索華迪400毫克 膜衣錠
SOVALDI® (sofosbuvir)

衛部藥輸字第026592號
本藥須由醫師處方使用

警語：合併感染HCV與HBV之患者發生B型肝炎病毒再活化的風險

所有患者在開始使用SOVALDI治療之前都應先評估是否有證據顯示目前或先前曾發生B型肝炎病毒（HBV）感染。在合併感染HCV/HBV且正在接受或已完成HCV直接作用性抗病毒劑治療但未接受HBV抗病毒劑治療的患者中，曾有發生HBV再活化的報告。有些病例並曾因而引發猛爆性肝炎、肝臟衰竭及死亡。對合併感染HCV/HBV的患者，在進行HCV治療期間與治療後追蹤期間應監測是否發生肝炎爆發或HBV再活化。應視臨床需要針對HBV感染進行適當的病患管理*【參見警語及注意事項（5.1）】*。

1 適應症與用途

成人患者：

SOVALDI與其他藥物併用可以治療患有慢性C型肝炎病毒（HCV）感染症的成人患者*【參見用法用量（2.2）及臨床研究（14）】*。

- 與pegylated interferon及ribavirin併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型1或4感染症
- 與ribavirin併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型2或3感染症

兒童患者：

SOVALDI與ribavirin併用可治療12歲（含）以上或體重至少35公斤以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化之兒童患者的慢性HCV基因型2或3感染症*【參見用法用量（2.3）及臨床研究（14.5）】*。

2 用法用量

2.1 開始治療前應先進行的檢驗

所有患者在開始使用SOVALDI進行HCV治療之前都應先檢測B型肝炎表面抗原（HBsAg）及B型肝炎核心抗體（HBc抗體），藉以評估是否有證據顯示目前或先前曾發生HBV感染*【參見警語及注意事項（5.1）】*。

2.2 成人建議劑量

SOVALDI的建議劑量為每日一次口服一顆400毫克錠劑，可與食物併服亦可不與食物併服*【參見臨床藥理學（12.3）】*。

用於治療HCV時，SOVALDI應與ribavirin併用，或與pegylated interferon及ribavirin併用。SOVALDI複合療法的建議療法與療程如表1所示。

對合併感染HCV/HIV-1的患者，請依照表1中的給藥建議進行治療。關於併用之HIV-1抗病毒藥物的給藥建議，請參見*藥物交互作用（7）*。

表1 對感染基因型1、2、3或4 HCV之成人患者的建議療法與療程

	病患族群	療程
基因型1[a]或4	未曾接受治療，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A）	SOVALDI+peginterferon alfa[b]+ribavirin[c] 12週
基因型2	未曾接受治療與曾經接受治療[d]，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A）	SOVALDI+ribavirin[c] 12週
基因型3	未曾接受治療與曾經接受治療[d]，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A）	SOVALDI+ribavirin[c] 24週

a. 曾接受治療的C型肝炎病毒基因型1的病人中，無使用SOVALDI+peginterferon alfa[b]+ribavirin[c]合併治療的資料。
b. 關於peginterferon alfa用於感染基因型1或4 HCV之患者的給藥建議，請參見peginterferon alfa的仿單說明。
c. Ribavirin的劑量係以體重為依據（<75公斤=1000毫克，≥75公斤=1200毫克）。Ribavirin的每日劑量應分成兩劑與食物併服。對腎功能受損（CrCl ≤ 50毫升/分鐘）的患者，應降低ribavirin的劑量；請參見ribavirin的仿單說明。
d. 曾經接受治療的患者係指曾經使用以干擾素為主之療法（併用或未併用ribavirin）治療失敗的患者。

不適合接受以干擾素為主之療法的基因型1感染症患者

對不適合接受以干擾素為主之療法的基因型1感染症患者，可考慮選擇使用SOVALDI合併ribavirin治療24週*【參見臨床研究（14.4）】*。治療的決定應以針對個別病患之潛在效益與風險進行評估的結果為依據。

等待肝臟移植的肝細胞癌患者

應使用SOVALDI合併ribavirin治療48週，或直到進行肝臟移植的時間為止（以先達到者為準），以預防移植手術後再度發生HCV感染*【參見特殊族群之使用（8.8）】*。

2.3 12歲（含）以上或體重至少35公斤之兒童患者的建議劑量

對12歲（含）以上或體重至少35公斤的兒童患者，SOVALDI的建議劑量為每日一次口服一顆400毫克錠劑，可與食物併服亦可不與食物併服，並合併使用ribavirin*【參見臨床藥理學（12.3）及臨床研究（14.5）】*。

SOVALDI複合療法的建議療法與療程如表2所示。表3提供了與SOVALDI併用於治療兒童患者時的以體重為依據的ribavirin劑量。對合併感染HCV/HIV-1的患者，請依照表2和表3中的給藥建議進行治療。關於併用之HIV-1抗病毒藥物的給藥建議，請參見*藥物交互作用（7）*。

表2 對12歲（含）以上或體重至少35公斤之兒童患者的建議療法與療程

	病患族群	療法與療程
基因型2	未曾接受治療與曾經接受治療[a]，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A）	SOVALDI+ribavirin[b] 12週
基因型3	未曾接受治療與曾經接受治療[a]，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化（Child-Pugh A）	SOVALDI+ribavirin[b] 24週

a. 曾經接受治療的患者係指曾經使用以干擾素為主之療法（併用或未併用ribavirin）治療失敗的患者。
b. 關於以體重為依據的ribavirin給藥建議，請參見表3。

表3 與SOVALDI併用於治療12歲（含）以上或體重至少35公斤之兒童患者時的Ribavirin建議劑量

體重（公斤）	Ribavirin的每日劑量[a]
低於47	15毫克/公斤/日
47-49	600毫克/日
50-65	800毫克/日
66-80	1000毫克/日
超過80	1200毫克/日

a. Ribavirin的每日劑量係以體重為依據，並應分成兩劑與食物併服。

2.4 劑量調整

不建議降低SOVALDI的劑量。

如果患者發生可能與peginterferon alfa及/或ribavirin相關的嚴重不良反應，在適當的情況下，應降低peginterferon alfa及/或ribavirin的劑量或停藥，直到不良反應消退或嚴重程度降低。關於如何降低peginterferon alfa及/或ribavirin之劑量及/或停藥的資訊，請參見peginterferon alfa與ribavirin的仿單說明。

2.5 停藥

與SOVALDI併用的其他藥物若永久停用，SOVALDI也應一併停用。

2.6 嚴重腎功能受損與末期腎病

對重度腎功能不全（估計腎絲球過濾率[eGFR]低於30毫升/分鐘/1.73米^2）或併有末期腎病（ESRD）的患者，由於主要代謝物的暴露量較高（高達20倍）未知其安全性，因此無法提供任何劑量建議*【參見特殊族群之使用（8.6）與臨床藥理學（12.3）】*。

3 劑型與含量規格

SOVALDI為黃色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「7977」字樣。每顆錠劑含有400毫克sofosbuvir。

4 禁忌

將SOVALDI與ribavirin併用或與peginterferon alfa/ribavirin併用時，這些藥物的使用禁忌也適用於複合療法。請參見peginterferon alfa與ribavirin之仿單中的禁忌說明。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染HCV與HBV之患者發生B型肝炎病毒再活化的風險

在合併感染HCV/HBV且正在接受或已完成HCV直接作用性抗病毒劑治療但未接受HBV抗病毒劑治療的患者中，曾有發生B型肝炎病毒（HBV）再活化的報告。有些病例進而引發猛爆性肝炎、肝臟衰竭及死亡。在HBsAg陽性的患者中曾有這類病例報告，在血清學證據顯示曾經發生HBV感染但已復原（亦即HBsAg陰性且HBc抗體陽性）的患者中也曾有這類病例報告。在接受某些免疫抑制劑或化學治療劑治療的患者中，也曾有發生HBV再活化的報告；在這些患者中，因使用HCV直接作用性抗病毒劑治療而發生HBV再活化的風險可能會升高。

HBV再活化的特徵為HBV複製作用的表現突然加劇，亦即血清HBV DNA含量快速升高。在曾經發生HBV感染但已復原的患者中，可能會發生HBsAg再現。HBV複製作用再活化可能會伴隨發生肝炎（即轉胺酶濃度升高），在嚴重的病例中並可能會發生膽紅素濃度升高、肝臟衰竭及死亡。

所有患者在開始使用SOVALDI進行HCV治療之前都應先檢測HBsAg及HBc抗體，藉以評估是否有證據顯示目前或先前曾發生HBV感染。對血清學證據顯示發生HBV感染的患者，在使用SOVALDI進行HCV治療期間與治療後追蹤期間應監測是否出現肝炎爆發或HBV再活化的臨床徵兆與實驗室徵兆。應視臨床需要針對HBV感染進行適當的病患管理。

5.2 與Amiodarone併用時的嚴重症狀性心搏徐緩

在上市之後，將amiodarone與含sofosbuvir療法合併投予時，曾有發生症狀性心搏徐緩或必須裝置心律調節器的病例報告。曾有一位使用amiodarone合併含有sofosbuvir成分之療法（HARVONI [ledipasvir/sofosbuvir]）治療的患者發生致命的心跳停止反應。心搏徐緩的現象通常都是在數小時或數天之內發生，但也曾觀察到在開始進行HCV治療達2週後才發生的病例。對同時使用β阻斷劑的患者，或併有基礎心臟共病症及/或晚期肝病的患者，合併投予amiodarone可能會升高發生症狀性心搏徐緩的風險。心搏徐緩的現象通常在停止HCV治療之後便會消退。目前並不確知此影響的發生機制。

不建議將amiodarone與SOVALDI合併投予。對正在使用amiodarone且無任何其他可替代之有效治療選擇的患者，當準備合併投予SOVALDI時：

- 應告知患者發生嚴重症狀性心搏徐緩的風險
- 建議在合併投藥的最初48小時應住院進行心臟監測，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。

對正在使用SOVALDI治療，且因無任何其他可替代之有效治療選擇而必須開始使用amiodarone治療的患者，應進行如上所述的心臟監測。

由於amiodarone的半衰期很長，因此，對開始使用SOVALDI治療前才剛停用amiodarone的患者，也應進行如上所述的心臟監視。

出現心搏徐緩之徵兆或症狀的患者應立即就醫評估。其症狀可能包括幾乎暈倒或暈倒、暈眩或頭昏眼花、不適、虛弱、極度疲倦、呼吸短促、胸痛、意識混亂或記憶問題*【參見不良反應（6.2）、藥物交互作用（7.1）】*。

5.3 因與強效的P-gp誘導劑併用而使治療效果降低的風險

屬於腸內P-gp誘導劑的藥物（如rifampin、聖約翰草）可能會使sofosbuvir的血中濃度明顯降低，導致SOVALDI的治療效果減弱。不建議將rifampin及聖約翰草與SOVALDI併用*【參見藥物交互作用（7.1）】*。

5.4 複合療法的相關風險

由於使用SOVALDI治療HCV感染症時必須併用其他的抗病毒藥物，因此應參閱這些與SOVALDI併用之藥物的仿單說明。與這些藥物相關的警語及注意事項也適用於將這些藥物與SOVALDI併用的複合療法。

6 不良反應

下列嚴重不良反應在下文及本仿單的其他段落中有詳細的說明：

與Amiodarone併用時的嚴重症狀性心搏徐緩*【參見警語及注意事項（5.2）】*。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

將SOVALDI與ribavirin或peginterferon alfa/ribavirin合併投予時，請參見各產品之仿單中關於其相關不良反應的說明。

成人受試者中的不良反應

SOVALDI之安全性評估的依據為第3期臨床試驗（包括對照性試驗與非對照性試驗）的整合資料，其中有：

- 650位受試者接受SOVALDI+ribavirin（RBV）複合療法治療12週，
- 98位受試者接受SOVALDI+ribavirin複合療法治療16週，
- 250位受試者接受SOVALDI+ribavirin複合療法治療24週，
- 327位受試者接受SOVALDI+peginterferon（Peg-IFN）alfa+ribavirin複合療法治療12週，
- 243位受試者接受peginterferon alfa+ribavirin治療24週，以及
- 71位受試者接受安慰劑（PBO）治療12週*【參見臨床研究（14）】*。

在接受安慰劑治療的受試者中，因發生不良事件而永久停止治療的受試者比例為4%，在接受SOVALDI+ribavirin治療12週的受試者中為1%，在接受SOVALDI+ribavirin治療24週的受試者中為低於1%，在接受peginterferon alfa+ribavirin治療24週的受試者中為11%，在接受SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin治療12週的受試者中為2%。

在上述第3期臨床試驗中之發生率至少為15%的不良事件如表3所示。並列製表只是為了簡化呈現方式；不可直接進行跨試驗比較，因為各項試驗的設計並不相同。

在SOVALDI+ribavirin複合療法中，最常見的不良事件（至少20%）為疲倦與頭痛。在SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin複合療法中，最常見的不良事件（至少20%）為疲倦、頭痛、噁心、失眠及貧血。

表4 在任一治療組中有≥15%之HCV患者通報的不良事件（所有等級且不論因果關係）

	不含干擾素的療法			含干擾素的療法	
	PBO 12週	SOVALDI +RBV[a] 12週	SOVALDI +RBV[a] 24週	Peg-IFN alfa +RBV[b] 24週	SOVALDI +Peg-IFN alfa +RBV[a] 12週
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
疲倦	24%	38%	30%	55%	59%
頭痛	20%	24%	30%	44%	36%
噁心	18%	22%	13%	29%	34%
失眠	4%	15%	16%	29%	25%
搔癢	8%	11%	27%	17%	17%
貧血	0%	10%	6%	12%	21%
虛弱	3%	6%	21%	3%	5%
皮疹	8%	8%	9%	18%	18%
食慾降低	10%	6%	6%	18%	18%
發冷	1%	2%	2%	18%	17%
類流感症狀紙	3%	3%	6%	18%	16%
發燒	0%	4%	4%	14%	18%
腹瀉	6%	9%	12%	17%	12%
嗜中性白血球減少症	0%	<1%	<1%	12%	17%
肌痛	0%	6%	9%	16%	14%
易怒	1%	10%	10%	16%	13%

a. 受試者係接受劑量依體重而定之ribavirin的治療（體重<75公斤者，劑量為每日1000毫克，體重≥75公斤者，劑量為每日1200毫克）。
b. 不論體重為何，受試者均接受每日800毫克之ribavirin的治療。

在含有SOVALDI的療法中，除了貧血與嗜中性白血球減少症之外，表4所列之事件的嚴重程度大部份都屬於第1級。

臨床試驗中較不常見的不良反應（低於1%）：以下為在任一試驗之SOVALDI複合療法組中的發生率低於1%的不良反應。這些事件乃是因其嚴重性或可能存有因果關係的評估結果而被納為不良反應。

血液學影響：全血球減少症（尤其是同時接受pegylated interferon治療的受試者）。

精神疾患：重度憂鬱症（尤其是原先即有精神疾病病史的受試者），包括出現自殺意念與自殺。

實驗室檢驗異常：

特定的血液學參數變化如表5所示。並列製表只是為了簡化呈現方式；不可直接進行跨試驗比較，因為各項試驗的設計並不相同。

表5 通報特定血液學參數的受試者比例

血液學參數	不含干擾素的療法			含干擾素的療法	
	PBO 12週	SOVALDI +RBV[a] 12週	SOVALDI +RBV[a] 24週	Peg-IFN +RBV[b] 24週	SOVALDI +Peg-IFN+RBV[a] 12週
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
血紅素（g/dL）					
<10	0	8%	6%	14%	23%
<8.5	0	1%	<1%	2%	2%
嗜中性白血球（x10^9/L）					
≥0.5 - <0.75	1%	<1%	0	12%	15%
<0.5	0	<1%	0	2%	5%
血小板（x10^9/L）					
≥25 - <50	3%	<1%	1%	7%	<1%
<25	0	0	0	0	0

a. 受試者係接受以體重為劑量依據之ribavirin的治療（體重<75公斤者，劑量為每日1000毫克，體重≥75公斤者，劑量為每日1200毫克）。
b. 不論體重為何，受試者均接受每日800毫克之ribavirin的治療。

膽紅素升高

在SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin 12週治療組中，並無任何受試者出現總膽紅素升高超過2.5倍ULN的現象，在peginterferon alfa+ribavirin 24週治療組、SOVALDI+ribavirin 12週治療組及SOVALDI+ribavirin 24週治療組中則分別有1%、3%及3%的受試者出現這種現象。膽紅素濃度會在最初1至2週治療期間達到尖峰，隨後便會降低，並於治療後第4週回復至基礎值。這些膽紅素升高的病例並未伴隨出現轉胺酶升高的現象。

肌酸激酶升高

在FISSION與NEUTRINO試驗中曾針對肌酸激酶進行評估。在peginterferon alfa+ribavirin 24週治療組、SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin 12週治療組及SOVALDI+ribavirin 12週治療組中分別有低於1%、1%及2%的受試者出現單獨、無症狀的肌酸激酶升高達到或超過10倍ULN的現象。

脂肪酶升高

在SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin 12週治療組、SOVALDI+ribavirin 12週治療組、SOVALDI+ribavirin 24週治療組及peginterferon alfa+ribavirin 24週治療組中分別有低於1%、2%、2%及2%的受試者出現單獨、無症狀的脂肪酶升高超過3倍ULN的現象。

合併感染HCV/HIV-1的患者

曾針對223位合併感染HCV/HIV-1的受試者評估SOVALDI與ribavirin併用的結果*【參見臨床研究（14.4）】*。在合併感染HCV/HIV-1之受試者中的安全性概況和在單獨感染HCV之受試者中所見者大致相同。有30/32位（94%）接受atazanavir做為抗反轉錄病毒療法之一部份的受試者出現總膽紅素升高（第3或4級）的現象。並無任何受試者同時出現轉胺酶升高的現象。在未使用atazanavir的受試者中，有2位（1.5%）受試者出現第3或4級的總膽紅素升高現象，和在第3期試驗中單獨感染HCV並接受SOVALDI+ribavirin治療之受試者中所觀察到的發生率相當。

12歲（含）以上之兒童受試者中的不良反應

SOVALDI在12歲（含）以上之兒童受試者中的安全性評估乃是以50位在第2期開放性臨床試驗中使用SOVALDI加ribavirin治療12週（基因型2患者）或24週（基因型3患者）之受試者的資料為基礎。所觀察到的不良反應和在針對成人使用SOVALDI加ribavirin治療之臨床研究中的觀察結果相符合*【參見臨床研究（14.5）】*。

6.2 上市後的使用經驗

在SOVALDI的核准後使用期間曾發現下列不良反應。由於上市後的反應乃是由不特定大小之族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

心臟疾患

在已使用amiodarone並開始使用含sofosbuvir之療法治療的患者中，曾有發生嚴重症狀性心搏徐緩的報告*【參見警語及注意事項（5.2）、藥物交互作用（7.1）】*。

7 藥物交互作用

7.1 潛在顯著的藥物交互作用

Sofosbuvir為藥物運輸蛋白P-gp及乳癌抗藥蛋白（BCRP）的受質，而主要的循環代謝物GS-331007則不是。屬於腸內P-gp誘導劑的藥物（如rifampin或聖約翰草）可能會降低sofosbuvir的血中濃度，導致SOVALDI的治療效果減弱，因此不建議與SOVALDI併用*【參見警語及注意事項（5.3）】*。

使用SOVALDI時之潛在藥物交互作用方面的資訊摘列於表6。此表並未完全列出所有的資料*【參見警語及注意事項（5.2, 5.3）與臨床藥理學（12.3）】*。

表6 潛在顯著的的藥物交互作用：依據藥物交互作用研究或預測結果，建議改變劑量或療法[a]

併用藥物類別：藥物名稱	對濃度的影響[b]	臨床意見
抗心律不整藥物： amiodarone	對amiodarone與sofosbuvir之濃度的影響不明	將amiodarone與含sofosbuvir的療法併用可能會導致嚴重症狀性心搏徐緩。目前並不確知此影響的發生機制。不建議將amiodarone與SOVALDI併用：如果必須併用，建議進行心臟監測*【參見警語及注意事項（5.1）、不良反應（6.2）】*。
抗癲癇藥物： Carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	將SOVALDI與carbamazepine、phenytoin、phenobarbital或oxcarbazepine併用預期會降低sofosbuvir的濃度，從而導致SOVALDI的治療效果減弱。不建議併用。
抗分支桿菌藥物： Rifabutin rifampin rifapentine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	將SOVALDI與rifabutin或rifapentine併用預期會降低sofosbuvir的濃度，從而導致SOVALDI的治療效果減弱。不建議併用。不建議將SOVALDI與rifampin（腸內P-gp誘導劑）併用*【參見警語及注意事項（5.3）】*。
草藥製劑： 聖約翰草（貫葉連翹）	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	不建議將SOVALDI與聖約翰草（腸內P-gp誘導劑）併用*【參見警語及注意事項（5.3）】*。
HIV蛋白酶抑制劑： tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	將SOVALDI與tipranavir/ritonavir併用預期會降低sofosbuvir的濃度，從而導致SOVALDI的治療效果減弱。不建議併用。

a. 此表並未完全列出所有的資料。
b. ↓=降低。

7.2 與SOVALDI併用不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

除了表6中所列的藥物之外，在臨床試驗中也曾評估過SOVALDI與下列藥物之間的交互作用，且不須調整任一藥物的劑量*【參見臨床藥理學（12.3）】*：cyclosporine、darunavir/ritonavir、efavirenz、emtricitabine、methadone、口服避孕藥、raltegravir、rilpivirine、tacrolimus或tenofovir disoproxil fumarate。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

將SOVALDI與ribavirin或peginterferon alfa併用的複合療法禁用於孕婦及女性伴侶已懷孕的男性患者。關於與ribavirin及peginterferon alfa相關於懷孕期間使用之風險方面的詳細資訊，請參見ribavirin及/或peginterferon alfa的仿單。

目前並無適當的人體試驗資料可據以確立SOVALDI是否會危及懷孕結果。在動物生殖研究中，在相較人類於建議人體劑量（RHD）下所達到之暴露量更高的暴露量下，並未發現任何與sofosbuvir有關的不良發育結果*【參見試驗資料】*。在大鼠和兔子的器官發生期間，sofosbuvir之主要循環代謝物（GS-331007）的全身暴露量約為人類於RHD劑量下所達到之暴露量的≥5倍（大鼠）與12倍（兔子）。在大鼠的出生前/後發育研究中，GS-331007的母體全身暴露量（AUC）為人類於RHD劑量下所達到之暴露量的≥6倍。

目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷及流產的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

試驗資料

動物試驗的資料

曾對懷孕的大鼠（最高達500毫克/公斤/日）和兔子（最高達300毫克/公斤/日）分別於懷孕第6至18天和懷孕第6至19天口服投予sofosbuvir，也曾對大鼠（口服劑量最高達500毫克/公斤/日）於懷孕第6天至哺乳/產後第20天投予sofosbuvir。在最高試驗劑量下，並未發現任何明顯的胚胎胎兒發育（大鼠和兔子）或出生前/後發育（大鼠）方面的影響。Sofosbuvir之主要循環代謝物（GS-331007）的全身暴露量（AUC）約為人類於RHD劑量下所達到之暴露量的≥5倍（大鼠）與12倍（兔子），且暴露量在懷孕期間分別會從約相當於人類在RHD劑量下所達到之暴露量的5倍升高至10倍（大鼠）以及從12倍升高到28倍（兔子）。

8.2 授乳

風險摘要

目前並不確知sofosbuvir或其代謝物是否會出現於人類的乳汁、影響人類的乳汁生成、或是對餵哺母乳的嬰幼兒造成影響。在授乳大鼠的乳汁中所觀察到的主要成分為sofosbuvir的主要循環代謝物（GS-331007），但對餵哺母乳的仔鼠並無影響*【參見試驗資料】*。

應將餵哺母乳對嬰幼兒發育及健康效益和母親對SOVALDI的臨床需要，以及SOVALDI或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰幼兒的任何可能不良影響放在一起考慮是否使用本品。

將SOVALDI與ribavirin併用時，ribavirin的授乳母親相關資訊也適用於此複合療法。請參見ribavirin仿單中關於授乳期間之使用的說明。

試驗資料

動物試驗的資料

在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下，在餵哺母乳的仔鼠中並未發現sofosbuvir對生長和出生後發育造成任何影響。Sofosbuvir之主要循環代謝物（GS-331007）的母體全身暴露量（AUC）約為人類於RHD劑量下所達到之暴露量的12倍，且在授乳第10天時，在餵哺母乳的仔鼠中所觀察到的暴露量約為母體暴露量的2%。在一項授乳研究中，於授乳第2天口服投予單劑sofosbuvir（20毫克/公斤）之後發現，sofosbuvir的代謝物（主要為GS-331007）會分泌進入授乳大鼠的乳汁中，且投藥1小時後所觀察到的乳汁濃度約為母體血中濃度的10%。

8.3 具生育能力的女性與男性

將SOVALDI與ribavirin併用或與peginterferon及ribavirin併用時，ribavirin與peginterferon的驗孕、避孕及生育力相關資訊也適用於這些複合療法。請參見ribavirin及/或peginterferon之仿單中的詳細說明。

8.4 兒童之使用

SOVALDI用於12歲（含）以上或體重至少35公斤且患有基因型2或3感染症之兒童患者的安全性、藥物動力學與療效已經確立。一項涵蓋50位12歲（含）以上之受試者（13位為基因型2患者；37位為基因型3患者）的開放性臨床試驗（研究1112）曾針對SOVALDI進行評估。安全性、藥物動力學與療效都和成人中的觀察結果相當*【參見用法用量（2.3）、不良反應（6.1）、臨床藥理學（12.3）及臨床研究（14.5）】*。

SOVALDI用於12歲（含）以上或體重至少35公斤且併有代償性肝硬化之兒童患者的安全性與療效也因下列患者的sofosbuvir與GS-331007暴露量相當而獲得佐證：1）未併有肝硬化的成人與青少年，以及2）未併有肝硬化的成人與併有代償性肝硬化的成人。因此，本品對併有代償性肝硬化之青少年患者的療效預期應和併有代償性肝硬化的成人相當。

SOVALDI用於12歲以下及體重低於35公斤且患有HCV基因型2或3感染症之兒童患者的安全性與療效尚未確立。SOVALDI用於患有HCV基因型1或4感染症之兒童患者的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

曾針對90位65歲（含）以上的受試者投予SOVALDI。在各治療組中，於65歲以上之受試者中所觀察到的療效反應率都和較年輕的受試者相當。對老年病患，並不須調整SOVALDI的劑量*【參見臨床藥理學（12.3）】*。

8.6 腎功能不全

對輕或中度腎功能不全的患者，並不須調整SOVALDI的劑量。SOVALDI用於重度腎功能不全（eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米^2）患者或須接受血液透析治療之ESRD患者的安全性與療效尚未確立。對重度腎功能不全或併有ESRD的患者，目前並無法提供任何劑量建議*【參見用法用量（2.6）及臨床藥理學（12.3）】*。亦請參見ribavirin與peginterferon alfa之仿單中關於CrCl低於50毫升/分鐘之患者的說明。

8.7 肝功能不全

對輕度、中度或重度肝功能不全（Child-Pugh A、B或C級）的患者，皆不須調整SOVALDI的劑量*【參見臨床藥理學（12.3）】*。SOVALDI用於併有失代償性肝硬化之患者的安全性與療效尚未確立。請參見peginterferon alfa之仿單中關於肝臟失代償患者之使用禁忌的說明。

8.8 等待肝臟移植的肝細胞癌患者

有一項開放性臨床試驗曾針對感染HCV的肝細胞癌成人患者在肝臟移植手術前進行SOVALDI的研究，這項試驗的目的為評估在移植手術前投予SOVALDI及ribavirin以預防移植手術後再度發生HCV感染的安全性與療效。這項試驗的主要終點指標為移植後病毒學療效反應（pTVR），其定義為移植手術完成12週後的HCV RNA低於定量下限（LLOQ）。感染HCV（不論基因型為何）且罹患符合米蘭標準（定義為單一肝細胞癌患者出現一顆直徑5公分（含）以下的腫瘤，或多重腫瘤患者出現不超過3顆直徑各為3公分（含）以下的腫瘤結節，且癌症無任何肝外表現，亦無腫瘤侵犯血管的跡象）之肝細胞癌（HCC）的受試者每天接受400毫克之SOVALDI加1000-1200毫克（依體重而定）之ribavirin的治療，持續24-48週，或直到進行肝臟移植的時間為止（以先達到者為準）。期中分析的對象共包含61位接受SOVALDI加ribavirin治療的受試者：其中有45位受試者為HCV基因型1感染患者：有44位受試者的基礎CPT分數低於7，且所有受試者的基礎未修正MELD分數皆未超過14。在這61位受試者中，有41位受試者是在使用SOVALDI加ribavirin治療達48週之後進行肝臟移植：有37位受試者在進行移植手術時達到HCV RNA低於LLOQ的效果。在這37位受試者中，達到移植後12週時間點的36位可評估受試者中的移植後病毒學療效反應（pTVR）率為64%（23/36）。對感染HCV的受試者在肝臟移植手術前使用SOVALDI及ribavirin治療的安全性概況，和在第3期臨床試驗中使用SOVALDI及ribavirin治療之受試者中的觀察結果大致相同。

8.9 肝臟移植後的患者

SOVALDI用於肝臟移植手術後之患者的安全性與療效尚未確立。

8.10 感染基因型5或6 HCV的患者

對感染基因型5或6 HCV的患者，現有的資料尚不足以做出給藥建議。

10 過量

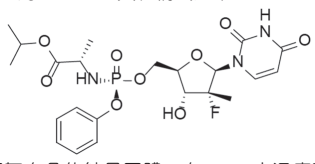
Sofosbuvir的最高驗證劑量為針對59位健康受試者所投予的單劑1200毫克（為建議劑量的3倍）sofosbuvir。在該項試驗中，在此劑量下並未發現任何不利影響，且不良事件的發生頻率與嚴重程度都和安慰劑及sofosbuvir 400毫克治療組相當。目前並不確知更高劑量的影響。

SOVALDI使用過量並無任何特定的解毒劑。如果使用過量，應監視患者是否出現毒性反應的跡象。SOVALDI使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監測生命徵象與觀察患者的臨床狀態。進行一次4小時血液透析可移除18%的投予劑量。

11 性狀說明

SOVALDI（sofosbuvir）為HCV NS5B聚合酶的核苷酸類似物抑制劑。

Sofosbuvir的IUPAC命名為(*S*)-Isopropyl 2-(((*S*)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate。其分子式為$C_{22}H_{29}FN_3O_9P$，分子量為529.45。其結構式如下：



Sofosbuvir為白色至灰白色的結晶固體，在37°C之溫度下及2-7.7的pH範圍內，其溶解度為≥2毫克/毫升，且極微溶於水。

SOVALDI錠劑係供口服使用。每顆錠劑含有400毫克sofosbuvir。本錠劑含有下列非活性成分：膠態二氧化矽（colloidal silicon dioxide）、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellosed sodium）、硬脂酸鎂（magnesium stearate）、甘露醇（mannitol）、以及微晶纖維素（microcrystalline cellulose）。本錠劑覆有膜衣，膜衣中含有下列非活性成分：聚乙二醇（polyethylene glycol）、聚乙烯醇（polyvinyl alcohol）、滑石粉（talc）、二氧化鈦（titanium dioxide）、以及黃色氧化鐵（yellow iron oxide）。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Sofosbuvir是一種可對抗C型肝炎病毒的直接作用性抗病毒劑*【參見微生物學（12.4）】*。

12.2 藥效學

心臟電生理學

在一項隨機分組、單次劑量、並以安慰劑及活性藥物（moxifloxacin 400毫克）進行對照的四階段交叉完整QT試驗中，曾針對59位健康受試者評估sofosbuvir 400與1200毫克（建議劑量的3倍）對QTc間期的影響。在相當於最高建議劑量之三倍的劑量下，SOVALDI並不會使QTc延長至任何具臨床關聯性的程度。

12.3 藥物動力學

吸收

曾針對健康成人受試者與患有慢性C型肝炎的受試者評估sofosbuvir及主要循環代謝物GS-331007的藥物動力學特性。口服投予SOVALDI之後，sofosbuvir會被吸收進入體內，且不論劑量為何都會於投藥後~0.5-2小時達到尖峰血中濃度。GS-331007的尖峰血中濃度則是出現於投藥後2至4小時。根據針對感染基因型1至6 HCV且合併投予ribavirin（併用或未併用pegylated interferon）之受試者所進行的族群藥物動力學分析，sofosbuvir（N=838）的穩定狀態AUC_{0-24}幾何平均值為969ng • hr/mL，GS-331007（N=1695）則為6790ng • hr/mL。相對於單獨投予sofosbuvir的健康受試者（N=272），感染HCV之受試者的sofosbuvir AUC_{0-24}會升高60%；GS-331007 AUC_{0-24}則會降低39%。在200毫克至1200毫克的劑量範圍內，sofosbuvir與GS-331007的AUCs大致會與劑量成正比。

食物的影響

相對於空腹狀態，隨標準高脂食物投予單劑SOVALDI並不會對sofosbuvir的C_{max}或AUC_{0-inf}造成明顯的影響。GS-331007的暴露量並不會因高脂食物而改變。因此，投予SOVALDI時，並不須考慮食物的因素。

分佈

Sofosbuvir與人類血漿蛋白的結合率約為61-65%，且在1微克/毫升至20微克/毫升的範圍內，此結合作用並不會受到藥物濃度的影響。GS-331007在人類血漿中的蛋白結合率極低。對健康受試者投予單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，^{14}C放射性的血液血漿比約為0.7。

代謝

Sofosbuvir會在肝臟進行廣泛的代謝，形成具藥理活性的核苷類似物三磷酸鹽GS-461203。其代謝活化途徑包括由人類組織蛋白酶A（CatA）或羧酸酯酶1（CES1）所催化的羧酸酯基團連續水解作用，以及組氨酸三聯體核苷酸結合蛋白1（HINT1）的胺基磷酸酯裂解作用，之後再透過嘧啶核苷酸生物合成途徑進行磷酸化作用。去磷酸化之後便會形成核苷代謝物GS-331007，此代謝物無法被有效地再磷酸化，在體外試驗中也不具抗HCV活性。

口服單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，sofosbuvir與GS-331007分別約佔藥物相關物質（sofosbuvir及其代謝物依分子量修正後之AUC的總和）之全身暴露量的4%與超過90%。

排除

口服單劑400毫克的[^{14}C]-sofosbuvir之後，平均總回收劑量大於92%，其中分別約有80%、14%與2.5%是自尿液、糞便與呼氣中回收而得。自尿液回收的sofosbuvir劑量大部分為GS-331007（78%），另有3.5%為sofosbuvir。這些資料顯示，腎臟廓清是GS-331

特殊族群

種族

針對感染HCV之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，種族對sofosbuvir與GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。

性別

就sofosbuvir與GS-331007而言，在男性和女性之間並未發現任何具臨床關聯性的藥物動力學差異。

兒童病患

曾針對50位12歲（含）以上、感染HCV基因型2或3、並接受SOVALDI之每日劑量（400毫克sofosbuvir）治療的兒童受試者評估sofosbuvir與GS-331007的藥物動力學。Sofosbuvir與GS-331007在12歲（含）以上之兒童受試者中的藥物動力學特性如表7所示。兒童受試者中的暴露量和成人中的觀察結果大致相當。

表7 SOVALDI在12歲（含）以上並感染HCV之兒童受試者中的藥物動力學特性[a]

幾何平均值	Sofosbuvir[b]	GS-331007[b]
AUC_{tau}（ng • hr/mL）	1060	7570
C_{max}（ng/mL）	472	572

a. 族群PK參數
b. Sofosbuvir N=28；GS-331007 N=50

Sofosbuvir在12歲以下之兒童病患中的藥物動力學表現目前尚未確立【*參見特殊族群之使用（8.4）*】。

老年病患

針對感染HCV之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，在分析的所涵蓋的年齡範圍內（19至75歲），年齡對sofosbuvir與GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響【*參見特殊族群之使用（8.5）*】。

腎功能不全患者

曾針對未感染HCV且併有輕度（eGFR為50至低於80毫升/分鐘/1.73米^{2}之間）、中度（eGFR為30至低於50毫升/分鐘/1.73米^{2}之間）、重度腎功能不全（eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米^2）的受試者以及必須接受血液透析治療的末期腎病（ESRD）患者投予單劑400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和腎功能正常（eGFR高於80毫升/分鐘/1.73米^2）的受試者相比較，輕度、中度與重度腎功能不全之受試者的sofosbuvir AUC_{0-inf}分別會高出61%、107%與171%，GS-331007 AUC_{0-inf}則分別會高出55%、88%與451%。在患有ESRD的受試者方面，和腎功能正常的受試者相比較，於進行血液透析的1小時前投予sofosbuvir時，sofosbuvir與GS-331007的AUC_{0-inf}分別會高出28%與1280%，於進行血液透析的1小時後投予sofosbuvir時，則分別會高出60%與2070%。進行一次4小時血液透析可移除約18%的投予劑量。對輕度或中度腎功能不全的患者，並不須調整劑量。SOVALDI用於重度腎功能不全或患有ESRD之患者的安全性與療效尚未確立。對重度腎功能不全或患有ESRD的患者，並無法提供任何劑量建議【*參見用法用量（2.6）與特殊族群之使用（8.6）*】。

肝功能不全患者

曾針對感染HCV且併有中度和重度肝功能不全（Child-Pugh B級與C級）的受試者連續7天投予400毫克的sofosbuvir，然後研究sofosbuvir的藥物動力學。和肝功能正常的受試者相比較，中度與重度肝功能不全之受試者的sofosbuvir AUC_{0-24}分別會高出126%與143%，GS-331007 AUC_{0-24}則分別會高出18%與9%。針對感染HCV之受試者所進行的族群藥物動力學分析顯示，肝硬化對sofosbuvir與GS-331007的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。對輕度、中度或重度肝功能不全的患者，並不建議調整SOVALDI的劑量【*參見特殊族群之使用（8.7）*】。

藥物交互作用評估

Sofosbuvir為藥物運輸蛋白P-gp及乳癌抗藥蛋白（BCRP）的受質，而GS-331007則不是。屬於腸內P-gp誘導劑的藥物（如rifampin或聖約翰草）可能會降低sofosbuvir的血中濃度，進而導致SOVALDI的治療效果減弱，因此不建議與SOVALDI併用【*參見警語及注意事項（5.3）及藥物交互作用（7.1）*】。
將SOVALDI與會抑制P-gp及/或BCRP的藥物合併投予可能會升高sofosbuvir的血中濃度，但不會升高GS-331007的血中濃度；因此，SOVALDI可與P-gp及/或BCRP的抑制劑併用。Sofosbuvir與GS-331007都不是P-gp與BCRP的抑制劑，因此一般並不認為他們會升高屬於這些運輸蛋白受質之藥物的暴露量。
Sofosbuvir的細胞內代謝活化途徑通常都是以低親和力及高效能的水解酶及核苷酸磷酸化途徑做為媒介，這些途徑不太可能會受到併用藥物的影響。
併用藥物對sofosbuvir與GS-331007之暴露量的影響如表8所示。Sofosbuvir對併用藥物之暴露量的影響如表9所示【*參見藥物交互作用（7.2）*】。

表8 藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Sofosbuvir與主要循環代謝物GS-331007之藥物動力學參數的變化[a]

併用藥物	併用藥物的劑量	Sofosbuvir的劑量	N	使用/未使用併用藥物時之Sofosbuvir與GS-331007 PK的平均比率（90% CI）無任何影響=1.00			
					C_{max}	AUC	C_{min}
Cyclosporine	單劑600毫克	單劑400毫克	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
Darunavir（boosted with ritonavir）	800/100毫克每日一次	單劑400毫克	18	sofosbuvir	1.45（1.10, 1.92）	1.34（1.12, 1.59）	NA
				GS-331007	0.97（0.90, 1.05）	1.24（1.18, 1.30）	NA
Efavirenz[c]	600毫克每日一次	單劑400毫克	16	sofosbuvir	0.81（0.60, 1.10）	0.94（0.76, 1.16）	NA
Emtricitabine[c]	200毫克每日一次						
Tenofovir disoproxil fumarate[c]	300毫克每日一次			GS-331007	0.77（0.70, 0.84）	0.84（0.76, 0.92）	NA
Methadone	30至130毫克每日一次	單劑400毫克	14	sofosbuvir	0.95[b]（0.68, 1.33）	1.30[b]（1.00, 1.69）	NA
				GS-331007	0.73[b]（0.65, 0.83）	1.04[b]（0.89, 1.22）	NA
Rilpivirine	25毫克每日一次	單劑400毫克	17	sofosbuvir	1.21（0.90, 1.62）	1.09（0.94, 1.27）	NA
				GS-331007	1.06（0.99, 1.14）	1.01（0.97, 1.04）	NA
Tacrolimus	單劑5毫克	單劑400毫克	16	sofosbuvir	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=無資料/不適用
a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者
b. 以歷史對照資料為基礎所進行的比較
c. 所投予的藥物為efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate固定劑量錠劑

與raltegravir併用時，sofosbuvir與GS-331007的藥物動力學參數並未受到任何影響。

表9 藥物交互作用：使用Sofosbuvir時，併用藥物之藥物動力學參數的變化[a]

併用藥物	併用藥物的劑量	Sofosbuvir的劑量	N	使用/未使用Sofosbuvir時之併用藥物PK的平均比率（90% CI）無任何影響=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Norelgestromin	Norgestimate 0.18/0.215/0.25毫克/ethinyl estradiol 0.025毫克每日一次	400毫克每日一次	15	1.07（0.94, 1.22）	1.06（0.92, 1.21）	1.07（0.89, 1.28）
Norgestrel				1.18（0.99, 1.41）	1.19（0.98, 1.45）	1.23（1.00, 1.51）
Ethinyl estradiol				1.15（0.97, 1.36）	1.09（0.94, 1.26）	0.99（0.80, 1.23）
Raltegravir	400毫克每日兩次	單劑400毫克	19	0.57（0.44, 0.75）	0.73（0.59, 0.91）	0.95（0.81, 1.12）
Tacrolimus	單劑5毫克	單劑400毫克	16	0.73（0.59, 0.90）	1.09（0.84, 1.40）	NA
Tenofovir disoproxil fumarate[b]	300毫克每日一次	單劑400毫克	16	1.25（1.08, 1.45）	0.98（0.91, 1.05）	0.99（0.91, 1.07）

NA=無資料/不適用
a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者
b. 所投予的藥物為efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate固定劑量錠劑

與sofosbuvir併用時，下列併用藥物的藥物動力學參數並未受到任何影響：cyclosporine、darunavir/ritonavir、efavirenz、emtricitabine、methadone或rilpivirine。

12.4 微生物學

作用機制

Sofosbuvir為HCV NS5B RNA依賴性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，此前驅藥會經由細胞內代謝作用形成具藥理活性的尿苷酸類似物三磷酸鹽（GS-461203），然後可透過NS5B聚合酶的作用嵌入HCV RNA，從而產生鏈終止的作用。一項生化分析顯示，GS-461203會抑制HCV基因型1b、2a、3a及4a之重組NS5B聚合酶的活性，其IC_{50}值為0.7到2.6微莫耳。GS-461203並非人類DNA及RNA聚合酶的抑制劑，也不是粒腺體RNA聚合酶的抑制劑。

抗病毒活性

HCV複製子分析的結果顯示，對基因型1a、1b、2a、3a及4a的完整長度複製子，以及帶有基因型2b、5a或6a之NS5B編碼的嵌合1b複製子，sofosbuvir的EC_{50}值為0.014至0.11微莫耳。對帶有臨床分離病毒株之NS5B基因序列編碼的嵌合複製子，sofosbuvir的中位EC_{50}值分別為基因型1a：0.062微莫耳（範圍：0.029-0.128微莫耳；N=67）；基因型1b：0.102微莫耳（範圍：0.045-0.170微莫耳；N=29）；基因型2：0.029微莫耳（範圍：0.014-0.081微莫耳；N=15）；以及基因型3a：0.081微莫耳（範圍：0.024-0.181微莫耳；N=106）。感染性病毒分析的結果顯示，sofosbuvir對基因型1a及2a的EC_{50}值分別為0.03與0.02微莫耳。含有40%人類血清對sofosbuvir的抗HCV活性並無任何影響。在sofosbuvir與interferon alpha或ribavirin併用的評估中，並未發現任何對降低複製子細胞中之HCV RNA含量的作用產生拮抗作用的現象。

抗藥性

細胞培養試驗

曾在多種基因型（包括1b、2a、2b、3a、4a、5a及6a）的細胞培養中篩選出對sofosbuvir之敏感性降低的HCV複製子。在所有的試驗複製子基因型中，對sofosbuvir之敏感性降低的現象都和主要的NS5B取代反應S282T有關。在基因型2a、5及6複製子中，M289L取代反應會與S282T取代反應同時出現。和對應的野生基因型相比較，8種基因型複製子的定點S282T取代突變會使病毒對sofosbuvir的敏感性降低2至18倍，並會使病毒複製能力降低89%到99%。在生化分析中，和各別的野生基因型相比較，帶有S282T取代反應之HCV基因型1b、2a、3a及4a的重組NS5B聚合酶對GS-461203的敏感性有降低的現象。

臨床試驗

在一項針對982位於第3期試驗中接受SOVALDI治療之受試者所進行的整合分析中，有224位受試者有透過次世代核苷酸定序法（分析截點為1%）所取得的基礎期後NS5B基因型資料。
在第3期試驗之GT3a感染患者的基礎期後樣本中，曾檢出於治療期間出現的取代反應L159F（n=6）與V321A（n=5）。帶有L159F或V321A取代反應的受試者分離病毒株對sofosbuvir的表現型敏感性並未出現任何可檢出的轉變現象。在第3期試驗的基礎期分離病毒株或治療失敗分離病毒株中皆未檢出與sofosbuvir相關的抗藥性取代反應S282T。不過，在第2期試驗P7977-0523[ELECTRON]中，以sofosbuvir單一療法治療12週之後，有一位於治療後第4週出現復發現象的基因型2b受試者被檢出S282T取代反應。這位受試者的分離病毒株對sofosbuvir的敏感性平均降低了13.5倍。依據分析截點為1%之次世代定序法的檢測結果，這位受試者在治療後第12週時並未再檢出S282T取代反應。
在針對等候肝臟移植之肝細胞癌患者使用sofosbuvir與ribavirin治療最長達48週的試驗中，有多位感染GT1a或GT2b HCV並發生病毒學治療失敗（病毒量突破或復發）的受試者出現L159F取代反應。此外，有多位感染GT1b HCV的受試者在治療前即帶有取代反應L159F及/或C316N，並伴隨出現sofosbuvir治療期間病毒量突破及移植手術後復發的現象。另有一位感染GT1a HCV並達到部份治療反應的受試者在治療期間透過次世代定序法檢出S282R與L320F取代反應。目前並不確知這些取代反應的臨床意義。

交叉抗藥性

帶有sofosbuvir相關抗藥性取代反應S282T的HCV複製子對NS5A抑制劑及ribavirin仍具有敏感性。帶有ribavirin相關取代反應T390I與F415Y的HCV複製子對sofosbuvir仍具有敏感性。Sofosbuvir可有效對抗對NS3/4A蛋白酶抑制劑、NS5B非核苷抑制劑及NS5A抑制劑具抗藥性的突變種HCV複製子。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性

與Ribavirin及/或Peginterferon alfa併用：請參見ribavirin及/或peginterferon alfa之仿單中關於致癌性與致突變性的說明。
Sofosbuvir在一系列的體外或活體分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體畸變分析、以及活體小鼠微核分析。曾以小鼠和大鼠進行為期2年的sofosbuvir致癌性研究。小鼠的最高投予劑量為200毫克/公斤/日（公鼠）與600毫克/公斤/日（母鼠），大鼠的最高投予劑量則為750毫克/公斤/日（公鼠與母鼠）。在最高試驗劑量下，小鼠和大鼠中的藥物相關腫瘤發生率皆無升高的現象，在這些劑量下，主要循環代謝物GS-331007的AUC暴露量分別約為人類於建議臨床劑量下所達到之暴露量的7倍（公小鼠）與30倍（母小鼠），以及13倍（公大鼠）與17倍（母大鼠）。

生育力損害

與Ribavirin及/或Peginterferon alfa併用：請參見ribavirin及/或peginterferon alfa之仿單中關於生育力損害的說明。
以大鼠進行評估的結果顯示，sofosbuvir對胚胎胎兒存活能力或生育力皆無任何影響。在最高試驗劑量下，主要循環代謝物GS-331007的AUC暴露量約為人類於建議臨床劑量下所達到之暴露量的8倍。

14 臨床研究

14.1 臨床試驗說明

有5項總共涵蓋1724位單獨感染HCV之基因型1至6慢性C型肝炎病毒感染症患者的第3期試驗、1項涵蓋223位合併感染HCV/HIV-1之基因型1、2或3 HCV感染症患者的第3期試驗、以及1項涵蓋50位12歲（含）以上且感染基因型2或3 HCV之兒童受試者的試驗曾評估過SOVALDI的安全性與療效，這些試驗摘列於表10【*參見臨床研究（14.2、14.3、14.4及14.5）*】。

表10 針對患有慢性HCV基因型1、2、3或4感染症之受試者使用SOVALDI合併Peginterferon Alfa及/或Ribavirin治療的試驗

試驗	受試族群	研究分組（接受治療的受試者人數）
NEUTRINO	未曾接受治療（TN）（GT1、4、5或6）	SOVALDI+Peg-IFN alfa+RBV 12週（327）
FISSION	TN（GT2或3）	SOVALDI+RBV 12週（256） Peg-IFN alfa+RBV 24週（243）
POSITRON	無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素的受試者（GT2或3）	SOVALDI+RBV 12週（207） Placebo 12週（71）
FUSION	先前曾使用干擾素但復發或無療效反應者（GT2或3）	SOVALDI+RBV 12週（103） SOVALDI+RBV 16週（98）
VALENCE	TN或先前曾使用干擾素但復發或無療效反應者（GT2或3）	GT2患者，SOVALDI+RBV 12週（73） GT3患者，SOVALDI+RBV 12週（11） GT3患者，SOVALDI+RBV 24週（250） 安慰劑12週（85）
PHOTON-1	• 合併感染HCV/HIV-1，TN（GT1） • 合併感染HCV/HIV-1，TN或先前曾使用干擾素但復發或無療效反應者（GT2或3）	GT1患者，SOVALDI+RBV 24週（114） 感染GT2或3的TN患者，SOVALDI+RBV 12週（68） 感染GT2或3且先前曾使用干擾素但復發或無療效反應者，SOVALDI+RBV 24週（41）
研究1112（開放性）	12歲（含）以上且感染GT2或GT3的兒童受試者	GT2患者，SOVALDI+RBV 12週（13） GT3患者，SOVALDI+RBV 24週（37）

成人試驗中的受試者都未併有肝硬化或併有代償性肝硬化。SOVALDI的投予劑量為400毫克每日一次。與SOVALDI併用時，成人受試者的ribavirin（RBV）的劑量為依據體重每天投予1000-1200毫克（分成兩劑），peginterferon alfa 2a（如果適用）的劑量則為每週180微克。各項試驗的療程都是固定的，不因受試者的HCV RNA濃度而改變（非反應引導式治療）。臨床試驗期間都是採用COBAS TaqMan HCV試驗（第2.0版）（配合使用High Pure System檢驗套組）來檢測血中HCV RNA含量值。此分析法的定量下限（LLOQ）為每毫升25IU。主要終點指標為持續性病毒學療效反應（SVR12），其定義為治療結束12週後的HCV RNA低於LLOQ。

14.2 針對感染基因型1或4 HCV之受試者所進行的臨床試驗

未曾接受治療的成人患者－NEUTRINO（研究110）

NEUTRINO是一項開放性單臂試驗，旨在針對感染基因型1、4、5或6 HCV且未曾接受治療的受試者評估使用SOVALDI合併peginterferon alfa 2a與ribavirin治療12週的結果，並和預設的歷史對照資料進行比較。
接受治療之受試者（N=327）的中位年齡為54歲（範圍：19至70歲）；有64%的受試者為男性；79%為白人，17%為黑人；14%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為29公斤/米^2（範圍：18至56公斤/米^2）；有78%之受試者的基礎HCV RNA含量高於6 log_{10} IU/mL；17%患有肝硬化；89%感染HCV基因型1；9%感染HCV基因型4，並有2%感染HCV基因型5或6。感染基因型1或4 HCV並使用SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin治療之受試者中的SVR12反應率如表11所示。在感染基因型5或6 HCV並使用SOVALDI+peginterferon alfa+ribavirin治療12週的受試者方面，現有的資料並不足以做出給藥建議；因此，這些結果並未列於表11【*參見特殊族群之使用（8.9）*】。

表11 研究NEUTRINO中，未曾接受治療基因型1或4 HCV受試者的SVR12反應率

	SOVALDI+Peg-IFN alfa+RBV 12週
	N=320
整體SVR反應率	90%（289/320）
基因型1[a]	90%（262/292）
基因型1a	92%（206/225）
基因型1b	83%（55/66）
基因型4	96%（27/28）
未達到SVR之受試者的治療結果	
治療中病毒學治療失敗	0/320
復發[b]	9%（28/319）
其他[c]	1%（3/320）

a. 有1位受試者患有基因型1a/1b混合感染。
b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到HCV RNA＜LLOQ之效果的受試者人數。
c. 其他包括未達到SVR也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者（如無法追蹤）。

特定子群的SVR12反應率如表12所示。

表12 NEUTRINO之特定子群中基因型1或4 HCV受試者的SVR12反應率

	SOVALDI+Peg-IFN alfa+RBV 12週
肝硬化	
無	93%（247/267）
有	79%（42/53）
種族	
黑人	87%（47/54）
非黑人	91%（242/266）
多重基礎因素	
基因型1、Metavir F3/F4纖維變性、IL28B非C/C、HCV RNA＞800,000 IU/mL	71%（37/52）

在治療前帶有IL28B C/C基因的基因型1或4 HCV受試者中，SVR反應率為99%（89/90），在治療前帶有IL28B非C/C基因的基因型1或4 HCV受試者中則為87%（200/230）。
先前曾使用pegylated interferon加ribavirin療法治療失敗之患者的療效反應率估計會和在併有多重基礎因素（傳統上會導致以干擾素為主之療法的治療反應降低）的NEUTRINO試驗受試者中所觀察到的療效反應率相近（表12）。在NEUTRINO試驗中，帶有IL28B非C/C基因、HCV RNA＞800,000IU/mL且有Metavir F3/F4纖維變性現象之基因型1受試者中的SVR反應率為71%（37/52）。

14.3 針對患有基因型2或3 CHC之受試者所進行的臨床試驗

未曾接受治療的成人患者－FISSION（研究1231）

FISSION是一項隨機分組、開放性、活性藥物對照試驗，旨在針對感染基因型2和3 HCV且未曾接受治療的受試者比較使用SOVALDI與ribavirin治療12週及使用peginterferon alfa 2a與ribavirin治療24週的結果。SOVALDI+ribavirin組與peginterferon alfa 2a+ribavirin組中所使用的ribavirin劑量分別為依據體重每天投予1000-1200毫克，以及不考慮體重每天投予800毫克。受試者依1:1的比例隨機分組，並依肝硬化狀態（有vs.無）、HCV基因型（2 vs. 3）和基礎HCV RNA含量（＜6 log_{10} IU/mL vs. ≥6 log_{10} IU/mL）進行分層。收納進入試驗的感染基因型2或3 HCV之受試者的比率約為1:3。
接受治療之受試者（N=499）的中位年齡為50歲（範圍：19至77歲）；有66%的受試者為男性；87%為白人，3%為黑人；14%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為28公斤/米^2（範圍：17至52公斤/米^2）；有57%之受試者的基礎HCV RNA含量高於6 log_{10} IU/mL；20%患有肝硬化；72%感染HCV基因型3。肝硬化基因型2受試者之SOVALDI+ribavirin治療組與peginterferon alfa+ribavirin治療組的SVR12反應率如表13所示。基因型3受試者12週之SOVALDI+ribavirin治療組的SVR12反應率為次優之結果，因此沒有列在表13中。

表13 研究FISSION中，未曾接受治療基因型2受試者的SVR12反應率

	SOVALDI+RBV 12週	Peg-IFN alfa+RBV 24週
	N=73[a]	N=67[a]
整體SVR12反應率	95%（69/73）	78%（52/67）
未達到SVR12之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/73	4%（3/67）
復發[c]	5%（4/73）	15%（9/62）
其他[d]	0/73	4%（3/67）

a. 包括3位感染重組基因型2/1 HCV的受試者。
b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到HCV RNA＜LLOQ之效果的受試者人數。
c. 其他包括未達到SVR也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者（如無法追蹤）。

治療前併有肝硬化之受試者的療效反應率依基因型分列於表14。

表14 研究FISSION中，患肝硬化基因型2受試者的SVR12反應率

	SOVALDI+RBV 12週	Peg-IFN alfa+RBV 24週
	N=73	N=67
Cirrhosis		
無	97%（59/61）	81%（44/54）
有	83%（10/12）	62%（8/13）

無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素的成人患者－POSITRON（研究107）

POSITRON是一項隨機分組、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在針對無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素的受試者評估使用SOVALDI與ribavirin（N=207）治療12週的結果，並和安慰劑（N=71）進行比較。受試者依3:1的比例隨機分組，並依肝硬化狀態（有vs.無）進行分層。
接受治療之受試者（N=278）的中位年齡為54歲（範圍：21至75歲）；有54%的受試者為男性；91%為白人，5%為黑人；11%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為28公斤/米^2（範圍：18至53公斤/米^2）；有70%之受試者的基礎HCV RNA含量高於6 log_{10} IU/mL；16%患有肝硬化；49%感染HCV基因型3。無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素之受試者的比例分別為9%、44%與47%。大部份受試者先前都未曾接受任何HCV治療（81%）。基因型2 HCV受試者之SOVALDI+ribavirin治療組與對照組的SVR12反應率如表15所示。基因型3受試者12週之SOVALDI+ribavirin治療組的SVR12反應率為次優之結果，因此沒有列在表15中。

表15 研究POSITRON中無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素的基因型2 HCV的SVR12反應率

	SOVALDI+RBV 12週	安慰劑 12週
	N=109	N=34
整體SVR反應率	93%（101/109）	0/34
未達到SVR之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/109	97%（33/34）
復發[a]	5%（5/107）	0/0
其他[b]	3%（3/109）	3%（1/34）

a. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到HCV RNA＜LLOQ之效果的受試者人數。
b. 其他包括未達到SVR也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者（如無法追蹤）。

基因型2子群分析的結果與肝硬化狀態及無法使用干擾素的類型分列於表16。

表16 POSITRON中，基因型2特定子群中的SVR12反應率

	SOVALDI+RBV 12週
	N=109
肝硬化	
無	92%（85/92）
有	94%（16/17）
無法使用干擾素的類型	
不適合使用	88%（36/41）
無法耐受	100%（9/9）
不願意使用	95%（56/59）

先前曾接受治療的成人患者－FUSION（研究108）

FUSION是一項隨機分組的雙盲試驗，旨在針對先前曾接受以干擾素為主之治療但未達到SVR的受試者（復發者及無反應者）評估使用SOVALDI與ribavirin治療12或16週的結果。受試者依1:1的比例隨機分組，並依肝硬化狀態（有vs.無）及HCV基因型（2 vs. 3）進行分層。
接受治療之受試者（N=201）的中位年齡為56歲（範圍：24至70歲）；有70%的受試者為男性；87%為白人，3%為黑人；9%為西班牙人或拉丁美洲人；平均身體質量指數為29公斤/米^2（範圍：19至44公斤/米^2）；有73%之受試者的基礎HCV RNA含量高於6 log_{10} IU/mL；34%患有肝硬化；63%感染HCV基因型3；75%為先前的復發者。基因型2 HCV受試者之12週SOVALDI+ribavirin治療組的SVR12反應率如表17所示。基因型2 HCV受試者之16週SOVALDI+ribavirin治療組的SVR 12反應率比上12週的治療沒有增加。基因型3 HCV受試者之SOVALDI+ribavirin 12週治療組與16週治療組的SVR 12為次優，因此並沒有列在表17。

表17 研究FUSION中，基因型2受試者先前曾接受以干擾素治療復發者及無反應者的SVR 12反應率

	SOVALDI+RBV 12週
	N=39[a]
整體SVR反應率	82%（32/39）
未達到SVR之受試者的治療結果	
治療中病毒學治療失敗	0/39
復發[b]	18%（7/39）
其他[c]	0/39

a. 包括6位感染重組基因型2/1 HCV的受試者。
b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到HCV RNA＜LLOQ之效果的受試者人數。
c. 其他包括未達到SVR也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者（如無法追蹤）。

子群基因型2 HCV與肝硬化狀態及HCV治療的反應列於表18。

表18 研究FUSION之特定子群基因型2 HCV受試者的SVR12反應率

	SOVALDI+RBV 12週
	N=39
肝硬化	
無	90%（26/29）
有	60%（6/10）
對先前之HCV治療的反應	
復發者/病毒量突破	86%（25/29）
無反應者	70%（7/10）

未曾接受治療與先前曾接受治療的成人患者－VALENCE（研究133）

VALENCE試驗的目的為針對未曾接受治療的受試者或先前曾接受以干擾素為主之治療但未達到SVR的受試者（包括併有代償性肝硬化的受試者）評估使用SOVALDI合併劑量依體重而定之ribavirin治療基因型2或3 HCV感染症的結果。原本的試驗設計為將受試者依4:1的比例隨機分配進入SOVALDI+ribavirin 12週治療組或安慰劑組。但基於不斷出現的數據，這項試驗便被解盲，然後所有感染基因型2 HCV的受試者都繼續進行原計劃的治療，亦即接受SOVALDI+ribavirin治療12週，而感染基因型3 HCV的受試者則延長至24週。在修改試驗設計時，有11位基因型3的受試者已完成12週的SOVALDI+ribavirin治療。
接受治療之受試者（N=419）的中位年齡為51歲（範圍：19至74歲）；有60%的受試者為男性；平均身體質量指數為26公斤/米^2（範圍：17至44公斤/米^2）；平均基礎HCV RNA含量為6.4 log_{10} IU/mL；有78%的受試者感染HCV基因型3；有58%的受試者先前曾接受治療，且其中有65%的受試者在先前的HCV治療中出現復發/病毒量突破的現象。
SOVALDI+ribavirin 12週治療組與24週治療組的SVR12反應率如表19所示。

表19 研究VALENCE[a]中，基因型2或3在先前未曾接授治療或在先前的Interferon治療中未達到SVR12的SVR12反應率

	基因型2 SOVALDI+RBV 12週	基因型3 SOVALDI+RBV 24週
	N=73	N=250
整體SVR反應率	93%（68/73）	84%（210/250）
未達到SVR之受試者的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0%（0/73）	＜1%（1/250）
復發[b]	7%（5/73）	14%（34/249）
未曾接受治療	3%（1/32）	5%（5/105）
曾經接受治療	10%（4/41）	20%（29/144）
其他[c]	0%（0/73）	2%（5/250）

a. 安慰劑組受試者（N=85）並未被納入未達到SVR12的受試者。
b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到HCV RNA＜LLOQ之效果的受試者人數。
c. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者（如無法追蹤）。

子群分析的結果依基因型與肝硬化狀態及先前的HCV治療經驗分列於表20。

表20 研究VALENCE之特定子群中的SVR12反應率，依基因型分列

	基因型2 SOVALDI+RBV 12週	基因型3 SOVALDI+RBV 24週
	N=73	N=250
未曾接受治療	97%（31/32）	93%（98/105）
未併有肝硬化	97%（29/30）	93%（86/92）
併有肝硬化	100%（2/2）	92%（12/13）
曾經接受治療	90%（37/41）	77%（112/145）
未併有肝硬化	91%（30/33）	85%（85/100）
併有肝硬化	88%（7/8）	60%（27/45）

14.4 針對合併感染HCV與HIV-1之成人受試者所進行的臨床試驗

有一項開放性的SOVALDI臨床試驗（Study PHOTON-1）曾針對患有基因型1、2或3 C型肝炎且合併感染HIV-1的成人受試者評估使用SOVALDI與ribavirin治療12或24週的安全性與療效。基因型2和3的受試者都包含未曾接受HCV治療或曾經接受HCV治療的受試者，而基因型1的受試者則皆為未曾接受治療的受試者。依據基因型及先前的治療史，受試者每天使用400毫克的SOVALDI和劑量依體重而定的ribavirin（體重＜75公斤的受試者：1000毫克，體重≥75公斤的受試者：1200毫克）治療12或24週。
受試者包括未接受抗反轉錄病毒藥物治療且CD4+細胞計數＞500cells/mm^{3}的受試者，以及達到病毒學HIV-1抑制效果且CD4+細胞計數＞200cells/mm^{3}的受試者。有210位受試者有治療後12週的療效相關資料（參見表21）。

表21 研究PHOTON-1[a]中，基因型1，2或3 HCV在先前未曾接受治療或曾接受治療中的SVR12反應率

	HCV基因型1	HCV基因型2	HCV基因型3
	SOVALDI+RBV 24週 TN（N=114）	SOVALDI+RBV 12週 TN（N=26）	SOVALDI+RBV 24週 TE（N=13）
整體反應率	76%（87/114）	88%（23/26）	92%（12/13）
未達到SVR12之受試者的治療結果			
治療中病毒學治療失敗	1%（1/114）	4%（1/26）	0/13
復發[b]	22%（25/113）	0/25	8%（1/13）
其他[c]	1%（1/114）	8%（2/26）	0/13

TN=未曾接受治療；TE=曾經接受治療
a. 患有基因型2 CHC並使用SOVALDI+RBV治療24週的受試者（N=15）與患有基因型3 CHC並使用SOVALDI+RBV治療12週的受試者（N=42）並未被納入此表。
b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到HCV RNA＜LLOQ之效果的受試者人數。
c. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者（如無法追蹤）。

在感染HCV基因型1的受試者中，感染基因型1a之受試者的SVR12反應率為82%（74/90），感染基因型1b之受試者的SVR反應率為54%（13/24），且治療失敗的病例大多為復發病例。在感染HCV基因型1的受試者中，治療前帶有IL28B C/C基因之受試者的SVR12反應率為80%（24/30），治療前帶有IL28B非C/C基因的受試者則為75%（62/83）。
在223位合併感染HIV-1的CHC患者中，CD4+細胞的比例在治療期間並未改變。在使用SOVALDI+ribavirin治療12或24週結束時，所觀察到的中位CD4+細胞計數降低幅度分別為85cells/mm^{3}與84cells/mm^3。有2位（0.9%）使用抗反轉錄病毒藥物治療的受試者在接受SOVALDI+ribavirin治療期間出現HIV-1反彈的現象。

14.5 針對兒童所進行的臨床試驗

一項第2期開放性臨床試驗曾針對50位感染HCV基因型2（N=13）或基因型3（N=37）的兒童受試者評估SOVALDI對12歲（含）以上並感染HCV之療效。在這項試驗中，感染HCV基因型2或3的兒童受試者分別使用SOVALDI和劑量依體重而定的ribavirin治療12或24週【*參見用法用量（2.3）*】。
在這50位接受治療的兒童受試者中，中位年齡為15歲（範圍：12至17歲）；有42%的受試者為女性；90%為白人，4%為黑人，並有2%為亞洲人；有4%為西班牙人/拉丁美洲人；平均體重為61公斤（範圍：30至101公斤）；有18%先前曾接受治療；有66%的基礎HCV RNA含量高於或等於800,000 IU/mL；有74%的兒童受試者帶有非CC IL28B基因（CT或TT）；且並無任何兒童受試者患有已知的肝硬化。大部份的兒童受試者（69%）都是因垂直傳染而發生感染。
感染基因型2之受試者中的SVR12反應率為100%（13/13），在感染基因型3的受試者中則為97%（36/37）。並無任何兒童受試者發生治療中病毒學治療失敗或復發。

15 包裝規格/貯存與操作

SOVALDI錠劑為黃色的膠囊形膜衣錠，每顆含有400毫克sofosbuvir，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「7977」字樣。每瓶裝有28顆錠劑（NDC 61958-1501-1）、1包