

核准日期：2018年04月28日
修改日期：2018年11月16日
2020年05月21日
2020年07月13日

## 艾尔巴韦格拉瑞韦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警告：**HCV和HBV合并感染患者中的乙型肝炎病毒再激活风险

**开始本品治疗前，所有患者都应检查当前或既往感染乙型肝炎（HBV）的证据。正在接受或已完成HCV直接作用抗病毒药物治疗但未接受HBV抗病毒治疗的HBV/HCV合并感染患者中，已有HBV再激活的报告。一些病例导致暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。在HCV治疗和随访期间，对HCV/HBV合并感染患者进行肝炎急性发作或HBV再激活监测。根据临床症状对HBV感染进行适当的处理 *【注意事项】*。**

### 【商品名称】

通用名称：艾尔巴韦格拉瑞韦片
商品名称：择必达®（ZEPAT®）
英文名称：Eltasvir and Grazoprevir Tablets
汉语拼音：A/ertaswei Gelaiwei Pian

【成分】
本品为复方制剂，每片含艾尔巴韦50mg和格拉瑞韦100mg。

【性状】
本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色至浅黄色。

【适应症】
本品用于治疗成人慢性丙型肝炎（CHC）感染 *【用法用量】*、*【注意事项】*。

【规格】
每片含艾尔巴韦50mg和格拉瑞韦100mg。

【用法用量】
本品推荐剂量为口服每日1次，每次1片，空腹或与食物同服。
成人
治疗方案和疗程
根据患者丙型肝炎病毒（HCV）基因型，对HCV单一感染和HCV/HIV-1合并感染患者推荐本品治疗方案和疗程见下表1。

表1：择必达治疗序或不伴肝硬化的慢性丙型肝炎感染患者的推荐治疗方案和疗程	
治疗 <sup>a</sup>	用药时间
<b>初治或经治<sup>b</sup>复发者 – 基因1或4型</b>	
择必达	12周
<b>抗病毒治疗中失败的经治<sup>c</sup>患者 – 基因1或4型<sup>d</sup></b>	
高因1b型 <sup>e</sup>	12周
基因1a或4型	16周
择必达联合利巴韦林 <sup>g</sup>	16周

<sup>a</sup>与本品联合使用的药物的用法用量请参见该药品说明书。
<sup>b</sup>聚乙二醇干扰素α-利巴韦林治疗失败的基因1或4型患者，或聚乙二醇干扰素α-利巴韦林+sofosbuvir/velpatasvir治疗失败的基因1型患者。
<sup>c</sup>包括基因1a或1b以外的其他基因型患者。
<sup>d</sup>抗病毒治疗中失败的患者为无应答、部分应答、出现病毒学突破或复发，或对之前治疗不耐受的患者。
<sup>e</sup>在临床试验中，根据体重确定利巴韦林的给药剂量（≤66 kg=800 mg/日，66–80kg =1000 mg/日，81–105 kg=1200 mg/日，>105 kg =1400 mg/日），分两次与食物一起服用。有关利巴韦林给药剂量调整更多信息，请参利巴韦林药品说明书。
<sup>f</sup>重症肝功能损害（血清总胆红素≥1.0 mg/dL或eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）或晚期肝硬化（ESRD）患者应按接受不加利巴韦林的择必达治疗 *【参见用法用量】*、*【肾功能障碍】*。
<sup>g</sup>本品联合使用时，应适当降低择必达eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）或晚期肝硬化（ESRD）患者应按接受不加利巴韦林的择必达治疗 *【参见用法用量】*、*【肾功能障碍】*。

过敏药物

如果出现本品过敏，但平时服药时间不超过16小时，应指导患者尽快停药本品，下一剂药物按正常时间服用。如果平时服药时间超过16小时，则应指导患者不再补服漏服剂量，按正常服药计划服用下一剂药物。应告知患者不得服用双剂量本品。

**肾功能损害**

任何导致肾功能损害的患者（包括接受血液透析的患者），均无需调整本品的剂量。在基因1型或4型的重度肾功能损害（eGFR <30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）或ESRD（包括进行透析的患者）中，按照表中治疗持续时间给予本品，但不给予利巴韦林。

**肝功能损害**

轻度肝功能损害（Child-Pugh A）患者无需调整本品剂量。由于缺少本品于中度肝功能损害（Child-Pugh B）患者人群的临床安全性和疗效数据，且预期格拉瑞韦血浆浓度会升高，因此不建议用于此类患者。由于预期重度肝功能损害（Child-Pugh C）患者中格拉瑞韦血浆浓度会明显升高，本品禁用于此患者 *【参见【禁忌】】*。

尚未充分评估肝移植的患者是否接受本品治疗的安全性及疗效。如果本品与环孢素联合用药，格拉瑞韦血浆浓度会升高。禁止与环孢素联合使用 *【参见【禁忌】】*。

**HCV/HBV（乙肝病毒）合并感染**

尚未在HCV/HBV合并感染患者中观察本品的安全性和疗效。有关HBV药物的给药推荐 *【参见【药物相互作用】】*。

**【不良反应】**
如果出现本品不良反应，请参考利巴韦林的药品说明书，获得利巴韦林相关不良反应列表。

**安全性风险提示**

通过在大约2500例慢性丙型肝炎感染合并代偿性肝病（伴或不伴肝硬化）的受试者中开展的3项安慰剂对照试验和9项非对照I期和II期临床试验，评价了本品的安全性。

临床研究，最常报告的不良反​​应（大于10%）为疲乏和头痛。接受本品联合或不联合利巴韦林治疗的受试者中，不到1%受试者出现严重不良反应（腹痛、短暂性脑缺血事件和视力）。接受本品联合或不联合利巴韦林治疗的受试者中，不到1%受试者因不良反应而永久停止用药。代偿性肝硬化患者中严重不良反应或不良反​​应导致致命性发生与无肝硬化受试者相似。

在艾尔巴韦格拉瑞韦联合利巴韦林研究中，艾尔巴韦格拉瑞韦+利巴韦林联合治疗最常常见不良反应与利巴韦林已知安全性特征一致。

**不良反应监测表**

在接受本品不联合利巴韦林、持续12周治疗的患者中出现以下不良反应，见表2。按照系统器官分类和发生率频率列表示不良反应。发生率频率定义如下：非常常见（≥1/10），常见（≥1/100或<1/10），不常见（≥1/1,000或<1/100），罕见（≥1/10,000或<1/1,000）或非常罕见（<1/10,000）。

表2：本品用药期间发现的不良反应 <sup>a</sup>	
频率	不良反应
<i>常见和非常性疾</i> <b>病：</b>	
代偿和失尝性疾病：	
	食欲下降
<i>精神疾病：</i>	
	失眠、焦虑、抑郁
<i>神经系统疾病：</i>	
非常常见	头痛
常见	头晕
<i>胃肠道疾病：</i>	
常见	恶心、腹泻、便秘、上腹胀痛、腹痛、口干、呃吐
<i>皮肤和皮下组织疾病：</i>	
常见	瘙痒、脱发
<i>肌肉骨骼及结缔组织疾病：</i>	
常见	关节痛、肌痛
<i>全身性疾病和给药部位状况：</i>	
非常常见	疲乏
常见	乏力、易怒

<sup>a</sup>根据接受本品不联合利巴韦林、持续12周治疗的患者中的合并数据。

接受艾尔巴韦格拉瑞韦联合利巴韦林（或不联合利巴韦林）治疗的受试者出现的实验室异常

*总反​​应血​​清丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高*
在本品联合或不联合利巴韦林的临床试验中（不论治疗持续时间长短），<1%（13/1690）的受试者血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）从正常水平升高至正常值上限（ULN）的5倍以上，通常见于第8周治疗后或之后（平均发生时间为第10周，范围为6–12周）。治疗后ALT升高通常无症状。多数接受性ALT升高在本品继续治疗过程中或在治疗结束复发 *【参见【注意事项】】*。在格拉瑞韦血浆浓度较高的受试者中，ALT升高发生率增加 *【参见【药物相互作用】】*。在联合ALT升高者中，与有直接抗病毒药物治疗无关的肝硬化的风险增加。肝硬化的患者接受ALT升高的药物因素。

*血清胆红素升高*

在本品联合或不联合利巴韦林的临床试验中（不论治疗持续时间长短），在6%接受本品联合利巴韦林的受试者中观察到胆红素升高至ULN的2.5倍以上，仅接受本品治疗的受试者中这一比例<1%。这些胆红素升高以间接为主，通常见于利巴韦林联合给药中。胆红素升高通常不伴血清ALT的升高。

*血红蛋白下降*

在本品联合或不联合利巴韦林的临床试验中，接受本品治疗12周的受试者血红蛋白水平相对于基线值的平均变化为-0.3 g/dL，接受本品联合巴韦林治疗16周的受试者这一变化约为-2.2 g/dL。治疗最初几周，血红蛋白水平下降，治疗的后阶段保持低水平。随访期内恢复至基线水平。本品加利巴韦林治疗期间，仅有不到1%的受试者血红蛋白水平降至8.5 g/dL以下，仅接受本品治疗的受试者未见血红蛋白水平低于8.5 g/dL的情况。

艾尔巴韦格拉瑞韦用于HCV/HIV-1合并感染的受试者

在298例HCV/HIV-1合并感染的受试者中评估了艾尔巴韦格拉瑞韦和艾尔巴韦格拉瑞韦联合利巴韦林。HCV/HIV-1合并感染的受试者中不良反应的类型和严重程度与无HCV/HIV-1合并感染的受试者相似。接受本品治疗12周结束时，观察到CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数中的中位增加接近400个细胞/mm<sup>3</sup>。接受本品联合利巴韦林治疗16周结束时，观察到CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数中的中位增加接近为150个细胞/mm<sup>3</sup>。无免疫学发生获得性免疫缺陷综合征相关机会感染。

艾尔巴韦格拉瑞韦用于晚期慢性肾病患者

在225例合并晚期慢性肾衰（血清肌酐浓度≥终末期肾病，包括进行透析的患者）的基因1型慢性丙型肝炎感染合并代偿性肝病（伴或不伴肝硬化）的受试者中，评估了艾尔巴韦和格拉瑞韦相对于安慰剂的安全性（临床试验C-SURFER）。接受本品治疗12周的受试者发生率>5%的不良反​​应参见表3。多数不良反​​应的严重程度为轻度。接受本品或安慰剂的受试者发生严重不良反​​应的比例分别为0%或<1%，各治疗组中有0%和3%的受试者因不良反应永久停止治疗。

表3：C-SURFER试验中接受艾尔巴韦格拉瑞韦治疗的合并晚期慢性肾病的慢性丙型肝炎感染受试者中发生率≥5%的不良反​​应			
	艾尔巴韦格拉瑞韦 N=122	安慰剂 N=113	
	% (n)	% (n)	12周
<b>神经系统疾病</b>			
头痛	11% (14)	5% (6)	
<b>腑系统疾病</b>			
恶心	11% (14)	8% (9)	
<b>全身性疾病及给药部位反​​应</b>			
疲乏	5% (6)	8% (9)	

<sup>a</sup>与本品联合使用的药物的用法用量请参见该药品说明书。
<sup>b</sup>聚乙二醇干扰素α-利巴韦林治疗失败的基因1或4型患者，或聚乙二醇干扰素α-利巴韦林+sofosbuvir/velpatasvir治疗失败的基因1型患者。
<sup>c</sup>包括基因1a或1b以外的其他基因型患者。
<sup>d</sup>抗病毒治疗中失败的患者为无应答、部分应答、出现病毒学突破或复发，或对之前治疗不耐受的者。
<sup>e</sup>在临床试验中，根据体重确定利巴韦林的给药剂量（≤66 kg=800 mg/日，66–80kg =1000 mg/日，81–105 kg=1200 mg/日，>105 kg =1400 mg/日），分两次与食物一起服用。有关利巴韦林给药剂量调整更多信息，请参利巴韦林药品说明书。
<sup>f</sup>重症肝功能损害（血清总胆红素≥1.0 mg/dL或eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）或晚期肝硬化（ESRD）患者应按接受不加利巴韦林的择必达治疗 *【参见用法用量】*、*【肾功能障碍】*。
<sup>g</sup>本品联合使用时，应适当降低择必达eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）或晚期肝硬化（ESRD）患者应按接受不加利巴韦林的择必达治疗 *【参见用法用量】*、*【肾功能障碍】*。

**【禁忌】**

本品适用于已知对艾尔巴韦、格拉瑞韦或其成分过敏的患者。

由于缺少本品于中度肝功能损害（Child-Pugh B）患者人群的临床安全性和疗效的经验，且预期格拉瑞韦血浆浓度会升高，因此不建议用于此类患者。由于预期重度肝功能损害（Child-Pugh C）患者中格拉瑞韦血浆浓度会明显升高，且ALT升高的风险增加，本品禁用于此患者 *【参见【禁忌】】*。

本品与利铂早期使用会导致格拉瑞韦血浆浓度明显升高（OATP1B抑制剂所致），之后继续联合使用会导致艾尔巴韦和格拉瑞韦血浆浓度下降（CYP3A4抑制剂所致），因此禁止与利铂联合使用 *【参见【药物相互作用】】*。

艾尔巴韦和格拉瑞韦在人体临床试验中，与口服直接抗病毒药物联合使用，可能增加联合使用的BCRP药物的血浆浓度。艾尔巴韦在体外并非CYP3A的抑制剂，格拉瑞韦在人体中是一种无临床意义的CYP3A弱抑制剂。因此，与本品联合使用时，CYP3A酶不需要强烈抑制。

用直接作用抗病毒药物（DAA）清除HCV感染可能会导致肝肾功能发生变化，进而影响安全有效地使用随用药。例如，在上市后病例报告和巴伐罗的流行病学研究中，已经报道了尿酸血症由于血尿酸控制情况发生变化而导致严重的症状性低血糖。在这些病例中，要控制低血糖，常比用于治疗的糖尿病药物，或对剂量进行调整。

建议监测相关参数（例如，服用医生开具抗利尿的患者的心钠排泄比值[INR]、肾功能患者的血磷水平）或伴随使用的药物浓度，例如当指征较弱的CYP3A酶抑制剂（如某些免疫抑制剂），以确保安全有效地使用随用药。可能需要调整随用药的剂量。

**3、已确定与某些药物相互作用**

对于合并用药，如果由于与本品合并使用而引起剂量调整，则在完成本品疗程后应将剂量调整回之前水平。

4项随机对照试验评估了本品联合使用时的相互作用列表。所述药物相互作用为基于艾尔巴韦格拉瑞韦复方剂、艾尔巴韦格拉瑞韦单药（艾尔巴韦〔EBR〕和格拉瑞韦〔GZR〕）开展的研究。在预期艾尔巴韦格拉瑞韦联合使用可能发生的药物相互作用 *【参见【注意事项】】*。

所有患者在开始使用本品治疗丙型肝炎病毒感染前都应测定乙型肝炎表面抗原和抗乙型肝炎病毒核心抗体，检查当前或既往有乙型肝炎感染的证据。对乙型肝炎感染血清学证据的患者，在接受本品治疗丙型肝炎病毒感染期间，以及在治疗后两周期间监测肝炎急性发作或乙型肝炎病毒载量的临床和实验室检查迹象。根据临床医生给合意的患者乙型肝炎病毒感染。

**2、ALT升高风险增加**

本试验中联合利巴韦林用于临床试验中时，<1%的受试者ALT从正常水平升高至正常值上限（ULN）的5倍以上，通常见于治疗6周后。ALT升高通常无症状。多数继续治疗或治疗结束时复查，观察到ALT升高在女性（2%（11/652））、亚洲人（2%（4/165））和≥65岁受试者（2%（3/187））中的发生率相对较高 *【参见【不良反应】】*。

治疗前、治疗第6周及临床需要时进行肝脏实验室检查。接受16周治疗的患者，需要在治疗第12周时进行肝脏实验室检查。

- 应指导患者在出现乏力、食欲不振、恶心和呃吐、黄疸或粪便颜色变浅时，立即咨询医生。
- 如果ALT水平持续维持ULN10倍以上，考虑停用本品。
- 如果ALT升高伴有肝组织的体征或症状，或结合胆红素、碱性磷酸酶或国际标准化比值（INR）水平升高，停用本品。

**3、与利巴韦林联合治疗的相关风险**

如果本品与利巴韦林联合使用，利巴韦林的警告和注意事项（包括孕妇避免使用的警告）也适用于该联合用药方案。请参考利巴韦林的药品说明书，获取利巴韦林的警告和注意事项。

**4、药物相互作用导致不良反应或疗效下降的风险**

本品禁止与已知或预期可能导致格拉瑞韦血浆浓度明显升高的OATP1B抑制剂联合使用 *【参见【禁忌】】*和*【药物相互作用】】*。

本品与CYP3A4强诱导剂或非竞争性使用可能致艾尔巴韦和格拉瑞韦血浆浓度明显下降，并导致本品药效降低。因此，本品禁止与CYP3A4强诱导剂或非竞争性联合使用 *【参见【禁忌】】*和*【药物相互作用】】*。

本品与CYP3A4中效诱导剂联合使用可能导致艾尔巴韦和格拉瑞韦血浆浓度下降，并导致本品药效降低。因此，不建议本品与CYP3A4中效诱导剂联合使用 *【参见【药物相互作用】】*。

本品与CYP3A4强效抑制剂联合使用可增加艾尔巴韦和格拉瑞韦的浓度。不建议本品与特定的CYP3A4强抑制剂联合使用 *【参见【药物相互作用】】*。

有关预防和管理这些可能已知的明显药物相互作用的步骤（包括给药建议）*【参见【药物相互作用】】*表4。本品治疗前和治疗期间，应考虑可能药物相互作用；本品治疗期间应回顾合并用药情况；监测合并用药相关的不良反应 *【参见【药物相互作用】】*。

**5、其他HCV基因型**

尚未在感染基因型为2、3、5和6型HCV患者中确立本品的疗效 *【参见【适应症】】*。

**6、再治疗**

本品在既往接受本品或本品同类药物（除特拉匹韦、西莫韦韦、波普韦韦以外的NS5A抑制剂或NS3/4A抑制剂）治疗的患者中证实本品的疗效。

**7、哺乳期**

本品含有乳糖-水合物。患有罕见的遗传性乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不得服用本品。每片本品包含3.04 mmol（或69.85 mg）乳。需控制饮食饮的患者请注意。

**8、驾驶和使用机械能力的影​​响**

本品（单药或与利巴韦林联合使用）不太可能对驾驶和使用机器能力产生影响。应当告知患者，在本品治疗期间已有疲勞的报告 *【参见【不良反应】】*。

**【孕​​妇及哺乳期妇女用药】**

如果本品与阿巴韦林联合使用，有关利巴韦林的避孕、妊娠试验、妊娠、哺乳和生育能力方面的信息也适用于联合用药方案（参见联合用药的药品说明书了解更多内容）。

**妊娠妇女**

本品在妊娠女性中开展充分且对照良好的研究。本品在大鼠或家兔的暴露量，高于临床推荐剂量在人体中的暴露量时，未见任何胎儿影响。由于动物生殖学研究并非能预期人体应答情况，仅对胎儿的风险获益超过潜在风险时，方可在妊娠期间使用本品。

**哺乳期妇女**

尚未获得本品在人体乳汁中的可估数据。在哺乳大鼠中，艾尔巴韦和格拉瑞韦均可分泌至乳汁中。在大鼠中，乳汁中的艾尔巴韦浓度高于母体血浆，格拉瑞韦浓度与母体血浆。哺乳期乳腺暴露艾尔巴韦或格拉瑞韦时，在哺乳期大鼠中未见出生后发育影响。母乳喂养带来的发育和健康获益应与母体对本品的临床需求，以及本品或原有母体疾病对哺乳儿造成的任何潜在不良反应综合考量。

**【儿童用药】**

尚未在低于18岁的儿科患者中确立本品的安全性和疗效。

**【老年用药】**

在65岁受试者、65岁以上受试者和低于65岁受试者中，总体上未见安全性和疗效差异，但不排除一些老年个体敏感程度。

观察在66岁及以上受试者中艾尔巴韦和格拉瑞韦耐受度较高。在临床试验中，65岁及以上的受试者中观察到胆汁反酸性ALT升高的发生率相对较高 *【参见【注意事项】】*。然而，老年患者无需调整本品剂量。

**【药物相互作用】**

本品包含艾尔巴韦和格拉瑞韦，确认与这些药物单独发生的相互作用也可能在与本品合并使用时发生。

**1、其他药物对艾尔巴韦格拉瑞韦的影响**

格拉瑞韦是OATP1B药物转运体的底物。本品禁止与已知或预期可能导致格拉瑞韦血浆浓度明显升高的抑制OATP1B转运体的药物联合使用 *【参见【禁忌】】*。

艾尔巴韦和格拉瑞韦均为CYP3A4弱诱导剂的底物。CYP3A4强诱导剂或非竞争性使用与本品联合使用可能导致艾尔巴韦和格拉瑞韦血浆浓度明显下降，并导致本品疗效降低。本品禁与CYP3A4强诱导剂或非竞争性联合使用 *【参见【禁忌】】*。CYP3A4中效诱导剂与本品联合使用可能导致艾尔巴韦和格拉瑞韦血浆浓度下降，并导致本品疗效降低。不建议本品与CYP3A4中效诱导剂联合使用 *【参见【注意事项】】*。

本品与CYP3A4强抑制剂联合使用可使艾尔巴韦和格拉瑞韦血浆浓度升高。不建议本品与特定CYP3A4强抑制剂联合使用 *【参见【注意事项】】*。

艾尔巴韦和格拉瑞韦在人体临床试验中，与口服直接抗病毒药物联合使用，可能增加联合使用的BCRP药物的血浆浓度。艾尔巴韦在体外并非CYP3A的抑制剂，格拉瑞韦在人体中是一种无临床意义的CYP3A弱抑制剂。因此，与本品联合使用时，CYP3A酶不需要强烈抑制。

用直接作用抗病毒药物（DAA）清除HCV感染可能会导致肝肾功能发生变化，进而影响安全有效地使用随用药。例如，在上市后病例报告和巴伐罗的流行病学研究中，已经报道了尿酸血症由于血尿酸控制情况发生变化而导致严重的症状性低血糖。在这些病例中，要控制低血糖，常比用于治疗的糖尿病药物，或对剂量进行调整。

建议监测相关参数（例如，服用医生开具抗利尿的患者的心钠排泄比值[INR]、肾功能患者的血磷水平）或伴随使用的药物浓度，例如当指征较弱的CYP3A4酶抑制剂（如某些免疫抑制剂），以确保安全有效地使用随用药。可能需要调整随用药的剂量。

**3、已确定与某些药物相互作用**

对于合并用药，如果由于与本品合并使用而引起剂量调整，则在完成本品疗程后应将剂量调整回之前水平。

4项随机对照试验评估了本品联合使用时的相互作用列表。所述药物相互作用为基于艾尔巴韦格拉瑞韦复方剂、艾尔巴韦格拉瑞韦单药（艾尔巴韦〔EBR〕和格拉瑞韦〔GZR〕）开展的研究。在预期艾尔巴韦格拉瑞韦联合使用可能发生的药物相互作用 *【参见【注意事项】】*。

表4：潜在的重大药物相互作用；根据药物相互作用研究结果或预期相互作用可能建议改变剂量 <sup>a</sup>		
合并用药类别	对浓度的影响 <sup>b</sup>	临床评价
<b>药物名称</b>		
<b>抗真菌药</b>		
伏立康唑	↑ EBR ↑ GZR	本品与氟夫西林（CYP3A中效诱导剂）联合使用可能降低EBR和GZR浓度，并导致本品药效降低。不建议联合使用。
<b>抗真​​菌药</b>		
伊曲康唑	↑ EBR ↑ GZR	全身唑类唑和本品合并使用会增加格拉瑞韦的暴露量，并可能增加肝肾毒性的整体风险；不建议与唑类唑联合使用。
<b>免疫抑制剂</b>		
他克莫司	↑ EBR ↑ GZR	本品与环孢素联合使用可增加他克莫司的浓度。建议开始联合用药后，频繁监测他克莫司的全血浓度。肾功能变化对他克莫司相关的不良事件。
<b>HIV用药</b>		
依曲韦林	↓ EBR ↓ GZR	本品与依曲韦林（CYP3A中效诱导剂）联合使用可能降低EBR和GZR浓度，并导致本品药效降低。不建议联合使用。
埃替格韦/考比司他/恩曲维诺/富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦替诺福韦三联制剂（固定剂量复方制剂）	↑ EBR ↑ GZR	本品与固定剂量复方制剂埃替格韦/考比司他/恩曲维诺/富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦替诺福韦三联制剂联合使用可能导致导致EBR和GZR浓度升高，不建议与本品联合使用。
<b>HMG-CoA还原酶抑制剂<sup>c</sup></b>		
阿托伐他汀	↑ 阿托伐他汀	EBR和GZR与阿托伐他汀联合使用可增加阿托伐他汀浓度。与本品联合使用时，阿托伐他汀的剂量不应超过20 mg/日 <sup>d</sup>
瑞舒伐他汀 <sup>e</sup>	↑ 瑞舒伐他汀	EBR和GZR与瑞舒伐他汀联合使用可增加瑞舒伐他汀的浓度。与本品联合使用时，瑞舒伐他汀的剂量不应超过10 mg/日。 <sup>f</sup>
氟伐他汀	↑ 氟伐他汀	尚未研究过本品与这些他汀类药物联合使用的情​​况，但联合使用可能增加这些他汀类药物的浓度。与本品联合使用时，氟伐他汀、洛伐他汀或辛伐他汀的剂量不应超过20 mg/日 <sup>g</sup> 。
<b>激酶抑制剂</b>		
舒尼替尼	↑ 舒尼替尼	本品与舒尼替尼联合给药可能增加舒尼替尼浓度，导致舒尼替尼有关不良事件的风险增加，谨慎使用。
<b>促凝素</b>		
莫达非尼	↓ EBR ↓ GZR	本品与莫达非尼（CYP3A中效诱导剂）联合使用可能降低EBR和GZR浓度，并导致本品疗效降低。不建议联合使用。

<sup>a</sup>本表包括所有包内相关内容。

<sup>b</sup>↑：下降，↓：升高。

<sup>c</sup>已经在健康成人中研究过这些相互作用。

<sup>d</sup>参见药物相互作用，获取与本品的相互作用无临床意义的HMG-CoA还原酶抑制剂列表。

**4、与艾尔巴韦格拉瑞韦的相互作用不具有临床意义的药物**
在临床研究中评估了本品成分（艾尔巴韦或格拉瑞韦）之间或本品与下列药物之间的相互作用。本品与下列药物单独使用时无需调整剂量：烟酰胺（质子泵抑制剂、抗酸剂）、L-丙西酮/纳洛酮、地塞米、多替拉韦、美沙酮、吗替麦考酚啉、口服避孕药、硝磺胍合剂、匹伐他汀、替伐他汀、普伐他汀、利巴韦林、利伐沙班、高马酸替诺福韦二吡呋酯和索磷布韦。

本品与阿巴韦韦、恩替卡韦、恩替卡韦和拉米夫定联合使用时，预期不会发生有临床意义的药物相互作用。

**【药品用量】**

本品用药经过的人体试验数据。两天纠正本品用药过量的特定解毒剂。如果出现用药过量，建议监测患者是否出现不良反应或症状表，并指导停药对症处理。

由于艾尔巴韦和格拉瑞韦与血浆蛋白结合率高，血液透析无法清除艾尔巴韦或格拉瑞韦。

**【临床试验】**

**1、临床试验概述**
在9项临床试验中约2200例基因型（GT）1为、3、4或6型的慢性丙型肝炎（CHC）感染合并代偿性肝病（伴或不伴肝硬化）的受试者中，评价了本品或艾尔巴韦+格拉瑞韦的安全

接受本品联合或不联合RBV治疗12或16周的受试者治疗转向参见表7。

<b>表7： C-EDGE TE试验：既往Peg-IFNα治疗失败、停药或不伴肝硬化、基因1或1b型的慢性丙型肝炎感染接受试者治疗12或16周后的转归</b>				
<b>方案</b>	<b>艾尔巴韦格拉瑞韦 治疗12周 N=105</b>	<b>艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV 治疗16周 N=104</b>	<b>艾尔巴韦格拉瑞韦 + 治疗16周 N=101</b>	<b>艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV 治疗16周 N=104</b>
总体SVR	92% ( 97/105 )	94% ( 98/104 )	93% ( 94/101 )	97% ( 101/104 )
未达到SVR的受试者转归				
抗病毒治疗中失败*	0% ( 0/105 )	0% ( 0/104 )	2% ( 2/101 )	0% ( 0/104 )
复发	6% ( 6/105 )	6% ( 6/104 )	4% ( 4/101 )	0% ( 0/104 )
其他†	2% ( 2/105 )	0% ( 0/104 )	1% ( 1/101 )	3% ( 3/104 )
按基因型列示的SVR				
GT 1a	90% ( 55/61 )	93% ( 56/60 )	94% ( 45/48 )	95% ( 55/58 )
GT 1b‡	100% ( 35/35 )	97% ( 28/29 )	96% ( 46/48 )	100% ( 38/38 )
GT 4	78% ( 7/9 )	93% ( 14/15 )	60% ( 3/5 )	100% ( 8/8 )
按肝硬化状态列示的SVR				
无肝硬化	94% ( 64/66 )	97% ( 67/69 )	92% ( 60/65 )	96% ( 65/68 )
肝硬化	89% ( 33/37 )	89% ( 31/35 )	94% ( 34/36 )	100% ( 36/36 )
按既往HCV治疗应答的SVR				
抗病毒治疗中失败*	88% ( 62/70 )	91% ( 60/66 )	92% ( 60/65 )	95% ( 63/66 )
复发者	100% ( 35/35 )	100% ( 38/38 )	94% ( 34/36 )	100% ( 38/38 )
按HIV感染状态列示的SVR				
HCV单一感染	92% ( 91/99 )	94% ( 93/99 )	94% ( 89/95 )	97% ( 97/100 )
HCV/HIV-1合并感染	100% ( 6/6 )	100% ( 5/5 )	83% ( 5/6 )	100% ( 4/4 )

\* 包括出现病毒学突破或反跳的受试者。

† 其他包括由于不良事件、失访或受试者退出而终止研究的受试者。

‡ 包括至多为1或1b之外的其他GT1型患者。

§ 包括无应答者和部分应答者。

总体上，接受艾尔巴韦格拉瑞韦治疗12周和艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV治疗16周的受试者中分别有92%和97%达到了SVR。接受艾尔巴韦格拉瑞韦治疗12周的既往复发者（所有基因型及是否有肝硬化者均含）100%实现了SVR。接受艾尔巴韦格拉瑞韦治疗12周的基因1b型的受试者100%达到了SVR（不论其是否有存在肝硬化或既往HCV治疗的应答情况如何）。

基因1或1b型的无应答或部分应答者中，接受艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV治疗16周的应答率最高。接受艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV治疗16周的受试者中，停药不伴肝硬化的受试者临床转归一致。无应答或既往病毒学失败者，在基因1或1b型、无应答或部分应答者中，接受艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV治疗16周的受试者中93%达到SVR，仅接受艾尔巴韦格拉瑞韦治疗16周的受试者中90%达到SVR。接受艾尔巴韦格拉瑞韦 + RBV治疗12周的受试者中90%达到SVR，仅接受艾尔巴韦格拉瑞韦治疗12周的受试者中84%达到SVR。

既往peg-IFN + RBV治疗失败的HCV/HIV-1合并感染受试者中未见HIV-1抗病毒治疗失败。既往受试者中，停药或不伴肝硬化性和存在或不存在HCV/HIV-1合并感染的受试者治疗转向相同。

C-SALVAGE试验 – 既往peg-IFN + RBV + HCV蛋白酶抑制剂治疗失败的经治受试者（波普瑞韦、西美瑞韦或特拉匹韦）

在C-SALVAGE试验中，既往接受peg-IFN + RBV和一种HCV蛋白酶抑制剂治疗失败的基因1型、停药或不伴肝硬化、接受EBR + GZR + RBV治疗12周的受试者中，其中位年龄为59岁（范围23–75岁）；58%的受试者为男性；97%为白人；3%为黑人或非裔美国人；15%为西班牙裔或拉丁裔；平均体质指数为28 kg/m²；63%基线HCV RNA水平超过800,000 IU/mL；43%存在肝硬化；97%存在IL28B非C/C等位基因（CT或TT）；46%在基线时存在NS5B耐药相关突变。

总体，接受EBR + GZR + RBV治疗12周的受试者中96% ( 76/79 ) 达到了SVR，4% ( 3/79 ) 的受试者因复发未达到SVR。在基因1a和1b型受试者中，对既往HCV治疗应答不同的受试者，以及停药或不伴肝硬化的受试者中，治疗转向一致。基线时是否有NS5B耐药相关突变的受试者治疗转向一致（*参见【药理毒理】*）。

因基线NS5B耐药相关突变对治疗转向无影响，以及根据C-SALVAGE和C-EDGE TE试验中经治受试者的疗效分析，对既往peg-IFN + RBV加速治疗者、西美瑞韦或特拉匹韦治疗失败的经治患者的推荐治疗方案如下：对基因1型的复发者，给予本品治疗12周；基因1b型、既往抗病毒治疗中失败的受试者，给予本品治疗12周；基因1a型、既往抗病毒治疗中失败的受试者，给予本品 + RBV治疗16周（*参见【用法用量】*）。

**5、在长期慢性丙肝基因1型慢性丙型肝炎感染经治受试者中开展的临床试验**

在C-SURFER试验中，基且1型感染、停药或不伴肝硬化、持续慢性肝病4期（eGFR 15–29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）或5期（eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）（包括血液透析受试者）的初治或既往IFN或peg-IFN + RBV治疗失败的受试者，其中位年龄为58岁（范围31–76岁）；75%的受试者为男性；50%为白人；45%为黑人或非裔美国人；11%为西班牙裔或拉丁裔；57%基线HCV RNA水平超过800,000 IU/mL；75%接受透析；6%存在肝硬化；72%存在IL28B非C/C等位基因（CT或TT）。

在即刻治疗组和密集PK研究中接受本品治疗12周的受试者治疗转向参见表8。

<b>表8： C-SURFER试验：初治或既往IFN或peg-IFN + RBV治疗失败、停药或不伴肝硬化、基因1型的慢性丙型肝炎感染的聚磷性肾病患者受试者的治疗转归</b>				
<b>方案</b>	<b>EBR + GZR 12周 N=122*</b>			
总体SVR	94% ( 115/122 ) †			
未达到SVR的受试者转归				
抗病毒治疗中失败	0% ( 0/122 )			
复发	<1% ( 1/122 )			
其他‡	5% ( 6/122 )			
按基因型列示的SVR				
GT 1a	97% ( 61/63 )			
GT 1b§	92% ( 54/59 )			
按肝硬化状态列示的SVR				
非肝硬化	95% ( 109/115 )			
肝硬化	86% ( 6/7 )			
按既往HCV治疗状况的SVR				
初治	95% ( 96/101 )			
既往	90% ( 19/21 )			
按透析状态的SVR				
否	97% ( 29/30 )			
是	93% ( 86/92 )			
按慢性肾脏疾病分期的SVR				
4期	100% ( 2/22 )			
5期	93% ( 93/100 )			

\* 包括强化PK值的受试者。

† 包括在特定亚组人群中，99% ( 115/116 ) 的受试者达到了SVR，这排除了解决至少一剂研究药物的受试者和因与治疗应答无关的死亡或数据缺失导致数据缺失的受试者。

‡ 其他包括由于不良事件、失访或受试者退出而终止研究的受试者。

§ 包括至型为1a或1b之外的其他GT1型患者。

**6、在基因3型的慢性丙型肝炎感染病的初治受试者中开展的临床试验**

在C-SWIFT研究中，接受艾尔巴韦格拉瑞韦 + 索磷布韦治疗8或12周、基因3型、停药或不伴肝硬化的初治受试者，其中位年龄为52岁（范围26–69岁）；71%的受试者为女性；100%为白人；49%为西班牙裔或拉丁裔；平均体质指数为29 kg/m²；51%基线HCV RNA水平超过800,000 IU/mL；29%存在IL28B非C/C等位基因（CT或TT）。治疗转向参见表9。

<b>表9： C-SWIFT研究：无肝硬化、基因3型的慢性丙型肝炎感染病的初治受试者的治疗转归</b>				
<b>方案</b>	<b>艾尔巴韦格拉瑞韦 + 索磷布韦 8周 N=15</b>	<b>艾尔巴韦格拉瑞韦 + 索磷布韦 12周 N=26</b>		
总体SVR	93% ( 14/15 )	92% ( 24/26 )		
未达到SVR的受试者转归				
抗病毒治疗中失败	0% ( 0/15 )	0% ( 0/26 )		
复发	7% ( 1/15 )	4% ( 1/26 )		
其他*	0% ( 0/15 )	4% ( 1/26 )		
按肝硬化状态列示的SVR				
无肝硬化	93% ( 14/15 )	100% ( 14/14 )		
肝硬化		83% ( 10/12 )		

\*其他包括由于不良事件、失访或受试者退出而终止研究的受试者。

总体上，接受艾尔巴韦格拉瑞韦和索磷布韦治疗12周，基因3型、停药或不伴肝硬化的初治受试者中，92% ( 24/26 ) 的受试者达到了SVR，接受艾尔巴韦格拉瑞韦和索磷布韦治疗8周，无肝硬化的初治受试者中，93% ( 14/15 ) 达到了SVR。根据整体结果（基因3型受试者的SVR），建议基因3型、停药或不伴肝硬化的初治受试者接受艾尔巴韦格拉瑞韦联合索磷布韦治疗12周的方案。

**7、在中国慢性丙型肝炎感染初治受试者中开展的临床试验**

在包含115例中国慢性丙型肝炎受试者的一项国际多中心试验C-CORAL中，基因1、4、6型、初治、停药不伴肝硬化的受试者接受本品治疗12周。总体人群中位年龄49岁（范围19–77岁）；44%为男性；72%为亚裔人，28%为白人；平均体质指数为25 kg/m²；65%基线HCV RNA水平超过800,000 IU/mL；18%存在肝硬化；24%存在IL28B非C/C等位基因（CT或TT）；80%为基因1型，7%为基因1a型，1%为其他基因1亚型，<1%为基因6型，11%为基因6b感染者。本试验入选的115例中国受试者的中位年龄为46岁（范围20–77岁）；48%为男性；平均体质指数为24kg/m²；72%基线HCV RNA水平超过800,000 IU/mL；17%存在肝硬化；92%为基因1b型，4%为基因1a型或其他亚型，4%为基因6型感染者。该项研究中国基因1型慢性丙型肝炎感染受试者的治疗转归

<b>表10： C-CORAL研究中中国基因亚型：初治、停药或不伴肝硬化、基因1型慢性丙型肝炎感染受试者的治疗转归</b>				
<b>方案</b>	<b>EBR + GZR 12周 N=111*</b>			
总体SVR	98% ( 109/111 )			
未达到SVR的受试者转归				
抗病毒治疗中失败	0% ( 0/111 )			
复发	<2% ( 2/111 )			
其他‡	0% ( 0/111 )			
按基因型列示的SVR				
GT 1b	98% ( 104/106 )			
其他GT 1亚型	100% ( 5/5 )			
按肝硬化状态列示的SVR				
非肝硬化	99% ( 90/91 )			
肝硬化	95% ( 19/20 )			

\*包括中国GT1型受试者

‡其他包括由于不良事件、失访或受试者退出而终止研究的受试者。

总体上，基因1型、停药或不伴肝硬化的中国初治受试者接受本品治疗12周，98% ( 109/111 ) 的受试者达到了SVR。<2% (2/111) 例因复发未达到SVR。无论是停药伴肝硬化，治疗转归基本一致。

**【药理毒理】**

**药理作用**

艾尔巴韦格拉瑞韦片是艾尔巴韦和格拉瑞韦组成的复方制剂，联合了两种作用机制完全不同且又无交叉耐药的直接抗病毒药物，靶向作用于HCV病毒生命周期的多个步骤。

艾尔巴韦是一种HCV非结构蛋白NS5A抑制剂。NS5A是病毒RNA复制和病毒装配的重要组成部分。格拉瑞韦是一种HCV NS3/4A蛋白酶抑制剂。HCV NS5A蛋白酶抑制HCV核糖的多亚基的蛋白酶（水解成NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B蛋白的成熟形式）和病毒复制是必需的。格拉瑞韦可靶向阻断基1a、1b、2、3、4、5和6的NS3/4A蛋白的蛋白酶活性，IC50范围为4–690 nM。

**抗病毒活性**

在HCV复制子试验中，艾尔巴韦对基1a、1b、2a、3a、4、5型的合全复制子和基因6型的嵌合复制子的EC50分别为0.004 nM、0.003 nM、0.003 nM、0.14 nM、0.0003 nM、0.001 nM和0.009 nM。艾尔巴韦对从临床分离株中获得的编码NS5A非列的嵌合复制子的中位EC50值为0.005 nM（基因1a型，范围0.003–0.009 nM；N=5）、0.009 nM（基因1b型，范围0.005–0.010 nM；N=4）、1.85 nM（基因2型，范围0.003–20 nM；N=6），0.02 nM（基因3a型，范围0.01–0.33 nM；N=9），0.0007 nM（基因4型，范围0.0002–34 nM；N=14），0.0007 nM（基因5型，范围0.004–69 nM；N=11）和0.016 nM（基因6型，范围0.002–2.7 nM；N=11）。

在HCV复制子试验中，格拉瑞韦对基1a、1b、2、3、4和5型的全长复制子和基因6型的嵌合复制子的EC50值分别为0.4 nM、0.5 nM、2.3 nM、3.5 nM、0.3 nM、1.5 nM和0.9 nM。

格拉瑞韦对从临床分离株中获得的编码NS3/4A非列的嵌合复制子的中位EC50值为0.8 nM（基因1b型，范围0.4–5.1 nM；N=10）、0.3 nM（基因1a型，范围2–5.9 nM；N=9）、2.9 nM（基因3型，范围0.3–3.7 nM；N=3）、5.85 nM（基因3型，范围2.1–7.6 nM；N=6）、0.2 nM（基因4型，范围0.11–0.33 nM；N=5）、1.5 nM（基因5型，范围0.4–6.6 nM；N=5）和2 nM（基因6型，范围0.1–0.9 nM；N=9）。

对艾尔巴韦联合格拉瑞韦、利巴韦林或索磷布韦给药的评价显示，其在降低复制子细胞中HCV RNA水平方面无拮抗作用。对格拉瑞韦联合利巴韦林或索磷布韦给药的评价显示，其在降低复制子细胞中HCV RNA水平方面无拮抗作用。

**耐药性**

**在细胞培养模型**

在细胞培养中筛选了对艾尔巴韦和格拉瑞韦敏感性较低的基1a、1b、3和4型的HCV复制子。

针对艾尔巴韦，在HCV基1a型的复制子中，单个NS5A突变Q30D/E/H/L、L31M/V和Y93H将艾尔巴韦的抗病毒活性降低了6–2000倍。在基因1b型的复制子中，单个NS5A突变L31F和Y93H将艾尔巴韦的抗病毒活性降低了17倍。在基因4型的复制子中，单个NS5A突变Y93H将艾尔巴韦的抗病毒活性降低了486倍。在基因4型的复制子中，单个NS5A突变L30S、M31V和Y93H将艾尔巴韦的抗病毒活性降低了3–23倍。总之，HCV基1a、1b或4型的复制子中，艾尔巴韦联合的耐药相关突变可减少降低艾尔巴韦的抗病毒活性。

针对格拉瑞韦，在HCV基1a型的复制子中，单个NS3突变D168A/E/G/S/V将格拉瑞韦的抗病毒活性降低了2–81倍。在基因1b型的复制子中，单个NS3突变L43S、A155S/T/V/R/D168A/G/V将格拉瑞韦的抗病毒活性降低了2–37倍。在基因3型的复制子中，单个NS3突变N77S、V103I、Q168R和Q178R将格拉瑞韦的抗病毒活性降低了3–3倍。在中国4型的复制子中，单个NS3突变D168A/将格拉瑞韦的抗病毒活性降低了110–320倍。总之，HCV基1a、1b或4型的复制子中，格拉瑞韦联合的耐药相关突变可减少降低格拉瑞韦的抗病毒活性。

**体外交互耐药**

艾尔巴韦在体外对基因1a型NS5A突变（M28V/R/Q30L）、基因1b型突变（L28M/V、R9Q、L31V、Y93C）和基因4型突变（M31V，对其他NS5A抑制剂耐药）的病毒具有活性。总之，NS5A非编码区耐药的其他NS5A突变也可能使病毒对艾尔巴韦耐药。对艾尔巴韦耐药的NS5A突变也可降低利巴韦林对病毒的抗病毒活性。艾尔巴韦对NS5A非编码耐药的突变具有充分的活性。

格拉瑞韦在体外对下列基因1a型的NS3突变（对其他NS3/4A蛋白酶抑制剂耐药）病毒具有活性：V68A/A/N1、Q41L/R、F43I、T54I/S、V55A/M、Y56F、G80Q/R、V107I、S122A/G/H/T、I132V、R156A、A156S、D168I/S、V170V/T；格拉瑞韦在体外对下列基因1b型的NS3突变（对其他NS3/4A蛋白酶抑制剂耐药）病毒具有活性：V36A/V/L/M、Q41L/R、F43S、T54A/C/G/S、V55A/L、Y56F、G80L/R、V107I、S122A/G/H、R156E/K/N/Q/S、A156G/S、D168E/N/S、V170A/I/T。一些A156和R6D168的NS3突变可使格拉瑞韦和其他NS3/4A蛋白酶抑制剂对病毒的抗病毒活性降低。格拉瑞韦对NS5A抑制剂耐药的耐药相关突变具有充分的活性。

NS5B抑制剂耐药相关突变可能对艾尔巴韦或格拉瑞韦敏感。

**毒理学研究**

**遗传毒性**

艾尔巴韦或格拉瑞韦Ames试验、中国仓鼠鼠卵巢染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

抗病毒治疗中失败

复发

其他\*

按肝硬化状态列示的SVR

无肝硬化

肝硬化

艾尔巴韦和格拉瑞韦均可通过乳汁分泌。分泌至大鼠乳汁中的艾尔巴韦浓度为母体血浆浓度的4倍。大鼠乳汁中的格拉瑞韦浓度为母体血浆浓度的<1倍。

艾尔巴韦和格拉瑞韦均可通过胎盘屏障。

**【药代动力学】**

**一般概况**

在未感染和感染HCV的成人受试者中评价了艾尔巴韦和格拉瑞韦的药代动力学特性。艾尔巴韦在健康受试者和HCV感染受试者中的药代动力学相似，且在5mg–100 mg每日一次范围内暴露与剂量成比例。口服格拉瑞韦在HCV感染受试者中的暴露量为健康受试者的2倍。在HCV感染受试者中，10mg–800 mg每日一次给药范围内，格拉瑞韦的药代动力学参数与高剂量成比例。与本品单药治疗相比，利巴韦林或索磷布韦与本品联合给药对艾尔巴韦和格拉瑞韦的暴露AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>无显著临床意义的改变。在非肝硬化、HCV感染受试者中的群体药代学模型表明，艾尔巴韦的平均暴露为50 mg，稳态AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的任何均值为2180 nM·hr和137 nM，格拉瑞韦剂量为100 mg，稳态AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的任何均值为1860 nM·hr和220 nM。对HCV感染的经治受试者每日一次给药本品后，艾尔巴韦和格拉瑞韦均在约6小时内达到稳态。

**吸收**

经HCV感染的受试者服用本品后，艾尔巴韦的血浆浓度中位达峰时间T<sub>max</sub>为3小时（格拉瑞韦3小时–6小时）；格拉瑞韦血浆浓度中位达峰时间T<sub>max</sub>为2小时（受试者30分钟至3小时）。艾尔巴韦的绝对生物利用度估计为32%；格拉瑞韦的绝对生物利用度估计为10%–40%。

**食物作用**

相对于空腹状态，与健康受试者随餐服用（900 kcal、500 kcal来自脂肪）单次给予本品后，艾尔巴韦的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>分别下降约11%和15%，格拉瑞韦的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>分别增加约1.5倍和2.8倍。艾尔巴韦和格拉瑞韦暴露量方面的差异无临床意义；因此，服用本品无需考虑食物影响。

**分布**

艾尔巴韦和格拉瑞韦可大（分别≥99.9%和98.4%）与血浆蛋白结合。艾尔巴韦和格拉瑞韦可与人体血清白蛋白和α1-酸性糖蛋白结合。存在非药物相关血浆蛋白结合量显著的血浆蛋白结合率未发生有意义的改变。

在临床前分布研究中，艾尔巴韦分布至包括肝脏在内的多数组织中；但OATP1B1肝祖细胞转运体的主动转运作用，格拉瑞韦主要分布在肝脏中。

**代谢**

艾尔巴韦和格拉瑞韦部分通过氧化代谢（主要为CYP3A）消除。在人体血浆中未检测到艾尔巴韦或格拉瑞韦的循环代谢产物。

**清除**

HCV感染的受试者中，50 mg剂量的艾尔巴韦表现终末消除半衰期（几何均值变异系数%）的几何均值为24（±24）小时，100 mg剂量的格拉瑞韦表现终末清除半衰期约为31（±34）小时。

**排泄**

艾尔巴韦和格拉瑞韦的主要排泄途径为粪便，几乎所有（≥90%）的放射剂量可在粪便中回收，<1%在尿液中回收。

**特殊人群**

**肾功能损害**

在非HCV感染伴重度肾功能损害（eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）的受试者（含血液透析者）中，以及HCV感染伴重度肾功能损害（含血液透析者）表中，评价了艾尔巴韦和格拉瑞韦的药代动力学。

与非HCV感染且肾功能正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）的受试者相比，艾尔巴韦和格拉瑞韦的AUC在非HCV感染伴重度肾功能损害且不进行透析的受试者中分别升高了86%和65%，与肾功能正常的受试者相比，艾尔巴韦和格拉瑞韦的AUC在非HCV感染并依透析的严重肾功能损害受试者中未改变。艾尔巴韦和格拉瑞韦与血浆蛋白结合率较高。血液透析无法清除艾尔巴韦和格拉瑞韦。艾尔巴韦在透析液样本中的浓度无法定量，4小时透析阶段内，从透析液中回收到的格拉瑞韦少于0.5%。血液透析预期不会清除艾尔巴韦和格拉瑞韦。

在群体药代动力学分析中，与不存在重度肾功能损害的受试者相比，艾尔巴韦的AUC在透析受试者中高25%，在重度肾功能损害的非透析受试者中高40%。在HCV感染者的群体药代动力学分析中，与不存在重度肾功能损害的受试者相比，格拉瑞韦的AUC在透析受试者中高10%，在重度肾功能损害的非透析受试者中高40%。

总体上，存在HCV感染的肾功能损害受试者进行透析或不进行透析的情况下，艾尔巴韦和格拉瑞韦的暴露量变化无临床意义。因此，HCV感染的任何程度肾功能损害受试者（不论是是否进行透析）无需调整本品剂量（*参见【用法用量】*）。

**肝功能损害**

在非HCV感染的轻度肝功能损害（Child–Pugh A类，评分5–6）、中度肝功能损害（Child–Pugh B类，评分7–9）和重度肝功能损害（Child–Pugh C类，评分10–15）受试者中评价了艾尔巴韦和格拉瑞韦的药代动力学。此外，也在HCV感染的轻度肝功能损害（Child–Pugh A）或中度肝功能损害（Child–Pugh B）受试者中评价了艾尔巴韦和格拉瑞韦的药代动力学。

与对应的健康受试者相比，在非HCV感染的轻度肝功能损害（Child–Pugh A）受试者中，艾尔巴韦的AUC<sub>0-∞</sub>降低了40%，格拉瑞韦的稳态AUC<sub>0-∞</sub>升高了79%。对早期研究中中的HCV感染受试者进行的群体PK分析表明，HCV感染合并代偿性肝硬化（即为Child–Pugh A）受试者的艾尔巴韦稳态AUC与HCV感染非肝硬化受试者相似。与HCV感染的非肝硬化受试者相比，格拉瑞韦稳态AUC<sub>0-∞</sub>在HCV感染合并代偿性肝硬化的受试者中增加了约65%。这些数据表明，在HCV感染伴轻度肝功能损害（Child–Pugh A，包括存在代偿性肝硬化者）的受试者中无需调整本品剂量（*参见【用法用量】*）。

与对应的健康受试者相比，在非HCV感染的中度肝功能损害（Child–Pugh B）受试者中，艾尔巴韦的AUC降低了28%。HCV感染的中度肝功能损害受试者的艾尔巴韦稳态AUC与不停肝损害患者的受试者相似。与健康受试者相比，格拉瑞韦稳态AUC<sub>0-∞</sub>在HCV感染的中度肝功能损害受试者中升高了1倍。由于缺少本品用于HCV感染的中度肝功能损害（Child–Pugh B）受试者人群的临床安全性和疗效数据，且预期格拉瑞韦暴露量会增加，因此本品禁用于此类患者（*参见【禁忌】和【用法用量】*）。

与对应的健康受试者相比，在非HCV感染的重度肝功能损害（Child–Pugh C）受试者中，艾尔巴韦的AUC<sub>0-∞</sub>降低了12%。与对应的健康受试者相比，格拉瑞韦稳态AUC<sub>0-∞</sub>在非HCV感染的重度肝功能损害受试者中升高了12倍。由于预期HCV感染的重度肝功能损害（