 周受试者中最常见不良反应(被研究者评估为因果相关和至少 10% 不良事件)是头痛和疲乏。

在 ASTRAL-1 中接受用 EPCLUSA 治疗 12 周受试者观察到不良反应, 所有级别, 大于或等于 5% 包括头痛(22%), 疲乏(15%), 恶心(9%), 乏力(5%), 和失眠(5%)。接受 EPCLUSA 受试者中患者经历这些不良反应, 79% 有一个不良反应轻度严重程度(1 级)。除了乏力外, 这些不良反应的各个发生在相似频数或用安慰剂治疗受试者与用 EPCLUSA 治疗受试者比较更频(对安慰剂和 EPCLUSA 组乏力: 分别 3% 相比 5%)。

在 ASTRAL-2 和 ASTRAL-3 在用 EPCLUSA 治疗受试者观察到的不良反应是与在 ASTRAL-1 观察到一致。在 ASTRAL-3 中也观察到大于或等于 5% 用 EPCLUSA 治疗受试者易激惹。

在有失代偿硬化受试者不良反应

在被感染有基因型 1, 2, 3, 4 或 6 HCV 有失代偿硬化受试者 EPCLUSA 的安全性评估是根据一项一项 3 期试验 (ASTRAL-4) 包括 87 例受试者接受 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周。

所有 87 例受试者在筛选时有 Child-Pugh B 硬化。在用 EPCLUSA 与利巴韦林治疗的第 1 天, 分别 6 例受试者和 4 例受试者被评估有 Child-Pugh A 和 Child-Pugh C 硬化[见临床

研究(14.3)]。

最常见不良反应(被研究者评估为因果相关不良事件, 在 87 例受试者接受 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周所有级别有频数 10%或更大)为疲乏(32%), 贫血(26%), 恶心(15%), 头痛(11%), 失眠(11%), 和腹泻(10%)。经历这些不良反应受试者中, 98%有不良反应严重程度轻至中度。

用利巴韦林由于一个不良事件总共 4(5%)受试者永久地终止 EPCLUSA; 没有不良事件导致终止发生超过 1 例受试者。

用 EPCLUSA 与利巴韦林治疗共 12 周在治疗期间观察到血红蛋白减低低于 10 g/dL 和 8.5 g/dL 在分别 23%和 7%被治疗的受试者。用 EPCLUSA 与利巴韦林治疗共 12 周, 由于不良反应 17%被治疗受试者利巴韦林永久地终止治疗。

在临床试验中报道的较不常见不良反应

以下不良反应发生在低于 5%用 EPCLUSA 治疗共 12 周无硬化或有代偿的硬化受试者有和被包括因为潜在因果相互关系。 .

皮疹: 在 ASTRAL-1 研究, 用 EPCLUSA 治疗受试者 2%和用安慰剂治疗受试者 1%发生皮疹。 . 无严重皮疹不良反应发生和所有皮疹严重程度是轻度或中度。

抑郁: 在 ASTRAL-1 研究中, 在 1%用 EPCLUSA 治疗受试者发生抑郁情绪和用安慰剂没有任何受试者报道。无严重抑郁情绪不良反应发生和所有事件严重程度是轻或中度。

以下不良反应在有失代偿硬化(ASTRAL-4)用 EPCLUSA 与利巴韦林治疗共 12 周发生低于 10%受试者和因为一个潜在的因果相互关系被包括。

皮疹: 用 EPCLUSA 治疗受试者与利巴韦林患者皮疹发生 5%。无严重皮疹不良反应发生和所有皮疹严重程度是轻或中度。

实验室异常

脂肪酶升高：在 ASTRAL-1 中，用 EPCLUSA 治疗和安慰剂共 12 周分别观察到 3%和 1% 受试者孤立的，无症状脂肪酶升高大于 $3 \times \text{ULN}$ ；和在 ASTRAL-2 和 ASTRAL-3 中用 EPCLUSA 治疗受试者分别为 6%和 3%。

在 3 期试验(ASTRAL-4)有失代偿硬化受试者中，当淀粉酶为大于或等于 $1.5 \times \text{ULN}$ 时脂肪酶被评估。用 EPCLUSA 治疗与利巴韦林共 12 周受试者 2%观察到孤立的，无症状脂肪酶升高大于 $3 \times \text{ULN}$ 。

肌酐激酶：在 ASTRAL-1 中，孤立的，用 EPCLUSA 治疗和安慰剂共 12 周受试者无症状肌酐激酶升高大于或等于 $10 \times \text{ULN}$ 分别报告 1%和 0%；和在 ASTRAL-2 和 ASTRAL-3 中用 EPCLUSA 治疗受试者分别 2%和 1%。

在 3 期试验有失代偿硬化(ASTRAL-4)中，用 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周治疗受试者 1% 报告孤立的，无症状肌酐激酶升高大于或等于 $10 \times \text{ULN}$ 。

间接胆红素：注意到 HIV-1/HCV 共感染用 EPCLUSA 治疗受试者和一个基于阿扎那韦/利托那韦抗逆转录病毒方案中间接胆红素增加至高于基线至 3 mg/dL。升高的间接胆红素值是不伴随临床不良事件和所有受试者完成 12 周的 EPCLUSA，EPCLUSA 或 HIV 抗逆转录病毒药任一均无剂量调整或治疗中断。

6.2 上市后经验

索非布韦批准后使用期间曾确定以下不良反应。因为上市后反应是来自人群大小不确定自愿地报告，总是不可能估算它们的频数或确定与药物暴露因果相互关系。

心脏疾病

在用胺碘酮开始用索非布韦与另一个 HCV 直接作用抗病毒药联用治疗曾被报告严重症状性心动过缓[见警告和注意事项(5.1)和药物相互作用(7.3)]。

7 药物相互作用

7.1 对其他药物影响 EPCLUSA 潜能

索非布韦和 velpatasvir 是药物转运蛋白 P-gp 和 BCRP 底物而 GS-331007(索非布韦的主要循环代谢物)不是。在体外，观察到 velpatasvir 被 CYP2B6, CYP2C8, 和 CYP3A4 缓慢代谢转化。

药物是 P-gp 的诱导剂和/或 CYP2B6, CYP2C8, 或 CYP3A4 中度至强效诱导剂(如, 利福平, 圣约翰草, 卡马西平)可能减低索非布韦和/或 velpatasvir 的血浆浓度, 导致减低 EPCLUSA 的治疗效应。不推荐这些药物与 EPCLUSA 的使用[见警告和注意事项(5.2)和临床药理学(12.3)]。EPCLUSA 可能与 P-gp, BCRP, 和 CYP 抑制剂共同给药。

7.2 对 EPCLUSA 影响其他药物潜能

Velpatasvir 是药物转运蛋白 P-gp, 乳癌耐药蛋白(BCRP), OATP1B1, OATP1B3, 和 OATP2B1 的一种抑制剂。EPCLUSA 与是这些转运蛋白底物药物的共同给药可能增加这类药物的暴露。

7.3 已确定的和潜在地显著药物相互作用

表 2 提供已确定的或潜在地临床上显著药物相互作用的一个列表。被描述的药物相互作用是根据用或 EPCLUSA, EPCLUSA 的组分(索非布韦和 velpatasvir)作为个体药物进行研究, 或被预测与 EPCLUSA 可能发生药物相互作用[见警告和注意事项(5.1, 5.2)和临床药理学(12.3)]。

表2 潜在显著药物相互作用：根据药物相互作用研究或预测的相互作用可能推荐的剂量或方案变化

同时药物类别：药物名	对浓度影响 ^b	临床影响/建议
酸减低药物：	↓ velpatasvir	当pH增加Velpatasvir溶解度减低。增加胃pH药物预期减低的velpatasvir浓度。
抗酸药(如，氢氧化铝和镁)		抗酸药和EPCLUSA间隔4小时分开给药。
H2-受体拮抗剂 ^c (如，法莫替丁)		H2-受体拮抗剂可能被同时地给予或间隔EPCLUSA 12小时在剂量预期不超过与法莫替丁40 mg每天2次有可比性的剂量。
质子泵抑制剂 ^c (如，奥美拉唑)		建议不与奥美拉唑或其他质子泵抑制剂共同给药。如果被考虑医疗上需要共同给药时，EPCLUSA应与食物被给予和用奥美拉唑 20 mg 4小时前给予。尚未研究与其他质子泵抑制剂使用。
抗心律失常药：胺碘酮	不知道对胺碘酮，索非布韦，和 velpatasvir 浓度影响	胺碘酮与EPCLUSA的共同给药可能导致严重症状性心动过缓。不知道这个效应的机制。建议胺碘酮不与EPCLUSA共同给药。如果需要共同给药推荐心脏监视[见警告和注意事项(5.1)和不良反应(6.2)]。
地高辛 ^c	↑ 地高辛	当地高辛与EPCLUSA共同给药建议监视地高辛治疗浓度。对低于50%浓度增加对监视和剂量修饰推荐，参考对地高辛处方资料。
抗癌药：topotecan	↑ topotecan	建议不共同给药。
抗惊厥药：卡马西平 苯妥英 苯巴比妥 奥卡西平	↓ 索非布韦 ↓ velpatasvir	建议不共同给药。
抗微生物药：利福布丁 利福平 ^c 利福喷丁	↓ 索非布韦 ↓ velpatasvir	建议不共同给药。
HIV 抗逆转录病毒药：		
依非韦伦 ^c	↓ velpatasvir	建议EPCLUSA与含依非韦伦方案不共同给药
含替诺福韦DF方案	↑ 替诺福韦	在接受EPCLUSA 同时地与含替诺福韦DF方案患者监视对伴替诺福韦不良反应。建议监视肾参考对含替诺福韦DF产品处方资料。
替拉那韦/利托那韦	↓ 索非布韦 ↓ velpatasvir	建议不共同给药。
草药添加剂：圣约翰草 (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ 索非布韦 ↓ velpatasvir	建议不共同给药。
HMG-CoA还原酶抑制剂：罗苏伐他汀 ^c	↑ 罗苏伐他汀	EPCLUSA与罗苏伐他汀的共同给药可能显著地增加罗苏伐他汀浓度，它是伴随肌病风险增加，包括横纹肌溶解症。罗苏伐他汀剂量不超过10 mg可能被与EPCLUSA给药。
阿托伐他汀	↑ 阿托伐他汀	EPCLUSA与阿托伐他汀的共同给药被预期增加阿托伐他汀的浓度，它伴随增加肌病风险，包括横纹肌溶解症。严密监视对伴HMG-CoA还原酶抑制剂不良反应，例如肌病和横纹肌溶解症。

DF = 富马酸替诺福韦酯。 ^a 此表不是包容所有。 ^b ↓ = 减低， ↑ = 增加。 ^c 曾在健康成年中研究这些相互作用。

7.4 与 EPCLUSA 无临床上显著相互作用的药物

根据用 EPCLUSA 的组分(索非布韦或 velpatasvir)或 EPCLUSA 进行的药物相互作用研究, 用以下药物未观察到临床上显著药物相互作用[见临床药理学(12.3)]:

- EPCLUSA: 阿扎那韦/利托那韦, 环孢素, 达芦那韦/利托那韦, dolutegravir, 埃替拉韦/cobicistat/恩曲他滨/替诺福韦 alafenamide, 恩曲他滨, 雷特格韦或利匹韦林。
- 索非布韦: 炔雌醇/诺孕酯, 美沙酮, 或他克莫司。
- Velpatasvir: 炔雌醇/诺孕酯, 酮康唑, 或普伐他汀。见表 2 对 EPCLUSA 与某些 HIV 逆转录病毒药方案的使用[见药物相互作用(7.3)]。

8 在特殊人群中使用

8.1 妊娠

风险总结

如 EPCLUSA 与利巴韦林给药, 在妊娠妇女和男性其女性伴侣是妊娠禁忌该联用方案。对妊娠期间使用利巴韦林-关联风险更多信息参考利巴韦林处方资料。

不能得到适当人数据以确定 EPCLUSA 是否具有对妊娠结局风险。在动物生殖研究, 未观察到用 EPCLUSA 的组分(索非布韦或 velpatasvir)在暴露大于在人中在推荐人剂量(RHD)不良发育结局的证据[见数据]。在小鼠, 大鼠和兔器官形成期阶段, 在人 RHD 时暴露对 velpatasvir 全身暴露(AUC)为约 31(小鼠), 6(大鼠), 和 0.4(兔)倍, 而对主要循环代谢物索非布韦(GS-331007) 暴露在人 RHD 时暴露为约 4(大鼠)和 10(兔)倍。在大鼠围产期发育研究, 在人 RHD 时对 velpatasvir 和 GS-331007 各个组分母体全身暴露(AUC)为约 5 倍。不知道对适应证人群主要出生缺陷和流产的背景风险。在美国一般人群, 主要出生缺陷和流

产在临床上认可妊娠中的估算的背景风险分别为 2–4%和 15–20%。

数据

索非布韦：分别在妊娠天 6 至 18 和 6 至 19 口服索非布韦给予至妊娠大鼠(直至 500 mg/kg/day)和兔(直至 300 mg/kg/day)，和还在妊娠天 6 至哺乳/产后天 20 给予大鼠(口服剂量直至 500 mg/kg/day)。在最高测试剂量未观察到对胚胎-胎儿(大鼠和兔)或围产期(大鼠)发育显著影响。妊娠期间索非索布的主要循环代谢物(GS-331007)的全身暴露(AUC)为在人中 RHD 时暴露的约 4(大鼠)和 10(兔)倍。

Velpatasvir：分别在妊娠 6 至 15, 6 至 17, 和 7 至 20 天, Velpatasvir 被口服地给药至妊娠小鼠(直至 1000 mg/kg/day), 大鼠(直至 200 mg/kg/day)和兔(直至 300 mg/kg/day), 和还在妊娠天 6 至哺乳/产后天 20 给予大鼠(口服剂量直至 200 mg/kg)。在最高测试剂量未观察到对胚胎-胎儿(小鼠, 大鼠, 和兔)或围产期(大鼠)发育显著影响。在怀孕期间 velpatasvir 的全身暴露(AUC) 为在人中 RHD 时暴露的约 31(小鼠), 6(大鼠), 和 0.4(兔)倍。

8.2 哺乳

风险总结

不知道 EPCLUSA 的组分及其代谢物是否存在于人乳汁中, 影响人乳汁生产, 或对哺乳喂养婴儿有影响。在哺乳大鼠给予索非布韦, 在乳汁中未观察到索非索布的主要循环代谢物(GS-331007)是主要组分, 对哺乳幼崽无影响。当给予哺乳大鼠, 在哺乳大鼠的乳汁和在哺乳幼崽血浆检测到 velpatasvirin 对哺乳幼崽无影响[见数据]。

哺乳喂养的发育和健康获益应与母体对 EPCLUSA 的临床需求和哺乳喂养儿童来自 EPCLUSA 或来自潜在母体情况任何不良效应一并考虑。

如 EPCLUSA 是与利巴韦林给予, 对利巴韦林哺乳母亲的资料也应用至这个组合方案。哺乳

期间使用的更多信息参考利巴韦林处方资料。

数据

索非布韦:在大鼠中测试最高剂量时在哺乳幼崽中未观察到索非布韦对生长和产后发育影响。

母体对索非布韦的主要循环代谢物(GS-331007)全身暴露(AUC)为在人中在 RHD 时暴露的约 5 倍,在哺乳天 10 观察到哺乳幼崽有暴露为母体暴露的约 2%。在一项哺乳研究中,在哺乳天 2, 单次口服剂量索非布韦(20 mg/kg)给予后, 观察到索非布韦代谢物(主要 GS-331007)被排泄至哺乳大鼠的乳汁, 在给药后 1 小时, 有乳汁浓度约为母体血浆浓度 10%。

Velpatasvir: 在大鼠最高测试剂量时未观察到 velpatasvir 对哺乳幼崽生长和产后发育的影响。母体全身对 velpatasvir 的暴露(AUC)为在人中在 RHD 时暴露约 5 倍。哺乳大鼠单次口服剂量 velpatasvir(30 mg/kg)后 Velpatasvir 是存在于乳汁中(约母体血浆浓度的 173%), 而在哺乳天 10, 在哺乳幼崽中全身暴露(AUC)约为母体暴露的 4%。

8.3 生殖潜能的女性和男性

如 EPCLUSA 与利巴韦林被给予, 对利巴韦林就妊娠试验, 避孕, 和生育力资料而言, 也应用至这个组合方案。对另外资料参考利巴韦林处方资料。

8.4 儿童使用

尚未在童患者中确定 EPCLUSA 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

EPCLUSA 的临床试验包括 156 例受试者年龄 65 和以上(3 期临床试验中总数的 12%)。未观察到这些受试者和较年轻受试者间安全性和有效性总体差别, 而其他被报道临床经验未确定老年人和较年轻患者间反应中差别, 但不能除外有些老年个体更大敏感性。在老年患者中没有必要 EPCLUSA 的剂量调整[见临床药理学(12.3)]。

8.6 肾受损

对有轻度或中度肾受损患者无需 EPCLUSA 的剂量调整。未曾确定在有严重肾受损 (eGFR 低于 30 mL/min/1.73 m²)或 ESRD 需要血液透析患者 EPCLUSA 的安全和疗效。对有严重肾受损或 ESRD 患者不能给出剂量推荐[见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.3)]。关于在有肾受损患者利巴韦林的使用参考利巴韦林处方资料。

8.7 肝受损

对有轻度, 中度, 或严重肝受损(Child-Pugh 类别 A, B, 或 C 患者)无需 EPCLUSA 的剂量调整[见不良反应(6.1), 临床药理学(12.3)和临床研究(14)]。

当临床上有适应监视临床和肝试验监视(包括直接胆红素), 推荐对患者有失代偿硬化接受用 EPCLUSA 和利巴韦林治疗[见不良反应(6.1)]。

10 药物过量

对用 EPCLUSA 过量不能得到特异性抗毒药。如发生过量必须监视患毒性的证据。用 EPCLUSA 过量的治疗 一般支持治疗措施组成包括监视生命体征以及患者临床状态的观察。血液透析可能有效去除索非布韦的循环主要代谢物, GS-331007, 有一个抽提比值 53%。血液透析不像导致显著去除 velpatasvir 因为 velpatasvir 是高度与血浆蛋白结合。

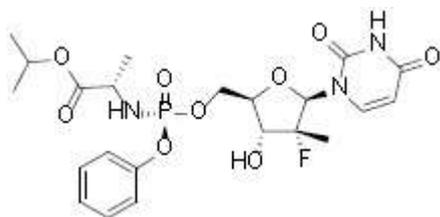
11 一般描述

EPCLUSA 是一种为口服给药含索非布韦和 velpatasvir 固定剂量组合片。索非布韦是一个核苷酸类似物 HCV NS5B 聚合酶抑制剂和 velpatasvir 是一种 NS5A 抑制剂。

各片含 400 mg 索非布韦和 100 mg velpatasvir。片包括以下无活性成分: 共聚维酮, 羧甲基纤维素钠, 硬脂酸镁, 和微晶纤维素。片是膜包衣有被膜材料含以下无活性成分: 氧化铁红, 聚乙二醇, 聚乙烯醇, 滑石, 和二氧化钛。

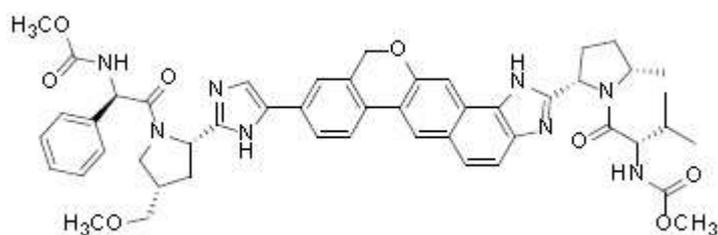
索非布韦: 对索非布韦 IUPAC 命名是 (S)-Isopropyl

2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate。它有分子式 C₂₂H₂₉FN₃O₉P 和分子量 529.45。它有以下结构式:



索非布韦是白色至米白色结晶固体有溶解度跨越 pH 范围 2-7.7 在 37 °C 至少 2 mg/mL 和是微溶于水。

Velpatasvir : 对 Velpatasvir 的 IUPAC 命名为 Methyl ((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]1,1-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate。它有分子式 C₄₉H₅₄N₈O₈ 和分子量 883.0。它有以下结构式:



Velpatasvir 是高于 pH 5 实际上不溶的(低于 0.1 mg/mL), 在 pH 2 时略微溶解(3.6 mg/mL), 和在 pH 1.2 时可溶解(大于 36 mg/mL)。

12 临床药理学

12.1 作用机制

EPCLUSA 是对丙型肝炎病毒直接作用抗病毒药索非布韦和 velpatasvir 固定-剂量组合[见微生物学(12.4)]。

12.2 药效动力学

心电生理学

在一项阳性-对照(莫西沙星[moxifloxacin]400 mg)彻底 QT 试验评价索非布韦 400 mg(推荐的剂量)和 1200 mg(推荐的剂量三倍)对 QTc 间期的影响。在推荐的剂量三倍剂量时, 索非布韦不延长 QTc 至任何临床上相关程度。

在一项阳性-对照(莫西沙星 400 mg)彻底 QT 试验评价 velpatasvir 500 mg(推荐的剂量五倍)的影响。在剂量五倍推荐剂量时, velpatasvir 不延长 QTc 间期至任何临床上相关程度。

12.3 药代动力学

表 3 中提供 EPCLUSA 组分的药代动力学性质。表 4 中提供索非布韦及其代谢物, GS-331007, 和 velpatasvir 多剂量药代动力学参数。

表 3 EPCLUSA 组分的药代动力学性质

	索非布韦	velpatasvir
吸收		
T_{max} (h)	0.5–1	3
中等餐的影响(相对于空腹) ^a	↑ 60%	↑ 34%
高脂肪餐的影响(相对于空腹) ^a	↑ 78%	↑ 21%
分布		
结合至人血浆蛋白%	61-65	>99.5
血-与-血浆比值	0.7	0.52-0.67
代谢		
	组织蛋白酶A	CYP2B6
	CES1	CYP2C8
	HINT1	CYP3A4
消除		
主要消除途径	SOF: 代谢GS-331007 b: 肾小球过滤和肾小管主动分泌	胆汁排泄为母体(77%)
t_{1/2} (h)^c	SOF: 0.5 GS-331007b: 25	15
尿中排泄剂量的% ^d	80^e	0.4
粪中排泄剂量的% ^d	14	94

CES1 = 羧酸酯酶 1; HINT1 = 组氨酸三联核苷酸结合蛋白1

a. 数值参考均数全身暴露。中等餐 = ~600 kcal, 30%脂肪; 高脂肪餐 = ~800 kcal, 50%脂肪
EPCLUSA可与或无食物服用。

b. GS-331007是SOF的主要循环核苷代谢物。

c. t_{1/2} 值参考血浆中位末端半衰期。

d. 在物料平衡研究中单次剂量给予[¹⁴C] SOF或[¹⁴C] VEL。

e. 主要地为GS-331007。

表 4 在 HCV-感染的成年中口服给予 EPCLUSA 后索非布韦及其代谢物, GS-331007, 和 Velpatasvir 的多次剂量药代动力学参数

参数均数(%CV)	索非布韦 ^a	GS-331007 ^b	Velpatasvir ^c
C_{max} (nanogram/mL)	567 (30.7)	898 (26.7)	259 (54.3)
AUC_{tau} (nanogram·hr/mL)	1268 (38.5)	14372 (28.0)	2980 (51.3)
C_∞ (nanogram/mL)	NA	NA	42 (67.3)

CV = 变异系数; NA = 不适用

a. 来自群体PK分析, N=666

b. 来自群体PK分析, N=1029

c. 来自群体PK分析, N=1025

在健康成年和有 HCV 感染受试者索非布韦和 GS-331007 AUC₀₋₂₄ 和 C_{max} 是相似。相对于健康受试者(N=331), 在 HCV-感染的受试者中 velpatasvir 的 AUC₀₋₂₄ 和 C_{max} 是分别较低 37%和 42%较低。

在健康志愿者中 Velpatasvir 从 5 至 50 mg 其 AUC 以大于正比例方式增加而从 50 to 450 mg 以一个低于正比例方式增加。但是, 在 HCV-被感染的患者当与索非布韦共同给药时 velpatasvir 在暴露 25 mg 至 150 mg 表现出更大或接近剂量-正比例增加。索非布韦和 GS-331007 在跨越剂量范围 200 mg 至 1200 mg 的 AUCs 是接近剂量-正比例。

特殊人群

儿童患者: 尚未在儿童患者中确定索非布韦或 velpatasvir 的药代动力学[见在特殊人群中使用(8.4)]。

老年患者: 在 HCV-感染的受试者中群体药代动力学分析显示在被分析的年龄范围(18 至 82 岁)内, 年龄对索非布韦, GS-331007 或 velpatasvir 的暴露没有临床上相关影响[见在特殊人群中使用(8.5)]。

有肾受损患者:

在 HCV 阴性受试者有轻度(eGFR 50 至低于 80 mL/min/1.73 m² 间), 中度(eGFR 30 至低于 50 mL/min/1.73 m² 间), 严重肾受损(eGFR 低于 30 mL/min/1.73 m²), 和有受试者 ESRD 需要血液透析单次索非布韦 400 mg 剂量后研究索非布韦的药代动力学。相对于有正常肾功能 (eGFR 大于 80 mL/min/1.73 m²)受试者, 在有轻度, 中度, 和严重肾受损受试者索非布韦 AUC_{0-inf} 分别是较高 61%, 107%, 和 171%, 而 GS-331007 AUC_{0-inf}

分别是较高 55%，88%，和 451%。在有 ESRD 受试者，相对于有正常肾功能受试者，当在血液透析前 1 小时给予与索非布韦比较索非布韦和 GS-331007 AUC_{0-inf} 分别较高 28% 和 1280%而血液透析后 1 小时给予 比较较高 60%和 2070%。一个 4 小时血液透析阶段去除给予剂量的约 18% [见剂量和给药方法(2.2)和在特殊人群中使用(8.6)]。

在 HCV 阴性有严重肾受损受试者(按 Cockcroft-Gault eGFR 低于 30 mL/min)中研究用单剂量 100 mg velpatasvir 时 velpatasvir 的药代动力学。未观察到健康受试者和有严重肾受损受试者间 velpatasvir 药代动力学临床上相关差别。

有肝受损患者：

在有中度和严重肝受损(分别 Child-Pugh 类别 B 和 C) HCV-感染的受试者中 400 mg 索非布韦 7-天给药后研究索非布韦的药代动力学。在中度和严重肝受损相对于有正常肝功能受试者，索非布韦 AUC₀₋₂₄ 是分别较高 126%和 143%，而 GS-331007 AUC₀₋₂₄ 是分别较高 18%和 9%。在 HCV-感染的受试者群体药代动力学分析表明硬化(包括失代偿硬化)对索非布韦和 GS-331007 的暴露无临床上相关影响[见在特殊人群中使用(8.7)]。

在 HCV 阴性受试者有中度和严重肝受损(Child-Pugh 类别 B 和 C)单剂量 100 mg velpatasvir 研究 velpatasvir 的药代动力学。在有中度肝受损，严重肝受损受试者，和有正常肝功能对照受试者中 Velpatasvir 血浆暴露(AUC_{inf})相似。在 HCV-感染的受试者群体药代动力学分析 表明硬化(包括失代偿硬化)对 velpatasvir 的暴露无临床上相关影响[见在特殊人群中使用(8.7)]。

种族：在 HCV-感染的受试者群体药代动力学分析表明种族对索非布韦，GS-331007 或 velpatasvir 的暴露无临床上相关影响。

性别：在 HCV-感染的受试者群体药代动力学分析表明性别对索非布韦，GS-331007 或 velpatasvir 的暴露无临床上相关影响。

药物相互作用研究

EPCLUSA 的口服给药后, 索非布韦被迅速地吸收和受到广泛首过肝提取(水解接着被序贯磷酸化)形成药理学上活性三磷酸。在临床药理学研究, 为药代动力学分析目的为检测到监视的索非布韦和主要循环代谢物 GS-331007(去磷酸化核苷酸代谢物)两者。

索非布韦和 velpatasvir 是药物转运蛋白 P-gp 和 BCRP 的底物而 GS-331007 不是。

Velpatasvir 也被 OATP1B1 和 OATP1B3 转运。在体外, 观察到被 CYP2B6, CYP2C8, 和 CYP3A4 缓慢代谢转化。P-gp 的诱导剂和/或 CYP2B6, CYP2C8, 或 CYP3A4 的中度至强效诱导剂(如, 利福平, 圣约翰草, 卡马西平)可能减低索非布韦和/或 velpatasvir 的血浆浓度, 导致减低 EPCLUSA 的治疗效应[见警告和注意事项(5.2)和药物相互作用(7.3)]。与药物抑制 P-gp 和/或 BCRP 共同给药可能增加索非布韦和/或 velpatasvir 血浆浓度不增加 GS-331007 血浆浓度。抑制 CYP2B6, CYP2C8, 或 CYP3A4 药物可能增加 velpatasvir 的血浆浓度。

Velpatasvir 是药物转运蛋白 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, 和 OATP2B1 的一个抑制剂, 而它牵连在与这些转运蛋白药物相互作用是主要地限于吸收过程。在临床上相关浓度, velpatasvir 不是肝转运蛋白 OATP1A2 或 OCT1, 肾转运蛋白 OCT2, OAT1, OAT3 或 MATE1, 或 CYP 或 UGT1A1 酶的一个抑制剂。

索非布韦和 GS-331007 不是药物转运蛋白 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 的一个抑制剂和 OCT1 和 GS-331007 不是 OAT1, OAT3, OCT2, 和 MATE1 的一个抑制剂。索非布韦和 GS-331007 不是 CYP 或 UGT1A1 酶抑制剂或诱导剂。

表 5 显示共同给药药物对索非布韦, GS-331007, 和 velpatasvir 暴露的影响。表 6 显示索非布韦, velpatasvir 或 EPCLUSA 对共同给药药物的暴露的影响。

表 5 药物相互作用：在存在共同给药药物时对索非布韦，GS-331007，and Velpatasvir 药代动力学参数变化^a

共同给药药物	共同给药药物剂量(mg)	SOF 剂量 (mg)	VEL 剂量 (mg)	N	索非布韦, GS-331007 和 Velpatasvir 有/无共同给药药物 PK 均数比值(90% CI), 无效应=1.00				
					C _{max}	AUC	C _{min}		
阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/替诺福韦 DF	300/100 + 200/300 每天 1 次	400 每天 1 次	100 每天 1 次	24	索非布韦	1.12(0.97, 1.29)	1.22(1.12, 1.33)	NA	
					GS-331007	1.21(1.12, 1.29)	1.32(1.27, 1.36)	1.42(1.37, 1.49)	
					velpatasvir	1.55(1.41, 1.71)	2.42(2.23, 2.64)	4.01(3.57, 4.50)	
环孢素	600 单剂量	400 单剂量	ND	19	索非布韦	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	
		ND	100 单剂量	12	velpatasvir	1.56(1.22, 2.01)	2.03(1.51, 2.71)	NA	
达芦那韦/利托那韦+恩曲他滨/替诺福韦 DF	800/100 + 200/300 每天 1 次	400 每天 1 次	100 每天 1 次	29	索非布韦	0.62(0.54, 0.71)	0.72(0.66, 0.80)	NA	
					GS-331007	1.04(0.99, 1.08)	1.13(1.08, 1.18)	1.13(1.06, 1.19)	
					velpatasvir	0.76(0.65, 0.89)	0.84(0.72, 0.98)	1.01(0.87, 1.14)	
Efavirenz/ 恩曲他滨/ 替诺福韦 DFb	600/200/300 每天 1 次	400 每天 1 次	100 每天 1 次	14	索非布韦	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, 0.51)	
埃替拉韦 / cobicistat/恩曲他滨/替诺福韦 alafenamide ^c	150/150/200/10 每天 1 次	400 每天 1 次	100 每天 1 次	23	索非布韦	1.23(1.07, 1.42)	1.37(1.24, 1.52)	NA	
					GS-331007	1.29(1.25, 1.33)	1.48(1.43, 1.53)	1.58(1.52, 1.64)	
					velpatasvir	1.30(1.17, 1.45)	1.50(1.35, 1.66)	1.60(1.44, 1.77)	
埃替拉韦 / cobicistat/恩曲他滨/替诺福韦 DF ^d	150/150/200/300 每天 1 次	400 每天 1 次	100 每天 1 次	24	索非布韦	1.01(0.85, 1.19)	1.24(1.13, 1.37)	NA	
					GS-331007	1.13(1.07, 1.18)	1.35(1.30, 1.40)	1.45(1.38, 1.51)	
					velpatasvir	1.05(0.93, 1.19)	1.19(1.07, 1.34)	1.37(1.22, 1.53)	
依莫替丁	40 单剂量同时地 EPCLUSA	400 单剂量	100 单剂量	60	索非布韦	0.92(0.82, 1.05)	0.82(0.74, 0.91)	NA	
					GS-331007	0.84(0.78, 0.89)	0.94(0.91, 0.98)	NA	
	40 单剂量 EPCLUSA 前 12 小时				60	索非布韦	0.80(0.70, 0.91)	0.81(0.71, 0.91)	NA
						GS-331007	0.77(0.68, 0.87)	0.80(0.73, 0.88)	NA
朝康唑	200 twice 每天	ND	100 单剂量	12	索非布韦	1.20(1.13, 1.28)	1.04(1.01, 1.08)	NA	
					velpatasvir	0.87(0.76, 1.00)	0.85(0.74, 0.97)	NA	
Lopinavir/利托那韦	4x200/50 +	400 每天 1 次	100 每天 1 次	24	索非布韦	1.29(1.02, 1.64)	1.71(1.35, 2.18)	NA	
					索非布韦	0.59(0.49, 0.71)	0.71(0.64, 0.78)	NA	

那韦+恩曲他滨/替诺福韦 DF	200/300 每天 1 次				GS-331007	1.01(0.98, 1.05)	1.15(1.09, 1.21)	1.15(1.07, 1.24)
					velpatasvir	0.70(0.59, 0.83)	1.02(0.89, 1.17)	1.63(1.43, 1.85)
类沙期	30至130每天	400 每天 1 次	ND	14	索非布韦	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
莫拉唑	20 每天 1 次 与 EPCLUSA 同时	400 单剂量空腹	100 单剂量空腹	60	索非布韦	0.66(0.55, 0.78)	0.71(0.60, 0.83)	NA
					GS-331007	1.18(1.10, 1.26)	1.00(0.95, 1.05)	NA
	20 每天 1 次 EPCLUSA 前 12 小时	400 单剂量空腹	100 单剂量空腹	60	velpatasvir	0.63(0.50, 0.78)	0.64(0.52, 0.79)	NA
					索非布韦	0.55(0.47, 0.64)	0.56(0.49, 0.65)	NA
	20 每天 1 次 EPCLUSA 前 2 小时	400 单剂量空腹	100 单剂量空腹	40	GS-331007	1.26(1.18, 1.34)	0.97(0.94, 1.01)	NA
					velpatasvir	0.43(0.35, 0.54)	0.45(0.37, 0.55)	NA
	20 每天 1 次 EPCLUSA 后 4 小时	400 单剂量空腹	100 单剂量空腹	38	索非布韦	0.84(0.68, 1.03)	1.08(0.94, 1.25)	NA
					GS-331007	0.94(0.88, 1.02)	0.99(0.96, 1.03)	NA
	40 每天 1 次 EPCLUSA 后 4 小时	400 单剂量空腹	100 单剂量 fed	40	velpatasvir	0.52(0.43, 0.64)	0.62(0.51, 0.75)	NA
					索非布韦	0.79(0.68, 0.92)	1.05(0.94, 1.16)	NA
600 每天 1 次	400 单剂量	ND	17	GS-331007	0.91(0.85, 0.98)	0.99(0.95, 1.02)	NA	
				velpatasvir	0.67(0.58, 0.78)	0.74(0.63, 0.86)	NA	
利福平	600 单剂量	ND	100 单剂量	12	索非布韦	0.70(0.57, 0.87)	0.91(0.76, 1.08)	NA
					GS-331007	1.01(0.96, 1.07)	0.99(0.94, 1.03)	NA
	velpatasvir	0.44(0.34, 0.57)	0.47(0.37, 0.60)	NA				
他克莫司	5 单剂量	400 单剂量	ND	16	索非布韦	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
他克莫司	5 单剂量	400 单剂量	ND	16	velpatasvir	0.29(0.23, 0.37)	0.18(0.15, 0.22)	NA
					索非布韦	1.28(1.05, 1.56)	1.46(1.17, 1.83)	NA
他克莫司	5 单剂量	400 单剂量	ND	16	索非布韦	0.97(0.65, 1.43)	1.13(0.81, 1.57)	NA
					GS-331007	0.97(0.83, 1.14)	1.00(0.87, 1.13)	NA

NA = 不能得到/不适用, ND = 未给药, DF = 替诺福韦。a. 在健康志愿者中进行所有相互作用研究。b. 作为 ATRIPLA 给药 (efavirenz, 恩曲他滨和替诺福韦 DF 固定剂量组合)。c. 作为 GENVOYA 给药 (埃替拉韦, cobicistat, 恩曲他滨和替诺福韦 alafenamide 固定剂量组合)。d. 作为 STRIBILD 给药 (埃替拉韦, cobicistat, 恩曲他滨和替诺福韦 DF 固定剂量给药)。e. 在参比臂中在空腹条件下给予 EPCLUSA。

表 6 在存在索非布韦, Velpatasvir, 或 EPCLUSA 共同给药药物药代动力学参数中变化^a

共同给药药物	共同给药药物剂量 (mg)	SOF 剂量 (mg)	VEL 剂量 (mg)	N	有/无索非布韦, Velpatasvir 或 EPCLUSA 共同给药药物 PK 的均数比值(90% CI) 无效应=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
阿扎那韦/利托那韦 + 恩曲他滨/替诺福韦 DF ^b	阿扎那韦 300 每天1次	400 每天1次	100 每天1次	24	1.09(1.00, 1.19)	1.20(1.10, 1.31)	1.39(1.20, 1.61)
	利托那韦 100 每天1次				0.89(0.82, 0.97)	0.97(0.89, 1.05)	1.29(1.15, 1.44)
	恩曲他滨 200 每天1次				1.01(0.96, 1.06)	1.02(0.99, 1.04)	1.06(1.02, 1.11)
	替诺福韦 DF 300 每天1次				1.55(1.43, 1.68)	1.30(1.24, 1.36)	1.39(1.31, 1.48)
达芦那韦/利托那韦 + 恩曲他滨/替诺福韦 DF ^c	达芦那韦 800 每天1次	400 每天1次	100 每天1次	29	0.90(0.86, 0.95)	0.92(0.87, 0.98)	0.87(0.79, 0.95)
	利托那韦 100 每天1次				1.07(0.97, 1.17)	1.12(1.05, 1.19)	1.09(1.02, 1.15)
	恩曲他滨 200 每天1次				1.05(1.01, 1.08)	1.05(1.02, 1.08)	1.04(0.98, 1.09)
	替诺福韦 DF 300 每天1次				1.55(1.45, 1.66)	1.39(1.33, 1.44)	1.52(1.45, 1.59)
地高辛	0.25 单剂量	ND	100	21	1.88(1.71, 2.08)	1.34(1.13, 1.60)	NA
Efavirenz/ 恩曲他滨/替诺福韦 DF ^d	efavirenz 600 每天1次	400 每天1次	100 每天1次	15	0.81(0.74, 0.89)	0.85(0.80, 0.91)	0.90(0.85, 0.95)
	恩曲他滨 200 每天1次				1.07(0.98, 1.18)	1.07(1.00, 1.14)	1.10(0.97, 1.25)
	替诺福韦 DF 300 每天1次				1.77(1.53, 2.04)	1.81(1.68, 1.94)	2.21(2.00, 2.43)
埃替拉韦 / cobicistat/恩曲他滨/替诺福韦 alafenamide ^e	埃替拉韦 150 每天1次	400 每天1次	100 每天1次	24	0.87(0.80, 0.94)	0.94(0.88, 1.00)	1.08(0.97, 1.20)
	cobicistat 150 每天1次				1.16(1.09, 1.23)	1.30(1.23, 1.38)	2.03(1.67, 2.48)
	恩曲他滨 200 每天1次				1.02(0.97, 1.06)	1.01(0.98, 1.04)	1.02(0.97, 1.07)
	替诺福韦 alafenamide 10 每天1次				0.80(0.68, 0.94)	0.87(0.81, 0.94)	NA
埃替拉韦 / cobicistat/ 恩曲他滨/替诺福韦 DF ^f	埃替拉韦 150 每天1次	400 每天1次	100 每天1次	24	0.93(0.86, 1.00)	0.93(0.87, 0.99)	0.97(0.91, 1.04)
	cobicistat 150 每天1次				1.11(1.06, 1.17)	1.23(1.17, 1.29)	1.71(1.54, 1.90)
	恩曲他滨 200 每天1次				1.02(0.97, 1.08)	1.01(0.98, 1.04)	1.06(1.01, 1.11)
	替诺福韦 DF 300 每天1次				1.36(1.25, 1.47)	1.35(1.29, 1.42)	1.45(1.39, 1.51)
恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦 DF ^g	恩曲他滨 200 每天1次	400 每天1次	100 每天1次	24	0.95(0.90, 1.00)	0.99(0.97, 1.02)	1.05(0.99, 1.11)
	利匹韦林 25 每天1次				0.93(0.88, 0.98)	0.95(0.90, 1.00)	0.96(0.90, 1.03)
	替诺福韦 DF 300 每天1次				1.44(1.33, 1.55)	1.40(1.34, 1.46)	1.84(1.76, 1.92)
诺孕酮	ND	ND	100 每天1次	13	0.97(0.88, 1.07)	0.90(0.82, 0.98)	0.92(0.83, 1.03)
	400 每天1次	ND	ND	15	1.07(0.94, 1.22)	1.06(0.92, 1.21)	1.07(0.89, 1.28)
快雄醇	ND	ND	100 每天1次	13	0.96(0.78, 1.19)	0.91(0.73, 1.15)	0.92(0.73, 1.18)
	0.180/0.215/0.25/快雄醇	400 每天1次	ND	15	1.18(0.99, 1.41)	1.19(0.98, 1.45)	1.23(1.00, 1.51)

快雄醇	0.025 每天 1 次	ND	100 每天1次	12	1.39(1.17, 1.66)	1.04(0.87, 1.24)	0.83(0.65, 1.06)
		400 每天1次	ND	15	1.15(0.97, 1.36)	1.09(0.94, 1.26)	0.99(0.80, 1.23)
替伐他汀	替伐他汀 40 单剂量	ND	100 每天1次	18	1.28(1.08, 1.52)	1.35(1.18, 1.54)	NA
瑞舒伐他汀	瑞舒伐他汀 10 单剂量	ND	100 每天1次	18	2.61(2.32, 2.92)	2.69(2.46, 2.94)	NA
拉替拉韦 + 恩曲他滨/替诺福韦 DF	恩曲他滨 200 每天1次 替诺福韦 DF 300 每天1次 拉替拉韦 400 每天2次	400 每天1次	100 每天1次	30	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)
					1.03(0.74, 1.43)	0.97(0.73, 1.28)	0.79(0.42, 1.48)
他克莫司	5 单剂量	400 单剂量	ND	16	0.73(0.59, 0.90)	1.09(0.84, 1.40)	NA

NA = 不能得到/不适用, ND = 未给药, DF = 诺福韦醇, a. 在健康志愿者进行所有相互作用研究。^b 当作为阿扎那韦/利托那韦 + 恩曲他滨/替诺福韦 DF 根据暴露量比较。^c 当作为达芦那韦/利托那韦 + 恩曲他滨/替诺福韦 DF 给药根据暴露量比较。^d 作为 ATRIPLA 给药 (efavirenz, 恩曲他滨和替诺福韦 DF 固定-剂量组合)。^e 作为 GENVOYA 给药 (埃替拉韦, cobicistat, 恩曲他滨和替诺福韦 alafenamide 固定-剂量组合)。^f 作为 STRIBILD 给药 (埃替拉韦, cobicistat, 恩曲他滨和替诺福韦 DF 固定-剂量组合)。^g 作为 COMPLERA 给药 (恩曲他滨, 利匹韦林和替诺福韦 DF 固定-剂量组合)。

观察到用 dolutegravir, 恩曲他滨, 利匹韦林, 和替诺福韦 DF, 恩曲他滨, 雷特格韦, 或替诺福韦 DF 的组合对索非布韦, GS-331007 或 velpatasvir 的药代动力学参数没有影响。

观察到用 EPCLUSA 对以下共同给药药物的药代动力学参数没有影响(dolutegravir 或洛匹那韦[lopinavir]/利托那韦)或其组分索非布韦(环孢素或美沙酮)或 velpatasvir(环孢素)。

12.4 微生物学

作用机制

索非布韦是 HCV NS5B RNA-依赖 RNA 聚合酶的一种抑制剂, 聚合酶是病毒复制所需。索非布韦是一种核苷酸前药, 进行细胞内代谢形成药理学上活性尿苷类似物三磷酸(GS-461203), 它通过 NS5B 聚合酶可被掺入至 HCV RNA 和作用如同一个链终止剂。在一个生化分析中, GS-461203 抑制来自 HCV 基因型 1b, 2a, 3a 和 4a 重组 NS5B 聚合酶活性, 有一个 IC₅₀ 值范围从 0.36 至 3.3 微摩尔。GS-461203 不是一种人 DNA 抑制剂和 RNA 聚合酶的抑制剂也不是线粒体 RNA 聚合酶的抑制剂。

Velpatasvir 是病毒复制所需 HCV NS5A 蛋白的一种抑制剂。在细胞培养中抗性选择和交叉-抗性研究表明 velpatasvi 靶向 NS5A 作为其作用模式。

抗病毒活性

在表 7 中展示索非布韦和 velpatasvir 对来自实验室株对编码全长或嵌合复制子 NS5B 和 NS5A 序列的 EC₅₀ 值。表 8 中展示索非布韦和 velpatasvir 对临床分离株的 EC₅₀ 值。

表 7 索非布韦和 Velpatasvir 对全长或嵌合实验室复制子的活性

复制子基因型	索非布韦 EC 50 , nM ^a	Velpatasvir EC 50 , nM ^a
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016 ^c
2b	15 ^b	0.002-0.006 ^c
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	33.4	0.004
5a	15 ^b	0.021-0.054 ^d
6a	14-25 ^b	0.006-0.009
6e	NA	0.130 ^d

NA = 不可用

^a来自相同实验室复制子多次实验的均数值。

^b 稳定嵌合1b复制子携带来自基因型2b, 5a或6a NS5B基因被用作测试。

^c 数据来自全长NS5A复制子的各株或携带含L31或M31多形性嵌合全长NS5A基因。

^d 数据来自一个携带NS5A氨基酸9-184嵌合NS5A复制子。

表 8 索非布韦和 Velpatasvir 对含来自临床分离株 NS5A 或 NS5B 短暂复制子的活性

复制子基因型	含来自临床分离株 NS5B 复制子		含来自临床分离株 NS5A 复制子	
	临床分离株数	中位索非布韦 EC50,nM(范围)	临床分离株数	中位velpatasvir EC50,nM(范围)
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)
2a	1	28	8	0.011 (0.006-0.364)
2b	14	30 (14-81)	16	0.002 (0.0003-0.007)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433)

NA = 不能得到

在复制子细胞中在减低 HCV RNA 水平中 Velpatasvir 当与索非布韦或干扰素- α , 利巴韦林, 一种 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂, 或 HCV NS5B 非-核苷抑制剂组合没有拮抗作用。

抗性

在细胞培养中

HCV 复制子有减低的易感性在细胞培养中对多种基因型包括 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 和 6a 对索非布韦曾被选择。在所有被检查的复制子基因型对索非布韦减低易感性是伴随 NS5B 取代 S282T。在基因型 2a, 5 和 6 复制子与 S282T 取代一起发生一个 M289L 取代。

在复制子基因型 1 至 6S282T 取代的位点定向突变发生授予减低对索非布韦易感性 2-至 18-倍。

在细胞培养中 HCV 基因型 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, 和 6a 复制子变异体有对 velpatasvir 减低的易感性被选择。在 NS5A 抗性-关联位置 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92, 和 93 变异体发生氨基酸取代。被选择的 NS5A 取代的位点定向突变复制子的表型分析显示在基因型 1a 的 L31V 和 Y93H/N 单个和双个组合, 在基因型 1b 的 L31V + Y93H 组合, 在基因型 3aY93H/S, 和在基因 6L31V 和 P32A/L/Q/R 授予在 velpatasvir 易感性大于 100-倍减低。在基因型 2a 复制子, 单个突变体 F28S 和 Y93H 显示对 velpatasvir 易感性减低分别 91-倍和 46-倍。在基因型 4a 复制子中该单个突变体 Y93H 授予对 velpatasvir 减低易感性 3-倍。这些 NS5A 取代的组合经常显示比单独单个取代对 velpatasvir 易感性中更大减低。

在无硬化受试者和有代偿的硬化受试者临床试验研究

在 3 期试验(ASTRAL-1, ASTRAL-2 和 ASTRAL-3)一项受试者无硬化或有代偿的硬化接受 EPCLUSA 共 12 周合并分析, 12 受试者(2 例有基因型 1[1a, 1c/h]和 10 例有基因型 3a)

由于病毒学失败都抗性分析合格。有基因型 2, 4, 5, 或 6 HCV 感染受试者无经历病毒学失败。

2 例基因型 1 病毒学失败受试者中, 在病毒学失败时一例受试者有病毒出现 NS5A 抗性取代 Y93N 和其他有病毒出现 NS5A 抗性取代 Y93H 和低水平 K24M/T 和 L31I/V。后面受试者有基因型 1c/h 病毒在基线时包藏 NS5A 抗性多态性(Q30R, L31M, H58P)相对于基因型 1a。在 2 例受试者失败时未观察到索非布韦 NS5B 核苷类似物抗性-关联取代。

10 例基因型 3a 病毒学失败受试者中, 在所有 10 例受试者在失败时观察到 NS5A 抗性取代 Y93H (7 受试者治疗后有 Y93H 出现和 3 例受试者在基线和治疗后有 Y93H)。3 例复发的基因型 3a 受试者观察到在 the NS5B 聚合酶在高频的(大于或等于 15%)治疗-出现索非布韦 NS5B 取代 L314F(n=2)和 L314I(n=1): 一例在 EPCLUSA 组和两例在索非布韦加利巴韦林 24-周组。此外, 在复发的 2 例基因型 3a 受试者检测到低频数(低于 4%)治疗-出现 L314P, 包括一例受试者在索非布韦加利巴韦林 24-周组在 ASTRAL-3 和一例在 EPCLUSA 组在 ASTRAL-4。不知道这个取代的临床意义。

在有失代偿硬化受试者中研究

在 ASTRAL-4 试验在有失代偿硬化接受 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周受试者, 3 受试者(1 例有基因型 1a 和 2 例有基因型 3a)都抗性分析合格 由于病毒学失败。没有有基因型 2 或 4 HCV 感染受试者接受 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周经历病毒学失败。

基因型 1 病毒学失败受试者在失败时没有 NS5A 或 NS5B 抗性取代。

2 例基因型 3a 病毒学失败受试者在失败时出现有 NS5A 抗性取代 Y93H 和或低水平 M28V 或 S38P。这些受试者的一例在失败时还发生低水平(低于 5%)的 NS5B 核苷类似物抑制剂抗性取代 N142T 和 E237G。

在 ASTRAL-4 试验中, 2 例用 EPCLUSA 治疗受试者共 12 或 24 周无利巴韦林曾出现低水

平的索非布韦 NS5B 抗性-关联取代 S282T(低于 5%)伴有 L159F。有失代偿硬化患者不推荐 EPCLUSA 共 12 或 24 周无利巴韦林。

抗性-关联取代的持续

对索非布韦或 velpatasvir 抗性-关联取代的持久性不能得到数据。给予其他 NS5A 抑制剂观察到 NS5A 抗性-关联取代曾发现在大多数患者持久存在共长于 1 年。不知道含索非布韦或 velpatasvir 抗性-关联取代病毒的出现或持久性的长期临床影响。

基线 HCV 多态性对治疗反应的影响

进行分析开拓复发率和预先存在基线 NS5A 抗性-关联多态性(RAPs)间的关联(在 NS5A 氨基酸位置 24, 28, 30, 31, 58, 92, 或 93 离参比任何变化)通过群体或深度测序分析鉴定在一个灵敏度阈值 15%或更高在 ASTRAL-1 中, ASTRAL-2 和 ASTRAL-3 对受试者无硬化或有代偿的硬化和在 ASTRAL-4 有失代偿硬化受试者。

在无硬化受试者和有代偿的硬化受试者研究

接受用 EPCLUSA 治疗共 12 周受试者中, 18%(37/209), 32%(38/117), 64%(149/232), 20%(56/274), 63%(73/115), 9%(3/34)和 83%(35/42)的受试者分别有基因型 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 和 6 HCV, 有基线病毒有 NS5A RAPs。

基因型 1: 在 75 例基因型 1 中有基线 NS5A RAPs 受试者, 一例受试者(1%)有 Q30R, L31M 和 H58P 多态性在基线和复发的代偿的硬化。

基因型 3: 在 56 例基因型 3 有基线 NS5A RAPs 受试者, 4 例受试者(7%)复发(3 例有基线 Y93H 和 1 例有基线 A30K)。总体而言, 20%(3/15)的基因型 3 受试者有 Y93H 多态性在基线复发者。

对基因型 3 有代偿的硬化受试者, 复发率为 33%(3/9)对受试者有基线 NS5A RAPs 与之比较对无基线 NS5A RAPs 受试者 6%(4/71)。

基因型 2, 4, 5, 和 6: 对有基因型 2, 4, 5 和 6 受试者基线 NS5A RAPs 的存在不影响复发率, 因为所有实现 SVR12。

在所有 77 受试者有基线 NS5B 核苷类似物抑制剂包括 N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, 和 S282G + V321I 抗性多态性实现 SVR12。在 3 期试验在基线 NS5B 序列用 1% 深度测序截断值任何受试者没有检测到索非布韦 NS5B 核苷类似物抑制剂抗性取代 S282T

在有失代偿硬化受试者研究

在 ASTRAL-4 中, 在基线时 NS5A RAPs 的存在 GT1, GT2, GT3, 和 GT4 HCV 受试者分别为 24%(48/198), 60%(6/10), 11%(4/37), 和 63%(5/8)。无有基因型 2, 4 和 6 复发受试者。在这个试验中没有有基因型 5 受试者。

对基因型 1 受试者, 对 12 周 EPCLUSA 与利巴韦林组(2%; 1/66)与 EPCLUSA 12-周和 24-周治疗组比较总体复发率数字上较低。对有 NS5A RAPs 受试者, 复发率为 0%(0/17)与之比较在 12-周 EPCLUSA 与含利巴韦林组对无 NS5A RAPs 受试者 2%(1/49)。

对基因型 3 受试者, 对 12 周 EPCLUSA 与利巴韦林组与 EPCLUSA 12-周和 24-周治疗组比较总体病毒学失败率(15%; 2/13)是数字上较低。在基因型 3 有失代偿硬化受试者数据不够充分不能确定 HCV NS5A RAPs 的影响。

在 EPCLUSA 与利巴韦林 12-周组用 1% 深度测序截断值三例受试者有基线 NS5B 核苷类似物抑制剂多态性(N142T 和 L159F)和所有 3 受试者实现 SVR12。

交叉抗性

索非布韦和 velpatasvir 两者对其他类别直接作用抗病毒药有不同作用机制, 例如 NS5B 非-核苷抑制剂和 NS3 蛋白酶抑制剂的取代伴随抗性完全有活性。对在已确定患者有以前用其他方案包括一个 NS5A 抑制剂失败的治疗, 尚未确定 EPCLUSA 的疗效。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损

癌发生和突变发生

索非布韦: 在一组体外或体内试验, 包括细菌致突变性, 使用人外周血淋巴细胞染色体畸变和体内小鼠微核试验索非布韦不是致遗传毒性。

索非布韦不是致癌性。在一项 2-年小鼠研究(直至雄性 200 mg/kg/day 和雌性 600 mg/kg/day)和在一项 2-年大鼠研究(直至 750 mg/kg/day), 导致主要循环代谢物 GS-331007 暴露约人在推荐的人剂量(RHD)时在雄性和雌性分别 3 和 15 倍(在小鼠)和 7 和 9 倍(在大鼠)。

Velpatasvir: 在一组体外或体内试验中, 包括细菌致突变性, 用人外周血淋巴细胞染色畸变, 和体内大鼠微核试验 Velpatasvir 不是遗传毒性。

症状小鼠和大鼠进行 velpatasvir 的致癌性研究。

生育力受损

索非布韦: 当在大鼠中评价索非布韦对胚胎-胎儿生命力或对生育力没有影响。在最高测试剂量, 对主要循环代谢物 GS-331007AUC 暴露是人在 RHD 时暴露的约 4 倍。

Velpatasvir: 当在大鼠中评价 Velpatasvir 对胚胎-胎儿生命力或对生育力没有影响。在最高测试剂量, velpatasvir 暴露是在人中 RHD 暴露的约 6 倍。

14 临床研究

14.1 临床试验的描述

表 9 展示在有慢性丙型肝炎(HCV)基因型 1, 2, 3, 4, 5 和 6 感染受试者临床试验设计包括用 EPCLUSA 有或无利巴韦林进行不同治疗组。为试验设计和推荐的方案和时间详细描述 [见剂量和给药方法(2)和临床研究(14.2, 14.3)]。

表 9 在用基因型 1, 2, 3, 4, 5 或 6 HCV 感染受试者中用 EPCLUSA 进行试验

试验	人群	EPCLUSA和对比药组(被治疗受试者数)
ASTRAL-1	基因型1, 2, 4, 5, 和6 TN和TE, 无硬化或有代偿的硬化	EPCLUSA 12周(624)安慰剂12周(116)
ASTRAL-2	基因型2 TN和TE, 无硬化 或有代偿的硬化	EPCLUSA 12周(134) SOF + RBV 12周(132)
ASTRAL-3	基因型3 TN和TE, 无硬化或有代偿的硬化	EPCLUSA 12周(277) SOF + RBV 24周(275)
ASTRAL-4	基因型1, 2, 3, 4, 5, 和6 TN和TE, 有CP类别B失代偿的硬化	EPCLUSA 12周(90) EPCLUSA + RBV 12周(87) EPCLUSA 24周(90)

TN = 未治疗过受试者; TE = 经历治疗受试者(包括一种基于peg干扰素 α + 利巴韦林方案有或无一种HCV蛋白酶抑制剂已失败受试者); SOF = 索非索布; RBV = 利巴韦林; CP = Child-Pugh

利巴韦林剂量是基于体重(对低于 75 kg 受试者 1000 mg 每天给药在两个分次剂量和对大于或等于 75 kg 患者为 1200 mg)而在 ASTRAL-2 和 ASTRAL-3 试验中与索非索布联用时给予两个分次剂量或在 ASTRAL-4 试验与 EPCLUSA 联用。按照利巴韦林处方资料进行利巴韦林剂量 调整。临床试验期间用 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 测试(版本 2.0)有定量低限(LLOQ)为 15 IU/MI 测量血清 HCV RNA 值。持续病毒学反应(SVR12), 被定义为治疗停止后在 12 周时 HCV RNA 低于 LLOQ, 为在所有试验中主要终点。复发被定义为在治疗结束时已实现 HCV RNA 低于 LLOQ 治疗后阶段后阶段期间 HCV RNA 大于或等于 LLOQ。用-治疗病毒学失败被定义为突破, 反弹, 或无反应。

14.2 在无硬化受试者和有代偿的硬化受试者中临床试验

基因型 1, 2, 4, 5, 和 6 HCV 感染的成年(ASTRAL-1)

ASTRAL-1 为一项随机化, 双盲, 安慰剂-对照试验在有基因型 1, 2, 4, 5, 或 6 HCV 感染无硬化或有代偿的硬化受试者中评价用 EPCLUSA 治疗的 12 周与安慰剂的 12 周比较。

受试者有基因型 1, 2, 4 或 6 HCV 感染被随机化以一个 5:1 比值至用 EPCLUSA 或安慰剂治疗共 12 周。受试者有基因型 5 HCV 感染被纳入至 EPCLUSA 组。随机化被按 HCV 基因型(1, 2, 4, 6, 和未确定)和存在或缺乏代偿的硬化分层。

EPCLUSA 和安慰剂组间人口统计和基线特征被平衡。740 例被治疗的受试者中, 中位年龄为 56 岁(范围: 18 至 82); 60%的受试者为男性; 79%为白种人, 9%为黑种人; 21%有一个基线体重指数至少 30 kg/m²; 有基因型 1, 2, 4, 5, 或 6 HCV 感染受试者的比例分别为 53%, 17%, 19%, 5%和 7%; 69%有非-CC IL28B 等位基因(CT 或 TT); 74%有基线 HCV RNA 水平至少 800,000 IU/mL; 19%有代偿的硬化; 和 32%为经历治疗。

表 10 展示在 ASTRAL-1 试验按 HCV 基因型在 EPCLUSA-被治疗受试者 SVR12 和其他病毒学结局。在安慰剂组无受试者实现 SVR12。

表 10 研究 ASTRAL-1: 按 HCV 基因型在 EPCLUSA-被治疗受试者无硬化或有代偿的硬化病毒学结局(治疗后 12 周)

	EPCLUSA 12 周 (N=624)							
	总体 (所有 GTs) (N=624)	GT-1a (N=210)	GT-1b (N=118)	总计 (N=328)	GT-2 (N=104)	GT-4 (N=116)	GT-5 (N=35)	GT-6 (N=41)
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
对无 SVR 受试者结局								
用-治疗病毒学失败	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
复发 ^a	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
其他 ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = 基因型; 在安慰剂组无受试者实现SVR12。

^a对复发分母是在他们的末次用-治疗评估有HCV RNA <LLOQ受试者数

^b其他包括没有实现 SVR 和不符合病毒学失败标准的受试者。

基因型 2 HCV 感染的成年(ASTRAL-2)

ASTRAL-2 是在有基因型 2 HCV 感染受试者一项随机化, 开放试验评价用 EPCLUSA 的 12 周治疗与用 SOF 与利巴韦林治疗的 12 周比较。受试者以 1:1 比值被随机化至一个治疗组。

随机化按存在或缺乏代偿的硬化和以前治疗经历(未治疗过相比经历治疗)被分层。

人口统计和基线特征被平衡跨越两个治疗组 groups. Of the 266 treated 受试者, 中位年龄为 58 岁(范围: 23 至 81); 59%受试者为男性; 88%为白种人; 7%为黑种人; 33%有一个基线体重指数至少 30 kg/m²; 62%有非-CC IL28B 等位基因(CT 或 TT); 80%有基线 HCV RNA 水平至少 800,000 IU/mL; 14%有代偿的硬化; 和 15%为经历治疗。

表 11 展示来自 ASTRAL-2 试验 SVR12 和其他病毒学结局。

表 11 研究 ASTRAL-2: 有基因型 2 HCV 无硬化或有代偿的硬化受试者中病毒学结局(治疗后 12 周)

	EPCLUSA 12 周 (N=134)	SOF + RBV 12 周 (N=132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
	治疗差别 +5.2%; 95%可信区间(+0.2%至+10.3%)	
对无 SVR 受试者结局		
用-治疗病毒学失败	0/134	0/132
复发 ^a	0/133	5% (6/132)
其他 ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

SOF = 索非布韦; RBV = 利巴韦林

^a对复发的分母是在末次用-治疗评估时有HCV RNA <LLOQ受试者数。

^b 其他包括受试者未实现 SVR12 和不符合病毒学失败标准。

基因型 3 HCV 感染的成年(ASRAL-3)

ASRAL-3 是在有基因型 3 HCV 感染受试者一项随机化, 开放试验评价用 EPCLUSA 治疗 12 周 与用 SOF 与利巴韦林治疗 24 周比较。受试者以 1:1 比值被随机化至治疗组。随机化是被按存在或缺乏代偿的硬化和以前治疗经历(未治疗过相比经历治疗)分层。

跨越治疗组人口统计和基线特征被平衡。552 例被治疗受试者中, 中位年龄为 52 岁(范围: 19 至 76); 62%受试者为男性; 89%为白种人; 9%为亚裔; 20%有一个基线体重指数至少 30 kg/m²; 61%有非-CC IL28B 等位基因(CT 或 TT); 70%有基线 HCV RNA 水平至少

800,000 IU/mL; 30%有代偿的硬化; 和 26%为经历治疗。

表 12 展示来自 ASTRAL-3 试验 SVR12 和其他病毒学结局。

表 12 研究 ASTRAL-3: 有基因型 3 HCV 无硬化或有代偿的硬化受试者病毒学结局(治疗后 12 周)

	EPCLUSA 12 周 (N=277)	SOF + RBV 24 周 (N=275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
	治疗差别+14.8%; 95%可信区间(+9.6%至+20.0%)	
对无 SVR 受试者结局		
用-治疗病毒学失败	0/277	<1% (1/275)
复发 ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
其他 ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

SOF = 索非布韦; RBV = 利巴韦林

^a对复发的分母是在末次用-治疗评估时有HCV RNA <LLOQ受试者数。

^b 其他包括受试者未实现 SVR12 和不符合病毒学失败标准。

表 13 展示对选定亚组的 SVR12。

表 13 研究 ASTRAL-3: 有基因型 3 HCV 受试者按以前治疗和存在/缺乏代偿的硬化中 SVR12

	EPCLUSA 12 周		SOF + RBV 24 周 ^a	
	未治疗过(N=206)	经历治疗 (N=71)	未治疗过(N=201)	经历治疗 (N=69)
无硬化	98% (160/163)	94% (31/33) ^b	90% (141/156)	71% (22/31)
有代偿的硬化	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

SOF = 索非布韦; RBV = 利巴韦林

^a在SOF + RBV 24-周组五例受试者有缺失硬化状态被从这项亚组分析排除。

^b 一例经历治疗受试者无硬化被用 EPCLUSA 治疗在失败时有基因型 1a HCV 感染, 表明 HCV 再次-感染, 和因此被从这项分析排除。

14.3 有失代偿硬化受试者中临床试验

ASTRAL-4 是一项随机化, 开放试验在筛选时有基因型 1, 2, 3, 4, 5 或 6 HCV 感染和 Child-Pugh B 硬化受试者。受试者以 1:1:1 比值被随机化至用 EPCLUSA 治疗共 12 周 (N=90), EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周(N=87)或 EPCLUSA 共 24 周(N=90)。随机化被按 HCV 基因型(1, 2, 3, 4, 5, 6 和未确定)分层。

跨越治疗组人口统计和基线特征被平衡。在 267 例被治疗受试者中, 中位年龄为 59 岁(范围: 40 至 73); 70%受试者为男性; 90%为白种人, 6%为黑种人; 42%有一个基线体重指数至少 30 kg/m²。有基因型 1, 2, 3, 4, 或 6 HCV 受试者的比例分别为 78%, 4%, 15%, 3%, 和低于 1%(1 例受试者)。未纳入有基因型 5 HCV 感染受试者。76%有非-CC IL28B 等位基因(CT 或 TT); 56%有基线 HCV RNA 水平至少 800,000 IU/mL; 55%为经历治疗; 和 95%的受试者在基线时有对终末期肝病模式(MELD)评分低于或等于 15。虽然所有受试者在筛选时有 Child-Pugh B 类别硬化, 在治疗的第一天时, 6%和 4%的受试者被评估分别有 Child-Pugh A 和 Child-Pugh C 硬化。

用 EPCLUSA 与利巴韦林治疗共 12 周导致数字上比用 EPCLUSA 治疗共 12 周或 24 周较高 SVR12 率。因为 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周是推荐的剂量方案, 没有展示 12-和 24-周 EPCLUSA 治疗组的结果。

表 14 展示在 ASTRAL-4 试验按 HCV 基因型对用 EPCLUSA 与利巴韦林治疗受试者共 12 周的 SVR12。没有有基因型 5 或 6 HCV 受试者被用 EPCLUSA 与利巴韦林共 12 周治疗。

表14 研究ASTRAL-4：有失代偿硬化受试者按HCV基因型治疗12周后病毒学结局

	EPCLUSA + RBV 12周 (N=87)	
	SVR12	病毒学失败(复发和用-治疗失败)
总体SVR12 ^a	94% (82/87)	3% (3/87)
基因型 1	96% (65/68)	1% (1/68) ^b
基因型 1a	94% (51/54)	2% (1/54) ^b
基因型 1b	100% (14/14)	0% (0/14)
基因型 3	85% (11/13)	15% (2/13) ^c

RBV = 利巴韦林

a. 包括受试者有基线CPT C 硬化：所有4受试者实现SVR12。

b. 该受试者有基因型 1a经历复发。

c. 一例受试者有用-治疗病毒学失败；来自该受试者药代动力学数据与不依从一致。

所有有基因型 2(N=4)和基因型 4(N=2)受试者用 EPCLUSA 和利巴韦林治疗 HCV 感染实现 SVR12。

16 如何供应/贮存和处置

各 EPCLUSA 片含 400 mg 索非布韦和 100 mg 的 velpatasvir，为粉色，菱形，膜包衣，一侧凹陷有“GSI”和另一侧“7916”。各瓶含 28 片(NDC 61958-2201-1)，聚酯卷材，和用防儿童开启封闭闭合。

贮藏在 30 °C(86 °F)以下。仅在原始容器内分发。

17 患者资讯资料

劝告患者阅读 FDA-批准的患者说明书(患者资料)。

严重症状性心动过缓当索非布韦被共同给药与胺碘酮和另外 HCV 直接作用抗病毒药

劝告患者对心动过缓的症状例如接近昏厥或昏厥，眩晕或头轻脚重，全身乏力，疲弱，过度劳累，气短，胸痛，混乱或记忆问题立即寻求医学评价[见警告和注意事项(5.1)，不良反应(6.2)，和药物相互作用(7.3)]。

药物相互作用

告知患者 EPCLUSA 可能与其他药物相互作用。劝告患者报告任何其他处方或非处方药或草药包括圣约翰草的使用至他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.1, 5.2)和药物相互作用(7)]。

给药

劝告患者按规则给药时间表服用 EPCLUSA 每天 1 次有或无食物。告知患者重要的是不要缺失或跳过剂量和对被医生推荐时间服用 EPCLUSA。

妊娠

劝告患者用 EPCLUSA 和利巴韦林治疗联合期间和治疗完成后共 6 个月避免妊娠。告知患者妊娠的事件即刻告知她们的卫生保健提供者[见在特殊人群中使用(8.1)]。