

Maviret[®]、Zepatier[®]及 Vosevi[®]藥品安全資訊風險溝通表

日期：108 年 9 月

藥品成分	Maviret [®] (glecaprevir and pibrentasvir)、Zepatier [®] (elbasvir and grazoprevir)、Vosevi [®] (sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir)
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品許可證 1 張 (Maviret [®])；含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品許可證 1 張 (Zepatier [®])；無 sofosbuvir、velpatasvir 及 voxilaprevir 複方成分藥品許可證。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
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。 Zepatier [®] ：適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。
藥理作用機轉	詳如附件
訊息緣由	2019/8/30 美國 FDA 發布使用 Mavyret [®] 、Zepatier [®] 或 Vosevi [®] 治療中度至重度肝功能損害的慢性 C 型肝炎病人，可能會導致肝功能或肝功能衰竭惡化之警訊。 網址： https://www.fda.gov/safety/medwatch-safety-alerts-human-medical-products/hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and-vosevi-drug-safety-communication-due-rare-occurrence 註：美國核准含 glecaprevir 與 pibrentasvir 複方成分藥品之商品名為 Mavyret [®] ；我國核准相同複方成分藥品之商品名為 Maviret [®] 。
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 美國 FDA 從不良事件通報系統(FAERS)資料庫與醫學文獻中接獲 63 例疑似使用 C 型肝炎藥品 Mavyret[®]、Zepatier[®]及 Vosevi[®]發生肝功能代償不全(liver decompensation)之不良反應案例，包含肝衰竭與死亡。該等案例多於開始用藥後 2 天至 16 週之間(中位數為 22 天)發生肝臟相關不良反應，最常通報為高膽紅素血症、黃疸、腹水及肝性腦病變。其中有 39 例於停藥後改善症狀或肝臟生化數值降低，而有 2 例於重新投藥後再次復發。 2. 於許多案例中，肝衰竭發生於具中、重度肝功能損害 (Child-Pugh B 或 C) 或具其他嚴重肝臟問題的症狀和病癥之病人，而此類病人不應該使用此類藥品。而於部分案例中，病人並無肝硬化或為代償性肝硬化伴有輕度肝功能損害 (Child-Pugh A)，但是有血小板數值下降或肝門靜脈(將血液從消化器官運送到肝臟的血管)壓力增加的情形。此外，部分案例原先已具有其他危險因子如肝細胞癌、酒精濫用或其他與嚴重肝臟相關疾病，皆可能會導致在使用這些 C 型肝炎藥品期間出現肝功能惡化或肝衰竭。 3. 美國 FDA 表示，Mavyret[®]、Zepatier[®]、Vosevi[®]皆含有 C 型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制劑，並未核准用於中至重度肝功能損傷的病人。多數病人於停藥後症狀緩解或肝功能獲得改善。

◎ **食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品許可證共 1 張 (Zepatier®)，其中文仿單「用法用量」、「禁忌症」、「特殊族群－肝功能不全」已刊載「禁用於中度或重度肝功能不全 (Child-Pugh B 或 C) 的患者」等相關資訊。
2. 次查，我國核准含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品許可證共 1 張 (Maviret®)，其中文仿單僅刊載「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)」，惟未將中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)列為禁忌症。
3. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. **含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品(Zepatier®)禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B 或 C)的患者；含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品 (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)。**
2. 醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血(variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥。
3. 務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。

◎ **病人應注意事項：**

1. 若您服藥期間出現以下任何症狀，例如：疲倦、虛弱、食慾下降、噁心、嘔吐、眼睛或皮膚呈現黃色或糞便顏色變淡，請立即尋求醫療協助。
2. 為確保用藥安全，每次就醫皆應告知處方醫師自身完整病史及用藥史，例如：酒精濫用病史、是否曾經罹患 B 型肝炎、肝癌或其他肝臟疾病等，以便醫師評估您的用藥。
3. 服藥期間若有任何疑問請諮詢專業醫療人員，並切勿於諮詢前自行停藥。

- ◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

附件 Maviret®及 Zepatier®藥品作用機轉

藥品 (成分)	藥理作用機轉
Maviret® (glecaprevir and pibrentasvir)	<p>Maviret®為 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
Zepatier® (elbasvir and grazoprevir)	<p>Zepatier®結合了兩種作用機制不同且抗藥性概況無重疊現象的直接作用性抗病毒劑，藉以針對 HCV 之病毒生命週期的多個步驟產生作用。</p> <p>Elbasvir 是一種 HCV NS5A 抑制劑，NS5A 乃是病毒 RNA 複製及病毒顆粒組裝所必需的蛋白質。Elbasvir 的作用機制已透過細胞培養試驗之抗病毒活性與抗藥性分析研究獲得確認。</p> <p>Grazoprevir 是一種 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑，此蛋白酶乃是帶有多蛋白基因編碼之 HCV 進行蛋白溶解性裂解(形成成熟形式的 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B 蛋白)所必需的酵素，也是病毒複製所必需的酵素。一項生化分析顯示，grazoprevir 會抑制基因重組 HCV 基因型第 1a、1b 及 4a 型之 NS3/4A 蛋白酶的蛋白溶解活性，其 IC₅₀ 值分別為 7 pM、4 pM 與 62 pM。</p>