

艾百樂膜衣錠 100 毫克/40 毫克

(Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg)

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 027323 號

1 適應症

MAVIRET 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。
[參見「用法用量」(2.2) 及「臨床試驗」(14)]。

2 用法用量

2.1 開始治療前的檢驗

在開始使用 MAVIRET 治療 HCV 之前，應對所有患者進行 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「特殊警語及使用注意事項」(5.1)]。

2.2 成人患者建議劑量

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，隨餐服用三顆錠劑，(每日總劑量：glecaprevir 300 mg，pibrentasvir 120 mg) [參見「臨床藥理學」(12.3)]。

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) 的患者族群，提供 MAVIRET 治療的建議療程時間。

表 1：未曾接受治療之患者的建議療程時間

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	12 週

表 2：曾經接受治療之患者的建議療程時間

HCV 基因型	患者曾經接受過含以下成分藥物的療法：	療程時間	
		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 pegylated 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 pegylated interferon 及 ribavirin。

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

2.3 肝功能不全

MAVIRET 不建議用於中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh C) [參見「禁忌症」(4)、「特定族群使用」(8.7)、「臨床藥理學」(12.3)]。

3 劑型及劑量

MAVIRET 每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg。錠劑為橢圓形粉紅色膜衣錠，其中一面刻有「NXT」字樣。

4 禁忌症

已知會對活性成分或對任何第 11 節的賦形劑產生過敏反應。

MAVIRET 禁用於重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh C) [參見「用法用量」(2.3)、「特定族群使用」(8.7)、「臨床藥理學」(12.3)]。

MAVIRET 禁止與含 atazanavir 製劑, simvastatin, dabigatran etexilate, 含 ethinyl oestradiol 製劑, rifampicin 併用 [參見「藥物交互作用」(7.3)、「臨床藥理學」(12.3)]。

5 特殊警語及使用注意事項

5.1 HCV 及 HBV 共同感染的患者有 B 型肝炎病毒再活化的風險

有些案例指出，在 HCV/HBV 共同感染的患者中，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 陽性患者，以及血清檢驗證實 B 型肝炎已痊癒的患者 (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患者；對於這類患者，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患者，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，應對所有患者進行 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 的患者，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 感染患者適當治療。

5.2 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。

6 不良反應

6.1 臨床試驗之經驗

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」(14)]。

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當。

對照試驗中，HCV 感染之成人患者接受 MAVIRET 治療的不良反應

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 感染成人患者，給予 MAVIRET 治療 12 週，發生率 5% 以上的所有不良反應請見表 3。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 3：在 ENDURANCE-2 試驗中，無肝硬化且未曾接受治療或曾經接受 PRS 療法的成人患者，給予 MAVIRET 治療 12 週，發生率 ≥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 4。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 4：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 ≥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 ≥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。

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。

7 藥物交互作用

7.1 MAVIRET 影響其他藥物的可能機轉

Glecaprevir 和 pibrentasvir 對 P-醣蛋白 (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、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「特殊警語及使用注意事項」(5.2)「臨床藥理學」(12.3)]。

7.3 已確立及其他可能的藥物交互作用

表 5 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「禁忌症」(4) 及「臨床藥理學」(12.3)]。

表 5：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: OATP1B1/3 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 (請參閱第 4.3 節).
抗癲癇藥物					
Carbamazepine 200 mg 一天兩次 (機轉: P- gp/CYP3A 誘導作用)	↓ glecaprevir	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--	併用可能導致 MAVIRET 療效降 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: OATP1B1/3 抑制作用)	↑ glecaprevir	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--	禁止併用 (請參閱第 4.3 節).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg 一天一次 ^a (機轉: 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					
Ethinylestradiol (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 ethinylestradiol 藥物因有 ALT 升 高風險(請參閱第 4.3 節)。與 levonorgestrel,
	↑ 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)	norethidrone 或 or norgestimate 併用不需調整劑 量。
	↑ norgestrel	1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)	
中草藥					
金絲桃草 (<i>Hypericum perforatum</i>) (機轉：P- gp/CYP3A 誘導作用)	未進行研究 預期：↓ glecaprevir and ↓ 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 參閱第 4.3 節)。
	↑ 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/emtricitab ine/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 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/cobicist at/emtricitabine/ tenofovir alafenamide (機轉：cobicistat 對 P-gp, BCRP, and OATP 抑制作用, elvitegravir 對 OATP 抑制作用)	↔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)	
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)	不建議與併用
	↑ 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	↑ 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

(機轉：UGT1A1 抑制作用)					
HCV 抗病毒藥物					
Sofosbuvir 400 mg single dose (機轉：P-gp/BCRP 抑制作用)	↑ sofosbuvir	1.66 (1.23, 2.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--	無需調整劑量
	↑ GS-331007	↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)	
	↔glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-CoA 還原酶抑制劑					
Atorvastatin 10 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A 抑制作用)	↑ atorvastatin	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 (請參閱第 4.3 節)
	↑ simvastatin	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--	
Simvastatin 5 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, P-gp, BCRP 抑制作用)	↑ simvastatin acid	10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--	不建議併用。若併用，lovastatin 每天劑量不應超過 20mg 且應監測病人
	↑ lovastatin	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--	
Lovastatin 10 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, P-gp, BCRP 抑制作用)	↑ lovastatin acid	5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--	不建議併用。若併用，lovastatin 每天劑量不應超過 20mg 且應監測病人
	↑ pravastatin	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--	
Pravastatin 10 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3 抑制作用)	↑ pravastatin	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 劑量一天不可超過 10 mg
Rosuvastatin 5 mg 一天一次 (機轉：OATP1B1/3, BCRP 抑制作用)	↑ rosuvastatin	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--	
Fluvastatin, Pitavastatin	未進行研究 預期：↑ fluvastatin ↑ pitavastatin				和 fluvastatin, pitavastatin 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 100 mg 單一劑量	↑glecaprevir ^c	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)	MAVIRET 不適用於每天需使用 ciclosporin 劑量超過 100mg 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。
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)	
Ciclosporin 400 mg 單一劑量	↑glecaprevir	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--	
	↑pibrentasvir	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--	
質子泵抑制劑					
Omeprazole 20 mg 一天一次 (機轉：增加 gastric pH 值)	↓ glecaprevir	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--	無須調整劑量
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg 一天一次(早餐前 1 小時)	↓ glecaprevir	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazole 40 mg 一天一次(傍晚晚餐前)	↓ glecaprevir	0.54 (0.44, 0.65)	0.51 (0.45, 0.59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
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 Maviret 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、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 特定族群使用

8.1 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)，以口服方式投與 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—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 天以口服方式投與 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)，以口服方式投與 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—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 天以口服方式投與 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。

8.2 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 天的哺乳大鼠投與 glecaprevir 或 pibrentasvir (單次口服投與 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%)。

8.4 兒童使用

尚未建立未滿 18 歲之兒童使用 MAVIRET 的安全性和療效。

8.5 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。老年患者無需調整 MAVIRET 劑量 [參見「臨床藥理學」(12.3)]。

8.6 腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全的患者 (包括透析患者)，皆無需調整 MAVIRET 劑量 [參見「臨床藥理學」(12.3) 及「臨床試驗」(14.5)]。

8.7 肝功能不全

輕度肝功能不全的患者 (Child-Pugh A) 無需調整 MAVIRET 劑量。MAVIRET 不建議用於中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B)，用於感染 HCV 且伴隨中度肝功能不全之患者的安全性及療效尚未確立。由於 glecaprevir 及 pibrentasvir 於重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh C) 的暴露量較高，故 MAVIRET 禁用於重度肝功能不全的患者 [參見「用法用量」(2.3)、「禁忌症」(4)、「臨床藥理學」(12.3)] 各節。

10 用藥過量

用藥過量時應監測患者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。

11 說明

MAVIRET 是 glecaprevir 和 pibrentasvir 固定劑量複方錠劑，供口服使用。Glecaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑，pibrentasvir 則是 HCV NS5A 抑制劑。

Glecaprevir/Pibrentasvir 速釋膜衣錠

每錠含 glecaprevir 100 mg 及 pibrentasvir 40 mg，為固定劑量複方速釋雙層錠劑。

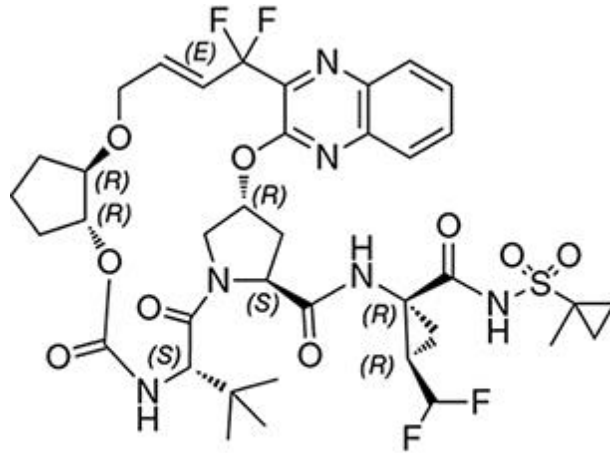
錠劑含有下列非活性成分：colloidal silicon dioxide、copovidone (type K 28)、croscarmellose sodium、hypromellose 2910、iron oxide red、lactose monohydrate、polyethylene glycol 3350、propylene glycol monocaprylate (type II)、sodium stearyl fumarate、titanium dioxide、vitamin E (tocopherol) polyethylene glycol succinate。

錠劑不含麩質。

Glecaprevir 成分：

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

分子式為 C₃₈H₄₆F₄N₆O₉S (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：

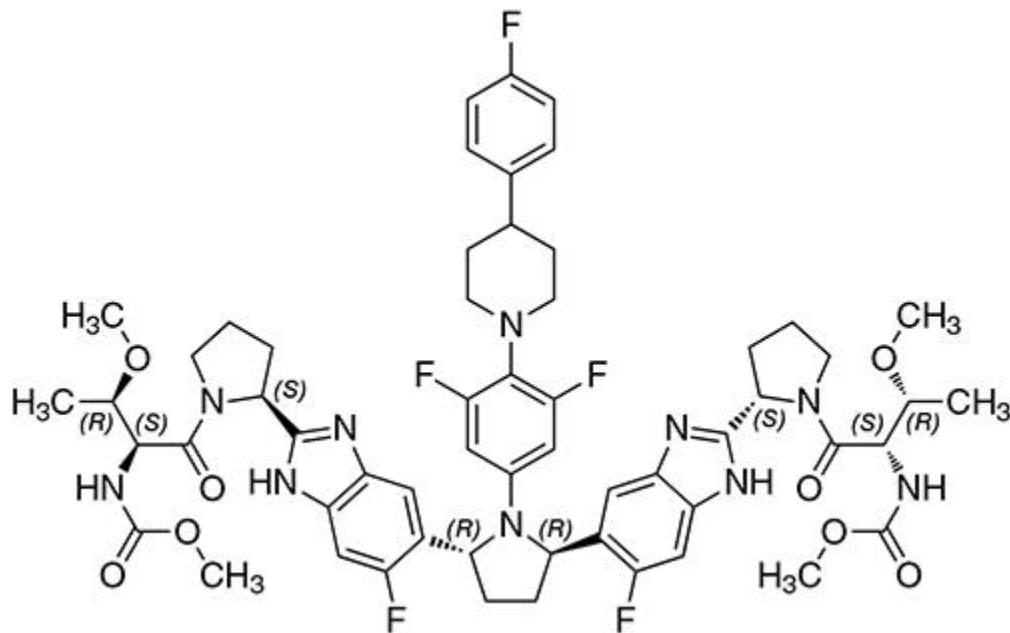


• X H₂O

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 C₅₇H₆₅F₅N₁₀O₈，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：



12 臨床藥理學

12.1 作用機制

作用機制

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「微生物學」(12.4)]。

12.2 藥效學

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。

12.3 藥物動力學

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 健康受試者單次投與 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 在恆量試驗 (mass balance study) 中，單次投與放射標記之 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

兒童患者

尚未建立 MAVIRET 用於兒童患者的藥物動力學。

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 [18-88 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「藥物交互作用」(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。

12.4 微生物學

作用機制

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。

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。

臨床試驗

針對未曾接受治療和曾經接受 Peginterferon、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 期臨床試驗中接受 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 22 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 18 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 18 位受試者中，11 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。16 人在治療期間發生 NS5A M28G、A30G/K、L31F、P58T 或 Y93H 的胺基酸取代，13 人在治療前和治療後皆有 A30K (n=9) 或 Y93H (n=5) 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 抑制劑治療的患者，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。伴隨肝硬化的基因型 3 感染受試者 (n=1, SVR12)，或曾經接受治療再給予 MAVIRET 建議療法的受試者 (n=1，復發)，因資料不足，無法確認 A30K 多型性的影響。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%, 16/16)，在接受 MAVIRET 建議療法後皆達到 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、pegylated 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 抑制劑治療的患者，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 治療的患者，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。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、損害生育能力

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。

14 臨床試驗

14.1 臨床試驗概述

表 10 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 10：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)
	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)

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)

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)
-----	------------	--

TN = 未曾接受治療；PI = 蛋白酶抑制劑；CKD = 慢性腎臟疾病

PRS = 定義為曾經接受含干擾素、pegylated 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。成人的建議劑量 [參見「用法用量」(2.2)]。

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 PegInterferon、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干擾素、peginterferon、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。

14.2 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 peginterferon、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 11 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「用法用量」(2.2)]。

表 11：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

	基因型 1 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 12 所示。

表 12：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 VF	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。						

14.3 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 1、2、4、5 或 6 感染的成人

在單組、開放性 EXPEDITION-1 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 peginterferon、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。

表 13：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 VF	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						

14.4 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 peginterferon、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。

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 14，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「用法用量」(2.2)]。

表 14：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	MAVIRET	DCV+SOF
--	----------------------	---------	---------

	治療 8 週 (N=157)	治療 12 週* (N=233)	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 15：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。		

14.5 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 的患者分別佔 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。

14.6 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 ≥ 30 kg/m²；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 感染患者。

表 16：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 NS5A 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/pegylated 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/pegylated 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。

16 供應方式/儲存及處理

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。

儲存於 30°C (86°F) 以下。

17 患者諮詢資訊

建議患者詳閱核准的仿單 (患者須知)。

HCV 及 HBV 共同感染的患者有 B 型肝炎病毒再活化的風險

應告知患者，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。提醒患者，若有 B 型肝炎感染病史，應告知醫護人員 [參見「特殊警語及使用注意事項」(5.1)]。

藥物交互作用

應告知患者，MAVIRET 可能與部分藥物產生交互作用，因此，患者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「禁忌症」(4)、「特殊警語及使用注意事項」(5.2) 及「藥物交互作用」(7)]。

用法

應告知患者，MAVIRET 的建議劑量為每日一次，隨餐服用三顆錠劑。應向患者強調，不要忘記或漏服 MAVIRET，並應遵從醫囑完成全部療程 [參見「用法用量」(2.2)]。

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，應指示患者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，應指示患者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。

患者須知

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，我需要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 感染的成人患者。

MAVIRET 含有兩種藥物：glecaprevir 和 pibrentasvir。

目前尚不清楚未滿 18 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 (EVOTAZ®, REYATAZ®)
 - rifampin (RIFADIN®, RIFAMATE®, RIFATER®, RIMACTANE®)

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
- 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，我想知道哪些最重要的資訊？」

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「患者須知」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。

製造廠: Fournier Laboratories Ireland Limited

製造廠地址: Anngrove, Carrigtwohill Co. Cork, Ireland

分包裝廠: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

分包裝廠地址: Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany

藥商: 瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司

地址: 台北市民生東路三段 49 號及 51 號 15 樓

電話: (02) 25039818

譯自 CCDS 05151216/USPI (Aug 2017)