

夏奉寧膜衣錠

HARVONI® (ledipasvir/sofosbuvir)

衛部藥輸字第 026675 號
本藥項由醫師處方使用

1. 適應症與用途

適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、4、5 或 6 之感染病人【參見劑量與用法 (2.1) 及臨床研究 (13)】。適用於治療 12 歲 (含) 以上、且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的兒童慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1 2 感染病人。

2. 劑量與用法

2.1 建議劑量

HARVONI 的建議劑量為每日一次口服一顆錠劑 (90 毫克 ledipasvir 與 400 毫克 sofosbuvir)，可與食物併服或與食物併服【參見臨床藥理學 (11.3)】。
復發率併發治療前之宿主因素及病毒因素的影響，且在某些族群中會因療程而異【參見臨床研究 (13)】。

表 1 所示為針對不同病人族群使用 HARVONI 治療時的建議療法與療程。
對併發感染 HCV/HIV 的病人，請遵循表 1 的劑量建議【參見臨床研究 (13)】。關於併發之 HIV-1 抗病毒藥物的劑量建議，請參見藥物交互作用 (7.2)。

病人族群	病人族群	建議療法與療程
基因型 1	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)	HARVONI 12 週
	曾經接受治療**且未併有肝硬化	HARVONI 24 週
	曾經接受治療**且併有代償性肝硬化 (Child-Pugh A)	HARVONI 24 週
	未曾接受治療與曾經接受治療**，且併有失代償性肝硬化 (Child-Pugh B 或 C)	HARVONI + ribavirin 12 週
基因型 1 或 4	未曾接受治療與曾經接受治療**之肝硬化病人，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化 (Child-Pugh A)	HARVONI + ribavirin 12 週
基因型 2、4、5 或 6	未曾接受治療與曾經接受治療**，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化 (Child-Pugh A)	HARVONI 12 週

** 對未曾接受治療、未併有肝硬化、自治療前 HCV RNA 低於 6,000,000 IU/mL 的基因型 1 患者，可考慮接受治療 HARVONI 治療 8 週【參見臨床研究 (13.2)】。
** 曾經接受治療的病人，係指先前曾使用以 peginterferon alpha-ribavirin 為主要療法之基因型 1 或併發 HCV 蛋白質抑制劑治療失敗的病人。
** 曾經接受治療、併有肝硬化、且可併用 ribavirin 的基因型 1 病人，可以考慮使用 HARVONI+ribavirin 治療 12 週【參見臨床研究 (13.2)】。關於 ribavirin 的劑量建議，請參見註腳 8。
** 對併有失代償性肝硬化的病人，ribavirin 的起始劑量為 600 毫克，體重 < 75 公斤的病人可調整至 1000 毫克，體重 ≥ 75 公斤的病人可調整至 1200 毫克，並應分成兩次與食物併服。如果無法充分耐受起始劑量，則應視病情需要依血紅素濃度調整劑量。
** Ribavirin 每日劑量應以病人體重為依據 (體重 < 75 公斤者為 1000 毫克；≥ 75 公斤者為 1200 毫克)，並應分成兩次與食物併服。請參照 ribavirin 的仿單說明。
關於 ribavirin 之治療與劑量調整之進一步資訊，請參照 ribavirin 的仿單說明【參見劑量與用法 (2.1)】。
** 特殊族群之使用 (8.6) 及臨床研究 (13.6)。

12 歲至 18 歲以下、且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 慢性 C 型肝炎感染症兒童病人，HARVONI 的建議劑量為連續 12 週每日一次口服一顆錠劑 (90 毫克 ledipasvir 與 400 毫克 sofosbuvir)，可與食物併服或可與食物併服。
HARVONI 用於小於 12 歲之兒童病人或 12 歲 (含) 以上感染慢性 C 型肝炎其他基因型兒童病人的安全性及有效性尚未確立。
HARVONI 不適用於小於 12 歲之兒童病人。

2.2 腎功能不全

對任何程度腎功能不全的病人，包括接受透析治療之末期腎病 (ESRD) 病人，無須調整劑量【參見劑量與用法 (2.1)】。請依照表 1 的建議療法 HARVONI 與或併用 ribavirin 併用【參見不良反應 (6)、特殊族群之使用 (8.6) 與臨床研究 (13.6)】。請參照 ribavirin 錠劑仿單中對於肌酐清除率 (CrCl) 低於或等於 50 毫升/分鐘病人之 ribavirin 劑量調整建議。

3. 劑型與包裝規格

HARVONI 為橙色的菱形膜衣錠，一面刻有「GSJ」字樣，另一面刻有「7985」字樣。每顆錠劑含有 90 毫克 ledipasvir 與 400 毫克 sofosbuvir。

4. 禁忌

當 HARVONI 與 ribavirin 合併使用時，亦須遵照 ribavirin 之禁忌。請詳見 ribavirin 仿單上登載之相關禁忌資訊【參見臨床研究 (2.1)】。

5. 警語及注意事項

5.1 合併感染 HCV 與 HBV 之病人發生 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 直接作用性抗病毒藥劑治療但未接受 HBV 抗病毒藥劑治療的病人中，曾有發生 B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化活性的報告。有些病例並曾因而引起急性肝炎、肝臟衰竭及死亡。在 HBsAg 陽性的病人中曾有這類病例報告，在血清學證據顯示曾經接受 HBV 感染但已復原 (即前 HBsAg 陽性且 HBe 抗體陽性) 的病人中也有這類病例報告。在接受某些免疫抑制劑或化學療劑治療的病人中，也曾發生發生 HBV 再活化的報告。在這些病人中，因使用 HCV 直接作用性抗病毒藥劑治療而發生 HBV 再活化的風險會升高。

HBV 再活化的特徵為 HBV 複製率的表現突然加劇，即血清 HBV DNA 濃度快速升高。在曾經發生 HBV 感染但已復原的病人中，可能會發生 HBsAg 再陽。HBV 複製率再升高也可能伴隨發生肝炎 (即轉氨酶濃度升高)，在嚴重的病例中還可能會發生膽紅素濃度升高、肝臟衰竭及死亡。

所有病人在開始使用 HARVONI 進行 HCV 治療前都應先檢測 HBsAg 及 HBe 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 感染的病人，在使用 HARVONI 進行 HCV 治療期間及治療後這段期間應監測是否出現肝炎特徵或 HBV 再活化的臨床徵兆與實驗室數據。應諮詢專家針對 HBV 感染進行適當的病人管理。

5.2 與 Amiodarone 併用時的嚴重症狀性心悸風險

在開始使用 HARVONI 與 Amiodarone 合併治療時，當準備開始顯示發生心悸風險、致性心悸以及必須醫治心悸風險的警語報告。心悸風險的現象通常都是在數小時至數天之內發生，但也可能觀察到在開始使用 HCV 治療 2 週後才發生的病例。對同時使用 beta 阻斷劑的病人，或併有基礎心臟共病及/或服用利尿劑的病人，合併使用 amiodarone 可能會升高症狀性心悸的併發風險。心悸風險的現象通常在停止 HCV 治療之後便會消退。目前並不知如何影響的發生機轉。

不建議將 amiodarone 與 HARVONI 合併使用。對正在使用 amiodarone 且無任何其他可替代之有效治療選擇的病人，當準備合併使用 HARVONI 時：

- 應告知病人發生嚴重症狀性心悸風險的風險。
- 建議在合併治療的最初 48 小時應住院進行心臟監測，之後至少在最初 2 週治療期間每天至少回診治療或回院追蹤。
- 建議在合併治療時，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 治療的病人，應進行以上所述的監測。
- 由於 amiodarone 的半衰期很長，因此，對開始使用 HARVONI 治療前已服用 amiodarone 的病人，也應進行以上所述的監測。
- 出現心悸特徵之徵兆或症狀的病人應立即就醫評估。其症狀可能包括暈車暈倒或暈倒、暈眩或頭暈眼花、不適、虛弱、極度疲倦、呼吸短促、胸痛、意識障礙、或記憶力障礙【參見不良反應 (6.2)、藥物交互作用 (7.2)】。

5.3 與 P-gp 誘導劑併用而降低治療效果的風險

將 HARVONI 與 P-gp 誘導劑併用可能會使 ledipasvir 與 sofosbuvir 的血中濃度明顯降低，並可能導致 HARVONI 的治療效果減弱。因此，不建議將 HARVONI 與 P-gp 誘導劑 (如 rifampin、聖約翰草) 併用【參見藥物交互作用 (7.2)】。

5.4 與 ribavirin 併用時的風險

當 HARVONI 與 ribavirin 合併使用時，亦須參照 ribavirin 仿單上登載的警語與注意事項，特別是避免懷孕的警語。請詳見 ribavirin 仿單上登載之警語與注意事項【參見劑量與用法 (2.1)】。

5.5 不建議與相關產品併用

不建議將 HARVONI 與 rosuvastatin 併用【參見藥物交互作用 (7.2)】。

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悸風險【參見警語及注意事項 (5.2)】。

6.1 臨床試驗中的併發事件

在臨床試驗中併發事件差異極大，因此，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接與另一種藥物的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。

如果將 HARVONI 與 ribavirin 併用，請參閱 ribavirin 仿單中關於 ribavirin 相關不良反應的說明。

針對成人受試者所進行的臨床試驗

基因型 1
HARVONI 之安全性評估的依據為三項針對感染基因型 1 HCV 合併慢性肝炎 (併有或未併有肝硬化) 之受試者所進行之隨機、開放標籤第三期臨床試驗 (ION-3、ION-1 及 ION-2) 的整合資料，在這些試驗中分別有 215、539 及 326 位受試者接受 HARVONI (每日口服一次) 治療 8、12、及 24 週【參見臨床研究 (13)】。在接受 HARVONI 治療 8、12 及 24 週的受試者中，因發生不良事件而永久停止治療的受試者比例分別為 0%、低於 1% 及 1%。
在 HARVONI 治療 8、12 或 24 週的受試者中，最常見的不良事件 (至少 10% 為疲弱與失眠)【參見臨床研究 (13.6)】。

在臨床試驗中接受 HARVONI 治療 8、12 或 24 週的受試者中，發生率至少 5% 的不良反應 (按病人評估為有臨床關聯性的不良事件，所有等級) 如表 2 所列。表 2 所列之不良反應的嚴重程度大部分都屬於第一級，並僅表只為了簡化呈現方式，不可直接進行跨試驗比較，因為各項試驗的設計并不相同。

表 2 在接受 HARVONI 治療 8、12 或 24 週之受試者中的通報率 ≥ 5% 的不良反應 (所有等級)

	HARVONI 8 週	HARVONI 12 週	HARVONI 24 週
	N=215	N=539	N=326
疲弱	16%	13%	18%
頭痛	11%	14%	17%
頭暈	6%	7%	9%
失眠	4%	3%	6%
失眠	3%	5%	7%

基因型 2

HARVONI 用於基因型 2 病人的安全性評估乃是以研究 GS-US-337-1903 為依據。研究 1903 是一項在日本進行的隨機分組併用性研究，旨在針對患有慢性基因型 2 (2a 與 2b) HCV 感染症、併有或未併有代償性肝硬化、且未曾接受治療或曾經接受治療 (包括先前曾使用 interferon 或 pegylated-interferon 為基礎之療法治療失敗的) 病人之日本受試者評估使用 HARVONI 治療 12 週與使用 sofosbuvir+ribavirin 治療 12 週的療效與安全性。最高常見且至少 3 級、使超過 12 週 HARVONI 治療之受試者發生的治療相關不良事件為頭痛 (4.6%、6/131)、便秘 (3.1%、4/131) 及腹瀉 (2.3%、3/131)。

基因型 4、5 或 6

HARVONI 之安全性評估的依據也包含三項針對 118 位患有慢性 HCV 基因型 4、5 或 6 感染慢性代償性肝病 (併有或未併有肝硬化) 之受試者所進行之開放標籤試驗 (研究 1119、ION-4 及 ELCTRON-2) 的整合資料【參見臨床研究 (13.4)】。受試者都使用 HARVONI (每日口服一次) 治療 12 週。患有慢性 HCV 基因型 4、5 或 6 感染慢性代償性肝病之受試者中的安全性情況和在患有慢性 HCV 基因型 1 感染症慢性代償性肝病之受試者中的觀察結果大致相同。最高常見且至少 10% 之受試者發生的不良反應為虛弱 (18%)、頭痛 (14%) 與疲弱 (10%)。

併有肝硬化之受試者中的不良反應

HARVONI 併用或未併用 ribavirin 之安全性評估的依據為一項針對曾經接受治療且併有代償性肝硬化之基因型 1 受試者所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (SIRIUS 試驗)，並和安慰劑進行比較。受試者於隨機分組後分別使用 HARVONI (每日口服一次、未併用 ribavirin) 治療 24 週，或是先使用安慰劑治療 12 週，再使用 HARVONI (每日口服一次)+ribavirin 治療 12 週【參見臨床研究 (13.2)】。表 3 列出了在使用 HARVONI 治療 24 週或使用 HARVONI +ribavirin 治療 12 週之受試者中發生治療相關使用安慰劑治療 12 週之受試者發生 ≥ 5% 的不良反應 (定義如上)。表 3 所列之不良反應的嚴重程度大部分都屬於第一或第二級。

表 3 在曾經接受治療、併有肝硬化、並使用 HARVONI 治療 24 週或使用 HARVONI + Ribavirin 治療 12 週之受試者中的發生率較使用安慰劑治療 12 週之受試者高出至少 5% 的不良反應

	HARVONI 24 週 (N=78)	HARVONI+RBV 12 週 (N=76)	安慰劑 12 週 (N=77)
虛弱	31%	36%	23%
頭痛	29%	13%	16%
疲弱	18%	4%	1%
頭暈	6%	11%	1%
肌痛	9%	4%	0%
呼吸困難	3%	9%	1%
便秘	5%	7%	1%
腹瀉	5%	1%	0%

RBV = ribavirin

合併感染 HIV-1 之受試者中的不良反應

HARVONI 之安全性評估的依據為一項針對 335 位合併感染 HCV/HIV-1 且接受穩定抗反轉錄病毒藥物治療之基因型 1 或 4 受試者所進行的開放標籤試驗試驗 (研究 ION-4)【參見臨床研究 (13.5)】。最高常見且 HIV-1 之受試者中的安全性情況和在單純感染 HCV 之受試者中的觀察結果大致相同。最高常見且至少 10% 之受試者發生的不良反應為頭痛 (20% 與疲弱 (17%)。

接受肝臟移植且/或併有失代償性肝硬化之受試者中的不良反應

對接受肝臟移植且/或併有失代償性肝病病人使用 HARVONI 治療 24 週或接受肝臟移植後 2 個月後 336 位接受 HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週之受試者第 2 期開放標籤臨床試驗的整合資料。Child-Pugh-Turcotte (CPT) 評分分高低的病人都被排除於這些試驗之外【參見臨床研究 (13.6)】。

所觀察到的不良事件和肝臟移植前、或失代償性肝病的高風險結果或 HARVONI 及 ribavirin 的已知安全性情況相符合。
在接受 HARVONI 與 ribavirin 治療 12 週的受試者分別有 38% 及 13% 在治療期間出現血紅素下降至低於 10 g/dL 及 8.5 g/dL 的現象。使用 HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週的受試者有 11% 永久停用 ribavirin。

併有代償性肝病的肝臟移植病人：

在 174 位併有代償性肝病接受 HARVONI 合併 ribavirin 治療 12 週的肝臟移植病人中，有 2 位 (1%) 受試者因發生不良事件而永久停用 HARVONI。

併有失代償性肝病的受試者：

在 162 位併有失代償性肝病 (移植前或移植後) 並接受 HARVONI 合併 ribavirin 治療 12 週的受試者中，在治療期間或停止治療後 30 天內有 4 (4%) 受試者死亡，4 位受試者 (2%) 進行肝臟移植，另有 1 位 (<1%) 受試者進行肝臟移植並死亡。由於這些事件都是發生於肝病病態化 (包括肝衰竭及死亡) 之風險的短期肝病病人，因此不一定能確實評估藥物作用是引起這些結果原因。共有 4 位 (2%) 受試者因發生不良事件而永久停用 HARVONI。

重症腎功能不全 (包含透析治療) 病人之不良反應
在一段開放標籤試驗中 (試驗 0154)，感染 HCV 且併有失代償性肝病 (併有或未併有肝硬化) 及重症腎功能不全的成人接受 HARVONI 12 週 (N=18) 治療後，最常見之不良反應為疲弱 (17%)【參見臨床研究 (13.6)】。
在一段開放標籤臨床試驗中 (試驗 4063)，共 95 位感染 HCV 且併有失代償性肝病 (併有或未併有肝硬化) 及末期腎病 (須透析治療) 的成人接受 HARVONI 8 週 (n=45)、12 週 (n=31) 或 24 週 (n=19) 治療後，最常見之不良反應為失眠及頭痛 (發生率皆為總受試者的 4%)【參見臨床研究 (13.6)】。

12 歲至小於 18 歲之兒童病人之臨床試驗
HARVONI 用於 ≥ 12 歲之兒童病人的安全性評估乃是以一項收納 100 位使用 HARVONI 治療 12 週之病人的進行中第二期開放性臨床試驗 (GS-US-337-1116) 的資料為基礎。所觀察到的不良反應和在針對成人所進行之 HARVONI 臨床研究中的觀察結果相符合。
臨床試驗中較不常見的不良反应 (低於 5%)：
• 在任一試驗的接受 HARVONI 的受試者中，下列不良反應的發生率低於 5%。這些事件係因其嚴重性或評估結果顯示可能與治療有因果關係而未被評估在精心設計之試驗中。

精神科藥物：
在接受含有 sofosbuvir 之療法治療的受試者中，曾有發生嚴重症的報告 (尤其是原用抗精神病藥物病史的受試者)。在其他臨床試驗中，使用 sofosbuvir 與 ribavirin 或 pegylated interferon/ribavirin 治療的受試者有不到 1% 曾出現自殺意念與自殺行為。

實驗室檢驗異常

膽紅素升高：
在使用 HARVONI 治療 8、12 及 24 週的受試者中，分別有 3%、低於 1% 及 2% 出現膽紅素升高超過 1.5 倍 ULN 的現象。在 SIRIUS 試驗中，併有代償性肝硬化並使用安慰劑 + HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週及使用 HARVONI 治療 24 週的受試者分別有 3%、11% 及 3% 出現膽紅素升高超過 1.5 倍 ULN 的現象。

脂肪酶升高：
在使用 HARVONI 治療 8、12 及 24 週的受試者中，分別有低於 1%、2% 及 3% 出現輕微、無症狀的脂肪酶升高超過 3 倍 ULN 的現象。在 SIRIUS 試驗中，併有代償性肝硬化並使用安慰劑 + HARVONI 加 ribavirin 治療 12 週及使用 HARVONI 治療 24 週的受試者分別有 1%、3% 及 9% 出現輕微、無症狀的脂肪酶升高超過 3 倍 ULN 的現象。

肌酸酐濃度升高：
在 HARVONI 的第 3 期試驗 (ION-3、ION-1 與 ION-2) 中並未對血清肌酸酐濃度，在 ION-4 試驗中曾對血清肌酸酐濃度，在 ION-4 試驗中，使用 HARVONI 治療 12 週的受試者有 1% 出現輕微、無症狀的肌酸酐濃度升高超過 10 倍 ULN 的現象。先前在其他臨床試驗中，使用 sofosbuvir 合併抗病毒的 peginterferon/ribavirin 治療的受試者曾出現此類現象。

報告：

6.2 上市後的使用經驗

在 HARVONI 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同大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確確實估計其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

心臟疾患

在正在使用 amiodarone 並開始使用 HARVONI 治療的病人中，曾有發生嚴重症狀性心悸風險的報告【參見警語及注意事項 (5.2)、藥物交互作用 (7.2)】。

皮膚及皮下疾病

皮膚紅腫，有時出現水泡或疑似血管性水腫之皮下腫脹。
血管性水腫。

7. 藥物交互作用

7.1 潛在的藥物交互作用

由於 HARVONI 含有 ledipasvir 與 sofosbuvir 成分，因此，已確認與這些各別相關的交通作用在使用 HARVONI 時也可能會發生。
口服或注射 HARVONI 時，sofosbuvir 會快速被吸收進入體內，並經過廣泛的首道肝臟代謝。在臨床藥理學研究中，基於藥物動力學分析的目的，都曾針對 sofosbuvir 與非活性代謝物 GS-33107 進行監測。

Ledipasvir 為藥物運輸蛋白 P-gp 及乳糖抗藥蛋白 (BCRP) 的抑制劑，因此可能會升高合併使用的這些運輸蛋白之受質的體內吸收作用，因此，已確認與這些各別相關的交通作用在使用 HARVONI 時也可能會發生。
Ledipasvir 與 sofosbuvir 皆為藥物運輸蛋白 P-gp 及乳糖抗藥蛋白 (BCRP) 的作用受質，而 GS-33107 則不是。P-gp 誘導劑 (如 rifampin、聖約翰草) 可能降低 ledipasvir 與 sofosbuvir 的體內濃度，從而導致 HARVONI 的治療效果減弱，因此不建議將 P-gp 誘導劑與 HARVONI 併用【參見警語及注意事項 (5.3)】。

7.2 已確立及潛在影響的藥物交互作用
使用直接作用性抗病毒藥劑清除 HCV 感染可能會引發肝功能的變化，這可能會影響併用藥物的安全性和有效性。例如，在上市後的病例報告及已發表的流行病學研究中，就曾有感染病人因血糖控制改變而發生嚴重症狀性低血糖的報告。要控制這些病例的低血糖現象，必須停止、或調整併發糖尿病藥物劑量的劑量。
應繼續執行監測併發低血糖的風險。如：監測正在服用 warfarin 病人的國際標準化比值 (INR)，以確保併發病人的人血糖濃度，或治療血鈉狹窄的細胞色素 P450 受質 (如某些免疫抑制劑) 的藥物濃度，以確保採用的安全性和有效性。調整併用藥物的劑量可能是必要的。

已確立或可能與臨床意義的藥物交互作用如表 4 所列。在此論述的藥物交互作用乃是以針對 HARVONI 與 ribavirin 之整合資料 (ledipasvir 與 sofosbuvir) 所進行的研究為基礎，或是預期使用 HARVONI 時可能會發生的藥物交互作用【參見警語及注意事項 (5.1、5.2) 及臨床藥理學 (11.3)】。

表 4 潛在影響的藥物交互作用：依據藥物交互作用試驗或預測結果，建議可改變劑量或療法

併用藥物類別：藥物名稱	對濃度的影響	臨床意見
降酸劑藥物：	↓ ledipasvir	Ledipasvir 的溶解度會因 pH 值升高而降低。當胃腸中 pH 值的藥物預期會使 ledipasvir 的濃度降低。
制酸劑 (如氫氧化鋁和氫氧化鎂)		建議將制酸劑與 HARVONI 隔開 4 小時給藥。
H ₂ 接受體拮抗劑 (如 famotidine)		在 <i>n</i> 不超過相當於 famotidine 40 毫克或 <i>n</i> 兩次的劑量下，H ₂ 接受體拮抗劑可與 HARVONI 同時給予或隔開 12 小時給藥。
質子幫浦抑制劑 (如 omeprazole)		在空腔狀態下，相當於或低於 omeprazole 20 毫克之劑量的質子幫浦抑制劑可與 HARVONI 同時給予。
抗心律不整藥物：		
amiodarone、ledipasvir 及 sofosbuvir 之濃度的影響不明	對 amiodarone、ledipasvir 及 sofosbuvir 之濃度的影響不明	將 amiodarone 與 HARVONI 併用可能會導致嚴重的症狀性心悸風險。目前並不知如何影響的發生機轉。不建議將 amiodarone 與 HARVONI 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 (5.2)、不良反應 (6.2)】。
digoxin	↑ digoxin	將 HARVONI 與 digoxin 併用可能會升高 digoxin 的濃度。與 HARVONI 併用時，建議監測 digoxin 的治療濃度。
抗癲癇藥物：		
carbamazepine、phenytoin、phenobarbital	↓ ledipasvir、↓ sofosbuvir	將 HARVONI 與 carbamazepine、phenytoin 或 phenobarbital 併用可能會降低 ledipasvir 與 sofosbuvir 的濃度，從而導致 HARVONI 的治療效果減弱。不建議併用。
抗分支桿菌藥物：Rifabutin、rifampin、rifapentine	↓ ledipasvir、↓ sofosbuvir	不建議將 HARVONI 與 rifampin、rifabutin 或 rifapentine 併用【參見警語及注意事項 (5.3)】。
HIV 抗反轉錄病毒藥物：		
含有 tenofovir DF 但不含 HIV 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或 cobicistat 的療法	↑ tenofovir	對同時接受 HARVONI 與含有 tenofovir DF 但不含 HIV 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或 cobicistat 之療法治療的病人，應監測是否發生與 tenofovir 相關的不良反應。參見 VIREAD 或 TRUVADA 之仿單中關於腎功能監測的建議。
含有 tenofovir DF 及 HIV 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或 cobicistat 的療法	↑ tenofovir	在 HARVONI 與 HIV 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或 cobicistat 併用之情況下所出現之 tenofovir 濃度為高現象的安全性目前尚未確立。應考慮使用替代的 HCV 治療藥物或抗反轉錄病毒藥物，以避免 tenofovir 的暴露量升高。如果必須併用，應監測是否發生與 tenofovir 相關的不良反應。參見 VIREAD 或 TRUVADA 之仿單中關於腎功能監測的建議。
atazanavir/ritonavir 或 cobicistat +emtricitabine/tenofovir DF		
darunavir、ritonavir +emtricitabine/tenofovir DF		
lopinavir/ritonavir 或 cobicistat +emtricitabine/tenofovir DF		
elvitegravir、cobicistat、emtricitabine、tenofovir DF	↑ tenofovir	在 HARVONI 與 elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 加 tenofovir DF 複合治療之情況下所出現之 tenofovir 濃度為高現象的安全性目前尚未確立。不建議併用。
tipranavir/ritonavir	↓ ledipasvir、↓ sofosbuvir	將 HARVONI 與 tipranavir/ritonavir 併用可能會降低 ledipasvir 與 sofosbuvir 的濃度，從而導致 HARVONI 的治療效果減弱。不建議併用。
HIV 治療藥物：simeprevir	↑ ledipasvir、↑ simeprevir	將 simeprevir 與 ledipasvir 併用時，與 simeprevir 的濃度都會升高。不建議將 HARVONI 與 simeprevir 併用。
單環素類劑：(如黃素運轉)	↓ ledipasvir、↓ sofosbuvir	不建議將 HARVONI 與單環素類 (一種 P-gp 誘導劑) 併用【參見警語及注意事項 (5.3)】。
HMG-CoA 還原酶抑制劑：rosuvastatin	↑ rosuvastatin	將 HARVONI 與 rosuvastatin 併用可能會使 rosuvastatin 的濃度明顯升高，這會導致發生肌肉痛楚 (包括橫紋肌溶解症) 的風險升高。
atorvastatin	↑ atorvastatin	將 HARVONI 與 atorvastatin 併用可能會導致肌肉痛楚 (包括橫紋肌溶解症) 的風險升高。應密切監視與 HMG-CoA 還原酶抑制劑相關的的不良反應，例如肌肉痛楚和橫紋肌溶解症。

tenofovir DF = tenofovir disoproxil fumarate

此表並未完全列出所有的研究。

↓ = 降低，↑ = 升高。

• 以總數向上進行這些交互作用的研究。

7.3 與 HARVONI 不各別發生臨床意義之交互作用的藥物

根據以 HARVONI 之各別成分 (ledipasvir 或 sofosbuvir) 或 HARVONI 所進行的藥物交互作用研究，將 HARVONI 與下列藥物併用，並未發現任何顯著不會發生任何臨床意義的藥物交互作用【參見臨床藥理學 (11.3)】：abacavir、atazanavir/ritonavir、cyclosporine、darunavir/ritonavir、dolutegravir、efavirenz、elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide、emtricitabine、lamivudine、methadone、midazolam、口服避孕藥、pravastatin、raltegravir、rilpivirine、taclolimus、teicoplanin。關於 HARVONI 與特定 HIV 抗反轉錄病毒藥使用的建議，請參見表 4【參見藥物交互作用 (7.2)】。

8. 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

將 HARVONI 與 ribavirin 併用的合併療法禁用於孕婦及女性伴侶已懷孕的男性病人。請

