Dasabuvir is formulated as a 250 mg film-coated, immediate release tablet containing microcrystalline cellulose (D50-100 um), microcrystalline cellulose (D50-50 um), lactose monohydrate, copovidone, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide/anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol 3350/macrogol 3350, talc, and iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black. Each tablet contains 270.3 mg dasabuvir sodium monohydrate equivalent to 250 mg dasabuvir.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

VIEKIRA PAK combines three direct-acting hepatitis C virus antiviral agents with distinct mechanisms of action *[see Microbiology (12.4)]*.

Ritonavir is not active against HCV. Ritonavir is a potent CYP3A inhibitor that increases peak and trough plasma drug concentrations of paritaprevir and overall drug exposure (i.e., area under the curve).

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of a combination of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir on QTc interval was evaluated in a randomized, double blind, placebo and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) 4-way crossover thorough QT study in 60 healthy subjects. At concentrations approximately 6, 1.8 and 2 times the therapeutic concentrations of paritaprevir, ombitasvir, and dasabuvir, the combination did not prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir were absorbed after oral administration with mean T_{max} of approximately 4 to 5 hours. While ombitasvir and dasabuvir exposures increased in a dose proportional manner, paritaprevir and ritonavir exposures increased in a more than dose proportional manner. Accumulation is minimal for ombitasvir and dasabuvir and approximately 1.5- to 2-fold for ritonavir and paritaprevir. Steady state exposures are achieved after approximately 12 days of dosing.

The absolute bioavailability of dasabuvir estimated to be approximately 70%. The absolute bioavailability of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir was not evaluated.

Based on the population pharmacokinetic analysis, the median steady-state AUC_{0-24} for ombitasvir, paritaprevir and ritonavir were 1000, 2220 and 6180 ng•hr/mL, respectively, and the median steady-state AUC_{0-12} for dasabuvir was 3240 ng•hr/mL when VIEKIRA PAK was administered to HCV-infected subjects. Median steady-state C_{max} for ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir were 68, 262, 682 and 667 ng/mL, respectively, when VIEKIRA PAK was administered to HCV-infected subjects.

Effects of Food on Oral Absorption

Relative to fasting conditions, administration of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir with a moderate fat meal (approximately 600 Kcal, 20-30% calories from fat) increased the mean AUC by 82%, 211%, 49%, and 30%, respectively.

Relative to fasting conditions, administration of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir with a high fat meal (approximately 900 Kcal, 60% calories from fat) increased the mean AUC by 76%, 180%, 44%, and 22%, respectively.

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir should always be administered with a meal.

Distribution

Ombitasvir: Ombitasvir was approximately 99.9% bound to human plasma proteins over a concentration range of 0.09 to 9 μg per mL. The mean blood-to-plasma concentration ratio was 0.49. The apparent volume of distribution (V/F) was 50.1 L.

Paritaprevir: Paritaprevir was approximately 97 to 98.6% bound to human plasma proteins over a concentration range of 0.08 to 8 μg per mL. The mean blood-to-plasma concentration ratio was 0.7. The apparent volume of distribution (V/F) was 16.7 L.

Ritonavir: Ritonavir was greater than 99% bound to human plasma proteins over a concentration range of 0.007 to 22 μg per mL. The mean blood-to-plasma concentration ratio was 0.6. The apparent volume of distribution (V/F) was 21.5 L.

Dasabuvir: Dasabuvir was greater than 99.5% bound to human plasma proteins over a concentration range of 0.05 to 5 μg per mL. The mean blood-to-plasma concentration ratio was 0.7. The apparent volume of distribution (V/F) was 396 L.

Metabolism

Ombitasvir: Ombitasvir is predominantly metabolized by amide hydrolysis followed by oxidative metabolism.

Paritaprevir: Paritaprevir is predominantly metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP3A5.

Ritonavir: Ritonavir is predominantly metabolized by CYP3A, and to a lesser extent, by CYP2D6.

Dasabuvir: Dasabuvir is predominantly metabolized by CYP2C8, and to a lesser extent by CYP3A.

Elimination

Ombitasvir: Following a single dose administration of ^{14}C-ombitasvir, approximately 90.2% of the radioactivity was recovered in feces with limited radioactivity (1.91%) in urine; unchanged ombitasvir accounted for 87.8% of the radioactivity in the feces and 0.03% in the urine. The mean elimination half-life of ombitasvir was approximately 21 to 25 hours.

Paritaprevir: Following a single dose administration of ^{14}C-paritaprevir co-dosed with 100 mg of ritonavir, approximately 88% of the radioactivity was recovered in feces with limited radioactivity (8.8%) in urine; unchanged paritaprevir accounted for 1.1% of the radioactivity in the feces and 0.05% in the urine. The mean plasma half-life of paritaprevir was approximately 5.5 hours.

Ritonavir: Following dosing of ritonavir with ombitasvir and paritaprevir, mean plasma half-life of ritonavir was approximately 4 hours. Following a single 600 mg dose of ^{14}C-ritonavir oral solution, 86.4% of the radioactivity was recovered in the feces and 11.3% of the dose was excreted in the urine.

Dasabuvir: Following a single dose administration of ^{14}C-dasabuvir, approximately 94.4% of the radioactivity was recovered in feces with limited radioactivity (approximately 2%) in urine; unchanged dasabuvir accounted for 26% of the radioactivity in the feces and 0.03% in the urine. The mean plasma half-life of dasabuvir was approximately 5.5 to 6 hours.

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir do not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* and based on *in vitro* data, are not expected to inhibit organic cation transporter (OCT2), organic anion transporter (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations.

Specific Populations

Hepatic Impairment

The single dose pharmacokinetics of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir were evaluated in non-HCV infected subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh Category A; score of 5-6), moderate hepatic impairment (Child-Pugh Category B, score of 7-9) and severe hepatic impairment (Child-Pugh Category C, score of 10-15).

Relative to subjects with normal hepatic function, ombitasvir, paritaprevir and ritonavir AUC values decreased by 8%, 29% and 34%, respectively, and dasabuvir AUC values increased by 17% in subjects with mild hepatic impairment.

Relative to subjects with normal hepatic function, ombitasvir, ritonavir and dasabuvir AUC values decreased by 30%, 30% and 16%, respectively, and paritaprevir AUC values increased by 62% in subjects with moderate hepatic impairment.

Relative to subjects with normal hepatic function, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir AUC values increased by 945%, 13%, and 325% respectively, and ombitasvir AUC values decreased by 54% in subjects with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal Impairment

The single dose pharmacokinetics of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir were evaluated in non-HCV infected subjects with mild (CL_{cr}: 60 to 89 mL/min), moderate (CL_{cr}: 30 to 59 mL/min), and severe (CL_{cr}: 15 to 29 mL/min) renal impairment.

Overall, changes in exposure of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir in non-HCV infected subjects with mild-, moderate- and severe renal impairment are not expected to be clinically relevant. Pharmacokinetic data are not available on the use of VIEKIRA PAK in non-HCV infected subjects with End Stage Renal Disease (ESRD).

Relative to subjects with normal renal function, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir AUC values increased by 19%, 42% and 21%, respectively, while ombitasvir AUC values were unchanged in subjects with mild renal impairment.

Relative to subjects with normal renal function, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir AUC values increased by 33%, 80% and 37%, respectively, while ombitasvir AUC values were unchanged in subjects with moderate renal impairment.

Relative to subjects with normal renal function, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir AUC values increased by 45%, 114% and 50%, respectively, while ombitasvir AUC values were unchanged in subjects with severe renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Pediatric Population

The pharmacokinetics of VIEKIRA PAK in pediatric patients less than 18 years of age has not been established *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Sex

No dose adjustment is recommended based on sex or body weight.

Race/Ethnicity

No dose adjustment is recommended based on race or ethnicity.

Age

No dose adjustment is recommended in geriatric patients *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Drug Interaction Studies

See also Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.4), Drug Interactions (7)

The effects of drugs discussed in Table 5 on the exposures of the individual components of VIEKIRA PAK are shown in Table 6. For information regarding clinical recommendations, see *Drug Interactions (7)*.

Table 6. Drug Interactions: Change in Pharmacokinetic Parameters of the Individual Components of VIEKIRA PAK in the Presence of Co-administered Drug

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug (mg)	n	DAA	Ratio (with/without co-administered drug) of DAA Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Alprazolam	0.5 single dose	12	ombitasvir	0.98 (0.93, 1.04)	1.00 (0.96, 1.04)	0.98 (0.93, 1.04)
			paritaprevir	0.91 (0.64, 1.31)	0.96 (0.73, 1.27)	1.12 (1.02, 1.23)
			ritonavir	0.92 (0.84, 1.02)	0.96 (0.89, 1.03)	1.01 (0.94, 1.09)
			dasabuvir	0.93	0.98	1.00

				(0.83, 1.04)	(0.87, 1.11)	(0.87, 1.15)
Amlodipine	5 single dose	14	ombitasvir	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.97, 1.04)	1.00 (0.97, 1.04)
			paritaprevir	0.77 (0.64, 0.94)	0.78 (0.68, 0.88)	0.88 (0.80, 0.95)
			ritonavir	0.96 (0.87, 1.06)	0.93 (0.89, 0.98)	0.95 (0.89, 1.01)
			dasabuvir	1.05 (0.97, 1.14)	1.01 (0.96, 1.06)	0.95 (0.89, 1.01)
Atazanavir/ ritonavir[a]	Atazanavir 300 and ritonavir 100 once daily in the evening	11	ombitasvir	0.83 (0.72, 0.96)	0.90 (0.78, 1.02)	1.00 (0.89, 1.13)
			paritaprevir	2.19 (1.61, 2.98)	3.16 (2.40, 4.17)	11.95 (8.94, 15.98)
			ritonavir	1.60 (1.38, 1.86)	3.18 (2.74, 3.69)	24.65 (18.64, 32.60)
			dasabuvir	0.81 (0.73, 0.91)	0.81 (0.71, 0.92)	0.80 (0.65, 0.98)
Carbamazepine	200 once daily followed by 200 twice daily	12	ombitasvir	0.69 (0.61, 0.78)	0.69 (0.64, 0.74)	NA
			paritaprevir	0.34 (0.25, 0.48)	0.30 (0.23, 0.38)	NA
			ritonavir	0.17 (0.12, 0.24)	0.13 (0.09, 0.17)	NA
			dasabuvir	0.45 (0.41, 0.50)	0.30 (0.28, 0.33)	NA
Cyclosporine	30 single dose[b]	10	ombitasvir	0.99 (0.92, 1.07)	1.08 (1.05, 1.11)	1.15 (1.08, 1.23)
			paritaprevir	1.44 (1.16, 1.78)	1.72 (1.49, 1.99)	1.85 (1.58, 2.18)
			ritonavir	0.90 (0.78, 1.04)	1.11 (1.04, 1.19)	1.49 (1.28, 1.74)
			dasabuvir	0.66 (0.58, 0.75)	0.70 (0.65, 0.76)	0.76 (0.71, 0.82)
Darunavir[c]	800 once daily	9	ombitasvir	0.86 (0.77, 0.95)	0.86 (0.79, 0.94)	0.87 (0.82, 0.92)
			paritaprevir	1.54 (1.14, 2.09)	1.29 (1.04, 1.61)	1.30 (1.09, 1.54)
			ritonavir	0.84 (0.72, 0.98)	0.85 (0.78, 0.93)	1.07 (0.93, 1.23)
			dasabuvir	1.10 (0.88, 1.37)	0.94 (0.78, 1.14)	0.90 (0.76, 1.06)
Darunavir/ ritonavir[d]	Darunavir 600 twice	7	ombitasvir	0.76 (0.65, 0.88)	0.73 (0.66, 0.80)	0.73 (0.64, 0.83)

	daily and ritonavir 100 once daily in the evening		paritaprevir	0.70 (0.43, 1.12)	0.59 (0.44, 0.79)	0.83 (0.69, 1.01)
			ritonavir	1.61 (1.30, 2.00)	1.28 (1.12, 1.45)	0.88 (0.79, 0.99)
			dasabuvir	0.84 (0.67, 1.05)	0.73 (0.62, 0.86)	0.54 (0.49, 0.61)
Darunavir/ ritonavir[e]	Darunavir 800 and ritonavir 100 once daily in the evening	12	ombitasvir	0.87 (0.82, 0.93)	0.87 (0.81, 0.93)	0.87 (0.80, 0.95)
			paritaprevir	0.70 (0.50, 0.99)	0.81 (0.60, 1.09)	1.59 (1.23, 2.05)
			ritonavir	1.19 (1.06, 1.33)	1.70 (1.54, 1.88)	14.15 (11.66, 17.18)
			dasabuvir	0.75 (0.64, 0.88)	0.72 (0.64, 0.82)	0.65 (0.58, 0.72)
Ethinyl estradiol/ Norgestimate	Ethinyl estradiol 0.035 and Norgestimate 0.25 once daily	7[f]	ombitasvir	1.05 (0.81, 1.35)	0.97 (0.81, 1.15)	1.00 (0.88, 1.12)
			paritaprevir	0.70 (0.40, 1.21)	0.66 (0.42, 1.04)	0.87 (0.67, 1.14)
			ritonavir	0.80 (0.53, 1.21)	0.71 (0.54, 0.94)	0.79 (0.68, 0.93)
			dasabuvir	0.51 (0.22, 1.18)	0.48 (0.23, 1.02)	0.53 (0.30, 0.95)
Furosemide	20 single dose	12	ombitasvir	1.14 (1.03, 1.26)	1.07 (1.01, 1.12)	1.12 (1.08, 1.16)
			paritaprevir	0.93 (0.63, 1.36)	0.92 (0.70, 1.21)	1.26 (1.16, 1.38)
			ritonavir	1.10 (0.96, 1.27)	1.04 (0.92, 1.18)	1.07 (0.99, 1.17)
			dasabuvir	1.12 (0.96, 1.31)	1.09 (0.96, 1.23)	1.06 (0.98, 1.14)
Gemfibrozil[g]	600 twice daily	11	ombitasvir	NA	NA	NA
			paritaprevir	1.21 (0.94, 1.57)	1.38 (1.18, 1.61)	NA
			ritonavir	0.84 (0.69, 1.03)	0.90 (0.78, 1.04)	NA
			dasabuvir	2.01 (1.71, 2.38)	11.25 (9.05, 13.99)	NA
Ketoconazole	400 once daily	12	ombitasvir	0.98 (0.90, 1.06)	1.17 (1.11, 1.24)	NA
			paritaprevir	1.37 (1.11, 1.69)	1.98 (1.63, 2.42)	NA
			ritonavir	1.27 (1.04, 1.56)	1.57 (1.36, 1.81)	NA

			dasabuvir	1.16 (1.03, 1.32)	1.42 (1.26, 1.59)	NA
Lopinavir/ ritonavir	400/100 twice daily	6	ombitasvir	1.14 (1.01, 1.28)	1.17 (1.07, 1.28)	1.24 (1.14, 1.34)
			paritaprevir	2.04 (1.30, 3.20)	2.17 (1.63, 2.89)	2.36 (1.00, 5.55)
			ritonavir	1.55 (1.16, 2.09)	2.05 (1.49, 2.81)	5.25 (3.33, 8.28)
			dasabuvir	0.99 (0.75, 1.31)	0.93 (0.75, 1.15)	0.68 (0.57, 0.80)
Lopinavir/ ritonavir[h]	800/200 once daily	12	ombitasvir	0.87 (0.83, 0.92)	0.97 (0.94, 1.02)	1.11 (1.06, 1.16)
			paritaprevir	0.99 (0.79, 1.25)	1.87 (1.40, 2.52)	8.23 (5.18, 13.07)
			ritonavir	1.57 (1.34, 1.83)	2.62 (2.32, 2.97)	19.46 (15.93, 23.77)
			dasabuvir	0.56 (0.47, 0.66)	0.54 (0.46, 0.65)	0.47 (0.39, 0.58)
Omeprazole	40 once daily	11	ombitasvir	1.02 (0.95, 1.09)	1.05 (0.98, 1.12)	1.04 (0.98, 1.11)
			paritaprevir	1.19 (1.04, 1.36)	1.18 (1.03, 1.37)	0.92 (0.76, 1.12)
			ritonavir	1.04 (0.96, 1.12)	1.02 (0.97, 1.08)	0.97 (0.89, 1.05)
			dasabuvir	1.13 (1.03, 1.25)	1.08 (0.98, 1.20)	1.05 (0.93, 1.19)
Pravastatin	10 once daily	12	ombitasvir	0.95 (0.89, 1.02)	0.94 (0.89, 0.99)	0.94 (0.89, 0.99)
			paritaprevir	0.96 (0.69, 1.32)	1.13 (0.92, 1.38)	1.39 (1.21, 1.59)
			ritonavir	0.89 (0.73, 1.09)	0.95 (0.86, 1.05)	1.08 (0.98, 1.19)
			dasabuvir	1.00 (0.87, 1.14)	0.96 (0.85, 1.09)	1.03 (0.91, 1.15)
Rosuvastatin	5 once daily	11	ombitasvir	0.92 (0.82, 1.04)	0.89 (0.83, 0.95)	0.88 (0.83, 0.94)
			paritaprevir	1.59 (1.13, 2.23)	1.52 (1.23, 1.90)	1.43 (1.22, 1.68)
			ritonavir	0.98 (0.84, 1.15)	1.02 (0.93, 1.12)	1.00 (0.90, 1.12)
			dasabuvir	1.07 (0.92, 1.24)	1.08 (0.92, 1.26)	1.15 (1.05, 1.25)
Rilpivirine	25 once daily	10	ombitasvir	1.11	1.09	1.05

	(morning)[i]			(1.02, 1.20)	(1.04, 1.14)	(1.01, 1.08)
			paritaprevir	1.30 (0.94, 1.81)	1.23 (0.93, 1.64)	0.95 (0.84, 1.07)
			ritonavir	1.10 (0.98, 1.24)	1.08 (0.93, 1.27)	0.97 (0.91, 1.04)
			dasabuvir	1.18 (1.02, 1.37)	1.17 (0.99, 1.38)	1.10 (0.89, 1.37)
Tacrolimus	2 single dose	12	ombitasvir	0.93 (0.88, 0.99)	0.94 (0.89, 0.98)	0.94 (0.91, 0.96)
			paritaprevir	0.57 (0.42, 0.78)	0.66 (0.54, 0.81)	0.73 (0.66, 0.80)
			ritonavir	0.76 (0.63, 0.91)	0.87 (0.79, 0.97)	1.03 (0.89, 1.19)
			dasabuvir	0.85 (0.73, 0.98)	0.90 (0.80, 1.02)	1.01 (0.91, 1.11)

a. Atazanavir plus 100 mg ritonavir administered in the evening, 12 hours after morning dose of VIEKIRA PAK.
b. 30 mg cyclosporine was administered with VIEKIRA PAK in the test arm and 100 mg cyclosporine was administered in the reference arm without VIEKIRA PAK.
c. Darunavir administered with VIEKIRA PAK in the morning was compared to darunavir administered with 100 mg ritonavir in the morning.
d. Darunavir administered with VIEKIRA PAK in the morning and with 100 mg ritonavir in the evening was compared to darunavir administered with 100 mg ritonavir in the morning and evening.
e. Darunavir plus 100 mg ritonavir administered in the evening, 12 hours after the morning dose of VIEKIRA PAK compared to darunavir administered with 100 mg ritonavir in the evening.
f. N=3 for dasabuvir.
g. Study was conducted with paritaprevir, ritonavir and dasabuvir.
h. Lopinavir/ritonavir administered in the evening, 12 hours after morning dose of VIEKIRA PAK.
i. Similar increases were observed when rilpivirine was dosed in the evening with food or 4 hours after food.

NA: not available/not applicable; DAA: Direct-acting antiviral agent; CI: Confidence interval
Doses of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir were 25 mg, 150 mg and 100 mg. Doses of dasabuvir were 250 mg or 400 mg (both doses showed similar exposures).
Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir were dosed once daily and dasabuvir was dosed twice daily in all the above studies except studies with gemfibrozil, ketoconazole and carbamazepine that used single doses.

Table 7 summarizes the effects of VIEKIRA PAK on the pharmacokinetics of co-administered drugs which showed clinically relevant changes. For information regarding clinical recommendations, see *Drug Interactions (7)*.

Table 7. Drug Interactions: Change in Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drug in the Presence of VIEKIRA PAK

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug (mg)	n	Ratio (with/without VIEKIRA PAK) of Co-administered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Alprazolam	0.5 single dose	12	1.09 (1.03, 1.15)	1.34 (1.15, 1.55)	NA
Amlodipine	5 single dose	14	1.26 (1.11, 1.44)	2.57 (2.31, 2.86)	NA
Atazanavir/ritonavir[a]	Atazanavir 300 and ritonavir 100 once daily in the evening	12	1.02 (0.92, 1.13)[b]	1.19 (1.11, 1.28)[b]	1.68 (1.44, 1.95)[b]
Buprenorphine	Buprenorphine: 4 to 24 once daily and Naloxone 1 to 6 once daily	10	2.18 (1.78, 2.68)[c]	2.07 (1.78, 2.40)[c]	3.12 (2.29, 4.27)[c]
Norbuprenorphine			2.07 (1.42, 3.01)[c]	1.84 (1.30, 2.60)[c]	2.10 (1.49, 2.97)[c]
Naloxone			1.18 (0.81, 1.73)	1.28 (0.92, 1.79)[c]	NA
Carbamazepine	200 once daily followed by 200 twice daily	12	1.10 (1.07, 1.14)	1.17 (1.13, 1.22)	1.35 (1.27, 1.45)
Carbamazepine's metabolite, carbamazepine-10,11-epoxide (CBZE)			0.84 (0.82, 0.87)	0.75 (0.73, 0.77)	0.57 (0.54, 0.61)
Cyclosporine	30 single dose[d]	10	1.01 (0.85, 1.20)[c]	5.82 (4.73, 7.14)[c]	15.80 (13.81, 18.09)[c]
Darunavir[e]	800 once daily	8	0.92 (0.87, 0.98)[b]	0.76 (0.71, 0.82)[b]	0.52 (0.47, 0.58)[b]
Darunavir/ritonavir[f]	Darunavir 600 twice daily and ritonavir 100 once daily in the evening	7	0.87 (0.79, 0.96)[b]	0.80 (0.74, 0.86)[b]	0.57 (0.48, 0.67)[b]
Darunavir/ritonavir[g]	Darunavir 800 and ritonavir 100 once daily in the evening	10	0.79 (0.70, 0.90)[b]	1.34 (1.25, 1.43)[b]	0.54 (0.48, 0.62)[b]
Ethinyl Estradiol	Ethinyl estradiol 0.035 and	8	1.16 (0.90, 1.50)	1.06 (0.96, 1.17)	1.12 (0.94, 1.33)
Norelgestromin		9	2.01	2.60	3.11

	Norgestimate		(1.77, 2.29)	(2.30, 2.95)	(2.51, 3.85)
Norgestrel	0.25 once daily	9	2.26 (1.91, 2.67)	2.54 (2.09, 3.09)	2.93 (2.39, 3.57)
Furosemide	20 single dose	12	1.42 (1.17, 1.72)	1.08 (1.00, 1.17)	NA
Ketoconazole	400 once daily	12	1.15 (1.09, 1.21)	2.17 (2.05, 2.29)	NA
Lopinavir/ritonavir	400/100 twice daily	6	0.87 (0.76, 0.99)[b]	0.94 (0.81, 1.10)[b]	1.15 (0.93, 1.42)[b]
Lopinavir/ritonavir[h]	800/200 once daily	12	0.86 (0.80, 0.93)[b]	0.94 (0.87, 1.01)[b]	3.18 (2.49, 4.06)[b]
Omeprazole	40 once daily	11	0.62 (0.48, 0.80)	0.62 (0.51, 0.75)	NA
Pravastatin	10 once daily	12	1.37 (1.11, 1.69)	1.82 (1.60, 2.08)	NA
Rosuvastatin	5 once daily	11	7.13 (5.11, 9.96)	2.59 (2.09, 3.21)	0.59 (0.51, 0.69)
Rilpivirine	25 once daily (morning)[i]	8	2.55 (2.08, 3.12)	3.25 (2.80, 3.77)	3.62 (3.12, 4.21)
Tacrolimus	2 single dose	12	3.99 (3.21, 4.97)[c]	57.13 (45.53, 71.69)[c]	16.56 (12.97, 21.16)[c]

a. Atazanavir plus 100 mg ritonavir administered in the evening, 12 hours after morning dose of VIEKIRA PAK.
b. Atazanavir or darunavir or lopinavir parameters are reported.
c. Dose normalized parameters reported.
d. 30 mg cyclosporine was administered with VIEKIRA PAK in the test arm and 100 mg cyclosporine was administered in the reference arm without VIEKIRA PAK.
e. Darunavir administered with VIEKIRA PAK in the morning was compared to darunavir administered with 100 mg ritonavir in the morning.
f. Darunavir administered with VIEKIRA PAK in the morning and with 100 mg ritonavir in the evening was compared to darunavir administered with 100 mg ritonavir in the morning and evening.
g. Darunavir plus 100 mg ritonavir administered in the evening, 12 hours after morning dose of VIEKIRA PAK compared to darunavir administered with 100 mg ritonavir in the evening.
h. Lopinavir/ritonavir administered in the evening, 12 hours after morning dose of VIEKIRA PAK.
i. Similar increases were observed when rilpivirine was dosed in the evening with food or 4 hours after food.

NA: not available/not applicable; CI: Confidence interval
Doses of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir were 25 mg, 150 mg and 100 mg. Doses of dasabuvir were 250 mg or 400 mg (both doses showed similar exposures).
Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir were dosed once daily and dasabuvir was dosed twice daily in all the above studies except studies with ketoconazole and carbamazepine that used single doses.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

VIEKIRA PAK combines three direct-acting antiviral agents with distinct mechanisms of action and non-overlapping resistance profiles to target HCV at multiple steps in the viral lifecycle.

Ombitasvir

Ombitasvir is an inhibitor of HCV NS5A, which is essential for viral RNA replication and virion assembly. The mechanism of action of ombitasvir has been characterized based on cell culture antiviral activity and drug resistance mapping studies.

Paritaprevir

Paritaprevir is an inhibitor of the HCV NS3/4A protease which is necessary for the proteolytic cleavage of the HCV encoded polyprotein (into mature forms of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B proteins) and is essential for viral replication. In a biochemical assay, paritaprevir inhibited the proteolytic activity of recombinant HCV genotype 1a and 1b NS3/4A protease enzymes with IC_{50} values of 0.18 nM and 0.43 nM, respectively. Paritaprevir inhibited the activity of NS3/4A enzymes from single isolates of genotypes 2a, 2b, 3a, and 4a with IC_{50} values of 2.4 nM, 6.3 nM, 14.5 nM, and 0.16 nM, respectively.

Dasabuvir

Dasabuvir is a non-nucleoside inhibitor of the HCV RNA-dependent RNA polymerase encoded by the NS5B gene, which is essential for replication of the viral genome. In a biochemical assay, dasabuvir inhibited a panel of genotype 1a and 1b NS5B polymerases with median IC_{50} values of 2.8 nM (range 2.4 nM to 4.2 nM; n = 3) and 3.7 nM (range 2.2 nM to 10.7 nM; n = 4), respectively. Based on drug resistance mapping studies of HCV genotypes 1a and 1b, dasabuvir targets the palm domain of the NS5B polymerase, and is therefore referred to as a non-nucleoside NS5B-palm polymerase inhibitor. Dasabuvir had reduced activity in biochemical assays against NS5B polymerases from HCV genotypes 2a, 2b, 3a and 4a (IC_{50} values ranging from 900 nM to >20 μM).

Antiviral Activity

Ombitasvir

The EC_{50} values of ombitasvir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays were 14.1 pM and 5 pM, respectively. The median EC_{50} values of ombitasvir against HCV replicons containing NS5A genes from a panel of genotype 1a and 1b isolates from treatment-naïve subjects were 0.68 pM (range 0.35 to 0.88 pM; n = 11) and 0.94 pM (range 0.74 to 1.5 pM; n = 11), respectively. Ombitasvir had EC_{50} values of 12 pM, 4.3 pM, 19 pM, 1.7 pM, 3.2 pM, and 366 pM against chimeric replicons constructed with NS5A from single isolates representing genotypes 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a, respectively.

Paritaprevir

The EC_{50} values of paritaprevir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in the HCV replicon cell culture assay were 1.0 nM and 0.21 nM, respectively. The median EC_{50} values of paritaprevir against HCV replicons containing NS3 genes from a panel of genotype 1a and 1b isolates from treatment-naïve subjects were 0.68 nM (range 0.43 nM to 1.87 nM; n = 11)

and 0.06 nM (range 0.03 nM to 0.09 nM; n = 9), respectively. Paritaprevir had an EC_{50} value of 5.3 nM against the HCV genotype 2a-JFH-1 replicon cell line, and EC_{50} values of 19 nM, 0.09 nM, and 0.68 nM against replicon cell lines containing NS3 from a single isolate each of genotype 3a, 4a, and 6a, respectively.

In HCV replicon cell culture assays, ritonavir did not exhibit a direct antiviral effect and the presence of ritonavir did not affect the antiviral activity of paritaprevir.

Dasabuvir

The EC_{50} values of dasabuvir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays were 7.7 nM and 1.8 nM, respectively. The median EC_{50} values of dasabuvir against HCV replicons containing NS5B genes from a panel of genotype 1a and 1b isolates from treatment-naïve subjects were 0.6 nM (range 0.4 nM to 2.1 nM; n = 11) and 0.3 nM (range 0.2 nM to 2 nM; n = 10), respectively.

Combination Antiviral Activity

Evaluation of pairwise combinations of ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir and ribavirin in HCV genotype 1 replicon cell culture assays showed no evidence of antagonism in antiviral activity.

Resistance

In Cell Culture

Exposure of HCV genotype 1a and 1b replicons to ombitasvir, paritaprevir or dasabuvir resulted in the emergence of drug resistant replicons carrying amino acid substitutions in NS5A, NS3, or NS5B, respectively. Amino acid substitutions in NS5A, NS3, or NS5B selected in cell culture or identified in Phase 2b and 3 clinical trials were phenotypically characterized in genotype 1a or 1b replicons.

For ombitasvir, in HCV genotype 1a replicons single NS5A substitutions M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, and Y93C/H/L/N reduced ombitasvir antiviral activity by 58- to 67,000-fold. In genotype 1b replicons, single NS5A substitutions L28T, L31F/V, and Y93H reduced ombitasvir antiviral activity by 8- to 661-fold. In general, combinations of ombitasvir resistance-associated substitutions in HCV genotype 1a or 1b replicons further reduced ombitasvir antiviral activity.

For paritaprevir, in HCV genotype 1a replicons single NS3 substitutions F43L, R155G/K/S, A156T, and D168A/E/F/H/N/V/Y reduced paritaprevir antiviral activity by 7- to 219-fold. An NS3 Q80K substitution in a genotype 1a replicon reduced paritaprevir antiviral activity by 3-fold. Combinations of V36M, Y56H, or E357K with R155K or D168 substitutions reduced the activity of paritaprevir by an additional 2- to 7-fold relative to the single R155K or D168 substitutions in genotype 1a replicons. In genotype 1b replicons single NS3 substitutions A156T and D168A/H/V reduced paritaprevir antiviral activity by 7- to 159-fold. The combination of Y56H with D168 substitutions reduced the activity of paritaprevir by an additional 16- to 26-fold relative to the single D168 substitutions in genotype 1b replicons.

For dasabuvir, in HCV genotype 1a replicons single NS5B substitutions C316Y, M414I/T, E446K/Q, Y448C/H, A553T, G554S, S556G/R, and Y561H reduced dasabuvir antiviral activity by 8- to 1,472-fold. In genotype 1b replicons, single NS5B substitutions C316H/N/Y,

S368T, N411S, M414I/T, Y448C/H, A553V, S556G and D559G reduced dasabuvir antiviral activity by 5- to 1,569-fold.

In Clinical Studies

In a pooled analysis of subjects treated with regimens containing ombitasvir, paritaprevir, and dasabuvir with or without ribavirin (for 12 or 24 weeks) in Phase 2b and Phase 3 clinical trials, resistance analyses were conducted for 64 subjects who experienced virologic failure (20 with on-treatment virologic failure, 44 with post-treatment relapse). Treatment-emergent substitutions observed in the viral populations of these subjects are shown in Table 8. Treatment-emergent substitutions were detected in all 3 HCV drug targets in 30/57 (53%) HCV genotype 1a infected subjects, and 1/6 (17%) HCV genotype 1b infected subjects.

Table 8. Treatment-Emergent Amino Acid Substitutions in the Pooled Analysis of VIEKIRA PAK with and without Ribavirin Regimens (12- or 24-week durations) in Phase 2b and Phase 3 Clinical Trials

Target	Emergent Amino Acid Substitutions	Genotype 1a N = 58[a] % (n)	Genotype 1b N = 6 % (n)
NS3	Any of the following NS3 substitutions: V36A/M/T, F43L, V55I, Y56H, Q80L, I132V, R155K, A156G, D168(any), P334S, S342P, E357K, V406A/I, T449I, P470S, V23A (NS4A)	88 (51)	67 (4)
	V36A/M/T[b]	7 (4)	--
	V55I[b]	7 (4)	--
	Y56H[b]	10 (6)	50 (3)
	I132V[b]	7 (4)	--
	R155K	16 (9)	--
	D168 (any)[d]	72 (42)	67 (4)
	D168V	59 (34)	50 (3)
	P334S[b,c]	7 (4)	--
	E357K[b,c]	5 (3)	17 (1)
	V406A/I[b,c]	5 (3)	--
	T449I[b,c]	5 (3)	--
	P470S[b,c]	5 (3)	--
	NS4A V23A[b]	--	17 (1)
	F43L[b], Q80L[b], A156G, S342P[b,c]	<5%	--
NS5A	Any of the following NS5A substitutions: K24R, M28A/T/V, Q30E/K/R, H/Q54Y, H58D/P/R, Y93C/H/N	78 (45)	33 (2)
	K24R	5 (3)	--
	M28A/T/V	33 (19)	--

	Q30E/K/R	47 (27)	--
	H/Q54Y	--	17(1)
	H58D/P/R	7 (4)	--
	Y93C/N	5 (3)	--
	Y93H	--	33 (2)
NS5B	Any of the following NS5B substitutions: G307R, C316Y, M414I/T, E446K/Q, A450V, A553I/T/V, G554S, S556G/R, G558R, D559G/I/N/V, Y561H	67 (38)	33 (2)
	C316Y	4 (2)	17 (1)
	M414I	--	17 (1)
	M414T	5 (3)	17 (1)
	A553I/T/V	7 (4)	--
	S556G/R	39 (22)	17 (1)
	D559G/I/N/V	7 (4)	--
	Y561H	5 (3)	--
	G307R, E446K/Q, A450V, G554S, G558R	<5%	--

a. N = 57 for the NS5B target.
b. Substitutions were observed in combination with other emergent substitutions at NS3 position R155 or D168.
c. Position located in NS3 helicase domain.
d. D168A/F/H/I/L/N/T/V/Y.

Persistence of Resistance-Associated Substitutions

The persistence of ombitasvir, paritaprevir, and dasabuvir treatment-emergent amino acid substitutions in NS5A, NS3, and NS5B, respectively, was assessed in HCV genotype 1a-infected subjects in Phase 2 trials whose virus had at least 1 treatment-emergent resistance-associated substitution in the drug target, and with available data through at least 24 weeks post-treatment. Population and clonal nucleotide sequence analyses (assay sensitivity approximately 5-10%) were conducted to detect the persistence of viral populations with treatment-emergent substitutions.

For ombitasvir, viral populations with 1 or more resistance-associated treatment-emergent substitutions in NS5A persisted at detectable levels through at least Post-Treatment Week 24 in 24/24 (100%) subjects, and through Post-Treatment Week 48 in 18/18 (100%) subjects with available data.

For paritaprevir, viral populations with 1 or more treatment-emergent substitutions in NS3 persisted at detectable levels through at least Post-Treatment Week 24 in 17/29 (59%) subjects, and through Post-Treatment Week 48 in 5/22 (23%) subjects with available data. Resistance-associated variant R155K remained detectable in 5/8 (63%) subjects through Post-Treatment Week 24, and in 1/5 (20%) subjects through Post-Treatment Week 48. Resistance-associated D168 substitutions remained detectable in 6/22 (27%) subjects through Post-Treatment Week 24, and were no longer detectable through Post-Treatment Week 48.

For dasabuvir, viral populations with 1 or more treatment-emergent substitutions in NS5B persisted at detectable levels through at least Post-Treatment Week 24 in 11/16 (69%) subjects, and through Post-Treatment Week 48 in 8/15 (53%) subjects with available data. Treatment-emergent S556G persisted through Post-Treatment Week 48 in 6/9 (67%) subjects.

Due to virologic failure rates in clinical trials of less than 1% for subjects infected with HCV genotype 1b, trends in persistence of treatment-emergent substitutions in this genotype could not be established.

The lack of detection of virus containing a resistance-associated substitution does not indicate that the resistant virus is no longer present at clinically significant levels. The long-term clinical impact of the emergence or persistence of virus containing VIEKIRA PAK-resistance-associated substitutions is unknown.

Effect of Baseline HCV Polymorphisms on Treatment Response

A pooled analysis of subjects in the Phase 3 clinical trials of ombitasvir, paritaprevir, and dasabuvir with or without ribavirin was conducted to explore the association between baseline HCV NS5A, NS3, or NS5B resistance-associated polymorphisms and treatment outcome. Baseline samples from HCV genotype 1a infected subjects who experienced virologic failure (n=47), as well as samples from a subset of demographically matched subjects who achieved SVR (n=94), were analyzed to compare the frequencies of resistance-associated polymorphisms in these two populations. The NS3 Q80K polymorphism was detected in approximately 38% of subjects in this analysis and was enriched approximately 2-fold in virologic failure subjects compared to SVR-achieving subjects. Ombitasvir resistance-associated polymorphisms in NS5A (pooling data from all resistance-associated amino acid positions) were detected in approximately 22% of subjects in this analysis and similarly were enriched approximately 2-fold in virologic failure subjects. Dasabuvir resistance-associated polymorphisms in NS5B were detected in approximately 5% of subjects in this analysis and were not enriched in virologic failure subjects.

In contrast to the Phase 3 subset analysis, no association of NS3 or NS5A polymorphisms and treatment outcome was seen in an analysis of noncirrhotic HCV genotype 1a-infected subjects (n=174 for NS3 and n=183 for NS5A) who received ombitasvir, paritaprevir, and dasabuvir with or without ribavirin (for 12 or 24 weeks) in a Phase 2b trial.

Baseline HCV polymorphisms are not expected to have a substantial impact on the likelihood of achieving SVR when VIEKIRA PAK is used as recommended for HCV genotype 1a and 1b infected patients, based on the low virologic failure rates observed in clinical trials.

Cross-resistance

Cross-resistance is expected among NS5A inhibitors, NS3/4A protease inhibitors, and non-nucleoside NS5B-palm inhibitors by class. Dasabuvir retained full activity against HCV replicons containing a single NS5B L159F, S282T, or V321A substitution, which are associated with resistance or prior exposure to nucleos(t)ide analogue NS5B polymerase inhibitors. In clinical trials of VIEKIRA PAK, no subjects who experienced virologic failure had treatment-emergent substitutions potentially associated with resistance to nucleot(s)ide analogue NS5B polymerase inhibitors.

The impact of prior ombitasvir, paritaprevir, or dasabuvir treatment experience on the efficacy of other NS5A inhibitors, NS3/4A protease inhibitors, or NS5B inhibitors has not been studied. Similarly, the efficacy of VIEKIRA PAK has not been studied in subjects who have failed prior treatment with another NS5A inhibitor, NS3/4A protease inhibitor, or NS5B inhibitor.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Ombitasvir

Ombitasvir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dose tested (150 mg per kg per day). Similarly, ombitasvir was not carcinogenic in a 2-year rat study up to the highest dose tested (30 mg per kg per day), resulting in ombitasvir exposures approximately 16-fold higher than those in humans at 25 mg.

Ombitasvir and its major inactive human metabolites (M29, M36) were not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays.

Paritaprevir, ritonavir

Paritaprevir, ritonavir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dose tested (300/30 mg per kg per day). Similarly, paritaprevir, ritonavir was not carcinogenic in a 2-year rat study up to the highest dose tested (300/30 mg per kg per day), resulting in paritaprevir exposures approximately 9-fold higher than those in humans at 150 mg.

Paritaprevir was positive in an *in vitro* chromosome aberration test using human lymphocytes. Paritaprevir was negative in a bacterial mutation assay, and in two *in vivo* genetic toxicology assays (rat bone marrow micronucleus and rat liver Comet tests).

Dasabuvir

Dasabuvir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dose tested (2000 mg per kg per day). Similarly, dasabuvir was not carcinogenic in a 2-year rat study up to the highest dose tested (800 mg per kg per day), resulting in dasabuvir exposures approximately 19-fold higher than those in humans at 500 mg.

Dasabuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

If VIEKIRA PAK is administered with ribavirin, refer to the prescribing information for ribavirin for information on carcinogenesis, and mutagenesis.

Impairment of Fertility

Ombitasvir

Ombitasvir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in mice up to the highest dose of 200 mg per kg per day. Ombitasvir exposures at this dose were approximately 25-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose.

Paritaprevir, ritonavir

Paritaprevir, ritonavir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in rats up to the highest dose of 300/30 mg per kg per day. Paritaprevir exposures at this dose were approximately 2- to 5-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose.

Dasabuvir

Dasabuvir had no effects on embryo-fetal viability or on fertility when evaluated in rats up to the highest dose of 800 mg per kg per day. Dasabuvir exposures at this dose were approximately 16-fold the exposure in humans at the recommended clinical dose.

If VIEKIRA PAK is administered with ribavirin, refer to the prescribing information for ribavirin for information on Impairment of Fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

The efficacy and safety of VIEKIRA PAK was evaluated in six randomized, multicenter, clinical trials in 2,308 subjects with genotype 1 (GT1) chronic hepatitis C virus (HCV) infection, including one trial exclusively in subjects with cirrhosis with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), as summarized in Table 9.

Table 9. Randomized, Multicenter Trials Conducted with VIEKIRA PAK With or Without Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic HCV GT1 Infection

Trial	Population	Study Arms (Number of Subjects Treated)
SAPPHIRE-I (double-blind)	GT1 (a and b) TN[a] without cirrhosis	• VIEKIRA PAK + RBV (473) • Placebo (158)
SAPPHIRE-II (double-blind)	GT1 (a and b) TE[b] without cirrhosis	• VIEKIRA PAK + RBV (297) • Placebo (97)
PEARL-II (open-label)	GT1b TE without cirrhosis	• VIEKIRA PAK + RBV (88) • VIEKIRA PAK (91)
PEARL-III (double-blind)	GT1b TN without cirrhosis	• VIEKIRA PAK + RBV (210) • VIEKIRA PAK (209)
PEARL-IV (double-blind)	GT1a TN without cirrhosis	• VIEKIRA PAK + RBV (100) • VIEKIRA PAK (205)
TURQUOISE-II (open-label)	GT1 (a and b) TN & TE with cirrhosis	• VIEKIRA PAK + RBV (12 weeks) (208) • VIEKIRA PAK + RBV (24 weeks) (172)

a. TN, treatment-naïve was defined as not having received any prior therapy for HCV infection.
b. TE, treatment-experienced subjects were defined as either: prior relapsers, prior partial responders, or prior null responders to pegIFN/RBV treatment.

- In SAPPHIRE-I and -II, subjects without cirrhosis were randomized to VIEKIRA PAK in combination with ribavirin for 12 weeks or to placebo. Subjects in the placebo arm received placebo for 12 weeks, after which they received open-label VIEKIRA PAK in combination with RBV for 12 weeks *[see Clinical Studies (14.2)]*.
- In PEARL-II, -III and -IV, subjects without cirrhosis were randomized to receive VIEKIRA PAK with or without RBV for 12 weeks of treatment *[see Clinical Studies (14.2)]*.
- In the open-label TURQUOISE-II trial, subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) who were either treatment-naïve or pegylated interferon/RBV (pegIFN/RBV) treatment-experienced were randomized to receive VIEKIRA PAK in combination with RBV for either 12 or 24 weeks of treatment. Subjects who previously failed therapy with a treatment regimen that included VIEKIRA PAK or other direct-acting antiviral agents were excluded *[see Clinical Studies (14.3)]*.

In these six clinical trials, the ombitasvir, paritaprevir, ritonavir dose was 25/150/100 mg once daily and the dasabuvir dose was 250 mg twice daily. Doses of drugs in VIEKIRA PAK were not adjusted. For subjects who received RBV, the RBV dose was 1000 mg per day for subjects weighing less than 75 kg or 1200 mg per day for subjects weighing greater than or equal to 75 kg. RBV dose adjustments were performed according to the RBV labeling.

VIEKIRA PAK with RBV was also evaluated in the following two studies:

- HCV GT1-infected liver transplant recipients (CORAL-I) *[see Clinical Studies (14.5)]*.
- Subjects with HCV GT1 co-infected with HIV-1 (TURQUOISE-I) *[see Clinical Studies (14.6)]*.

In all eight clinical studies, sustained virologic response was defined as HCV RNA below the lower limit of quantification (<LLOQ) 12 weeks after the end of treatment (SVR12). Plasma HCV RNA levels were measured using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System, which has an LLOQ of 25 IU per mL. Outcomes for subjects not achieving an SVR12 were recorded as on-treatment virologic failure (VF), post-treatment virologic relapse through post-treatment Week 12 or failure due to other non-virologic reasons (e.g., premature discontinuation, adverse event, lost to follow-up, consent withdrawn).

14.2 Clinical Trial Results in Adults with Chronic HCV Genotype 1a and 1b Infection without Cirrhosis

Subjects with Chronic HCV GT1a Infection without Cirrhosis

Subjects with HCV GT1a infection without cirrhosis treated with VIEKIRA PAK with RBV for 12 weeks in SAPPHIRE-I and -II and in PEARL-IV *[see Clinical Studies (14.1)]* had a median age of 53 years (range: 18 to 70); 63% of the subjects were male; 90% were White; 7% were Black/African American; 8% were Hispanic or Latino; 19% had a body mass index of at least 30 kg per m^2; 55% of patients were enrolled in US sites; 72% had IL28B (rs12979860) non-CC genotype; 85% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU per mL.

Table 10 presents treatment outcomes for HCV GT1a treatment-naïve and treatment-experienced subjects treated with VIEKIRA PAK with RBV for 12 weeks in SAPPHIRE-I, PEARL-IV and SAPPHIRE-II.

Treatment-naïve, HCV GT1a-infected subjects without cirrhosis treated with VIEKIRA PAK in combination with RBV for 12 weeks in PEARL-IV had a significantly higher SVR12 rate than subjects treated with VIEKIRA PAK alone (97% and 90% respectively; difference +7% with 95% confidence interval, +1% to +12%). VIEKIRA PAK alone was not studied in treatment-experienced subjects with GT1a infection.

In SAPPHIRE-I and SAPPHIRE-II, no placebo subject achieved a HCV RNA <25 IU/mL during treatment.

Table 10. SVR12 for HCV Genotype 1a-Infected Subjects without Cirrhosis Who Were Treatment-Naïve or Previously Treated with PegIFN/RBV

	VIEKIRA PAK with RBV for 12 Weeks % (n/N)
GT1a treatment-naïve	
SAPPHIRE-I SVR12	96% (308/322)
Outcome for subjects without SVR12	
On-treatment VF	<1% (1/322)
Relapse	2% (6/314)
Other	2% (7/322)
PEARL-IV SVR12	97% (97/100)
Outcome for subjects without SVR12	
On-treatment VF	1% (1/100)
Relapse	1% (1/98)
Other	1% (1/100)
GT1a treatment-experienced	
SAPPHIRE-II SVR12	96% (166/173)
Outcome for subjects without SVR12	
On-treatment VF	0% (0/173)
Relapse	3% (5/172)
Other	1% (2/173)
SVR12 by Prior pegIFN Experience	
Null Responder	95% (83/87)
Partial Responder	100% (36/36)
Relapser	94% (47/50)

Subjects with Chronic HCV GT1b Infection without Cirrhosis

Subjects with HCV GT1b infection without cirrhosis were treated with VIEKIRA PAK with or without RBV for 12 weeks in PEARL-II and -III *[see Clinical Studies (14.1)]*. Subjects had a

median age of 52 years (range: 22 to 70); 47% of the subjects were male; 93% were White; 5% were Black/African American; 2% were Hispanic or Latino; 21% had a body mass index of at least 30 kg per m^2; 21% of patients were enrolled in US sites; 83% had IL28B (rs12979860) non-CC genotype; 77% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU per mL.

The SVR rate for HCV GT1b-infected subjects without cirrhosis treated with VIEKIRA PAK without RBV for 12 weeks in PEARL-II (treatment-experienced: null responder, n=32; partial responder, n=26; relapser, n=33) and PEARL-III (treatment-naïve, n=209) was 100%.

14.3 Clinical Trial Results in Adults with Chronic HCV Genotype 1a and 1b Infection and Compensated Cirrhosis

TURQUOISE-II was an open-label trial that enrolled 380 HCV GT1a and 1b-infected subjects with cirrhosis and mild hepatic impairment (Child-Pugh A) who were either treatment-naïve or did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Subjects were randomized to receive VIEKIRA PAK in combination with RBV for either 12 or 24 weeks of treatment.

Treated subjects had a median age of 58 years (range: 21 to 71); 70% of the subjects were male; 95% were White; 3% were Black/African American; 12% were Hispanic or Latino; 28% had a body mass index of at least 30 kg per m^2; 43% of patients were enrolled in US sites; 82% had IL28B (rs12979860) non-CC genotype; 86% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU per mL; 69% had HCV GT1a infection, 31% had HCV GT1b infection; 42% were treatment-naïve, 36% were prior pegIFN/RBV null responders; 8% were prior pegIFN/RBV partial responders, 14% were prior pegIFN/RBV relapsers; 15% had platelet counts of less than 90 x 10^9 per L; 50% had albumin less than 4.0 mg per dL.
Table 11 presents treatment outcomes for GT1 treatment-naïve and treatment-experienced subjects with cirrhosis treated with VIEKIRA PAK with RBV for 12 or 24 weeks in TURQUOISE-II. In GT1a infected subjects, the overall SVR12 rate difference between 24 and 12 weeks of treatment with VIEKIRA PAK with RBV was +6% with 95% confidence interval, -0.1% to +13% with differences varying by pretreatment history.

Table 11. TURQUOISE-II: SVR12 for Chronic HCV Genotype 1-Infected Subjects with Cirrhosis Who Were Treatment-Naïve or Previously Treated with pegIFN/RBV

	GT1a		GT1b
	VIEKIRA PAK with RBV for 24 Weeks % (n/N)	**VIEKIRA PAK with RBV for 12 Weeks % (n/N)**	**VIEKIRA PAK with RBV for 12 Weeks % (n/N)**
SVR12	95% (115/121)	89% (124/140)	99% (67/68)
Outcome for subjects without SVR12			
On-treatment VF	2% (3/121)	<1% (1/140)	0% (0/68)
Relapse	1% (1/116)	8% (11/135)	1% (1/68)
Other	2% (2/121)	3% (4/140)	0% (0/68)
SVR12 for Naïve	95% (53/56)	92% (59/64)	100% (22/22)
SVR12 by Prior pegIFN Experience			
Null Responder	93% (39/42)	80% (40/50)	100% (25/25)

Partial Responder	100% (10/10)	100% (11/11)	86% (6/7)
Relapser	100% (13/13)	93% (14/15)	100% (14/14)

14.4 Effect of Ribavirin Dose Reductions on SVR12

Seven percent of subjects (101/1551) treated with VIEKIRA PAK with RBV had a RBV dose adjustment due to a decrease in hemoglobin level; of these, 98% (98/100) achieved an SVR12.

14.5 Clinical Trial of Selected Liver Transplant Recipients (CORAL-I)

VIEKIRA PAK with RBV was administered for 24 weeks to 34 HCV GT1-infected liver transplant recipients who were at least 12 months post transplantation at enrollment with normal hepatic function and mild fibrosis (Metavir fibrosis score F2 or lower). The initial dose of RBV was left to the discretion of the investigator with 600 to 800 mg per day being the most frequently selected dose range at initiation of VIEKIRA PAK and at the end of treatment.

Of the 34 subjects (29 with HCV GT1a infection and 5 with HCV GT1b infection) enrolled, (97%) achieved SVR12 (97% in subjects with GT1a infection and 100% of subjects with GT1b infection). One subject with HCV GT1a infection relapsed post-treatment.

14.6 Clinical Trial in Subjects with HCV/HIV-1 Co-infection (TURQUOISE-I)

In an open-label clinical trial 63 subjects with HCV GT1 infection co-infected with HIV-1 were treated for 12 or 24 weeks with VIEKIRA PAK in combination with RBV. Subjects were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy (ART) regimen that included tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine or lamivudine, administered with ritonavir boosted atazanavir or raltegravir. Subjects on atazanavir stopped the ritonavir component of their HIV-1 ART regimen upon initiating treatment with VIEKIRA PAK in combination with RBV. Atazanavir was taken with the morning dose of VIEKIRA PAK. The ritonavir component of the HIV-1 ART regimen was restarted after completion of treatment with VIEKIRA PAK and RBV.

Treated subjects had a median age of 51 years (range: 31 to 69); 24% of subjects were black; 81% of subjects had IL28B (rs12979860) non-CC genotype; 19% of subjects had compensated cirrhosis; 67% of subjects were HCV treatment-naïve; 33% of subjects had failed prior treatment with pegIFN/RBV; 89% of subjects had HCV genotype 1a infection.

The SVR12 rates were 91% (51/56) for subjects with HCV GT1a infection and 100% (7/7) for those with HCV GT1b infection. Of the 5 subjects who were non-responders, 1 experienced virologic breakthrough, 1 discontinued treatment, 1 experienced relapse and 2 subjects had evidence of HCV re-infection post-treatment.

One subject had confirmed HIV-1 RNA >400 copies/mL during the post-treatment period. This subject had no evidence of resistance to the ART regimen. No subjects switched their ART regimen due to loss of plasma HIV-1 RNA suppression.

14.7 Durability of Response

In an open-label clinical trial, 92% of subjects (526/571) who received various combinations of the direct acting antivirals included in VIEKIRA PAK with or without RBV achieved SVR12,

and 99% of those who achieved SVR12 maintained their response through 48 weeks post-treatment (SVR48).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VIEKIRA PAK is dispensed in a monthly carton for a total of 28 days of therapy. Each monthly carton contains four weekly cartons. Each weekly carton contains seven daily dose packs.

Each child resistant daily dose pack contains four tablets: two 12.5/75/50 mg ombitasvir, paritaprevir, ritonavir tablets and two 250 mg dasabuvir tablets, and indicates which tablets need to be taken in the morning and evening. The NDC number is NDC 0074-3093-28.

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 12.5/75/50 mg tablets are pink-colored, film-coated, oblong biconvex shaped, debossed with "AV1" on one side. Dasabuvir 250 mg tablets are beige-colored, film-coated, oval-shaped, debossed with "AV2" on one side.

Store at or below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Inform patients to review the Medication Guide for ribavirin *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Risk of ALT Elevations or Hepatic Decompensation and Failure

Inform patients to watch for early warning signs of liver inflammation or failure, such as fatigue, weakness, lack of appetite, nausea and vomiting, as well as later signs such as jaundice, onset of confusion, abdominal swelling, and discolored feces, and to consult their health care professional without delay if such symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.1 and 5.2) and Adverse Reactions (6)]*.

Pregnancy

Advise patients to avoid pregnancy during treatment with VIEKIRA PAK with ribavirin. Inform patients to notify their health care provider immediately in the event of a pregnancy. Inform pregnant patients that there is an Antiretroviral Pregnancy Registry that monitors pregnancy outcomes in women who are HCV/HIV-1 co-infected and taking concomitant antiretrovirals *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Drug Interactions

Inform patients that VIEKIRA PAK may interact with some drugs; therefore, patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any prescription, non-prescription medication or herbal products *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7)]*.

Inform patients that contraceptives containing ethinyl estradiol are contraindicated with VIEKIRA PAK *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hepatitis C Virus Transmission

Inform patients that the effect of treatment of hepatitis C virus infection on transmission is not known, and that appropriate precautions to prevent transmission of the hepatitis C virus during treatment should be taken.

Missed Dose

Inform patients that in case a dose of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir is missed, the prescribed dose can be taken within 12 hours.

In case a dose of dasabuvir is missed, the prescribed dose can be taken within 6 hours.

If more than 12 hours has passed since ombitasvir, paritaprevir, ritonavir is usually taken or more than 6 hours has passed since dasabuvir is usually taken, the missed dose should NOT be taken and the patient should take the next dose as per the usual dosing schedule.

Instruct patients not to take more than their prescribed dose of VIEKIRA PAK to make up for a missed dose.

Manufactured by AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

VIEKIRA PAK and NORVIR are trademarks of AbbVie Inc. All other brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of AbbVie Inc. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse AbbVie Inc. or its products.

© 2015 AbbVie Inc. All rights reserved.

03-B243

MEDICATION GUIDE

VIEKIRA PAK (vee-KEE-rah-pak)

(ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets)

co-packaged for oral use

Read this Medication Guide before you start taking VIEKIRA PAK and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment. You and your healthcare provider should talk about your treatment with VIEKIRA PAK before you start taking it and at regular check-ups. You should stay under your healthcare provider's care when taking VIEKIRA PAK.

When taking VIEKIRA PAK in combination with ribavirin, you should also read the Medication Guide that comes with ribavirin.

What is the most important information I should know about VIEKIRA PAK?

- VIEKIRA PAK may cause severe liver problems, especially in people with certain types of cirrhosis. These severe liver problems can lead to the need for a liver transplant, or can lead to death.
- VIEKIRA PAK can cause increases in your liver function blood test results, especially if you use ethinyl estradiol-containing medicines (such as some birth control products).

- You must stop using ethinyl estradiol-containing medicines before you start treatment with VIEKIRA PAK. See the section **"Who should not take VIEKIRA PAK?"** for a list of these medicines.
- If you use these medicines as a method of birth control, you must use another method of birth control during treatment with VIEKIRA PAK, and for about **2** weeks after you finish treatment with VIEKIRA PAK. Your healthcare provider will tell you when you may begin taking ethinyl estradiol-containing medicines.

- Your healthcare provider should do blood tests to check your liver function during the first 4 weeks and then as needed, during treatment with VIEKIRA PAK.
- Your healthcare provider may tell you to stop taking VIEKIRA PAK if you develop signs or symptoms of liver problems.
- Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following symptoms, or if they worsen during treatment with VIEKIRA PAK:
  - tiredness
  - weakness
  - loss of appetite
  - nausea and vomiting
  - yellowing of your skin or eyes
  - color changes in your stools
  - confusion
  - swelling of the stomach area

What is VIEKIRA PAK?

VIEKIRA PAK is a prescription medicine used with or without ribavirin to treat people with genotype 1 chronic (lasting a long time) hepatitis C virus (HCV) infection, including people who have a certain type of cirrhosis (compensated).

VIEKIRA PAK is not for people with advanced cirrhosis (decompensated). If you have cirrhosis, talk to your healthcare provider before taking VIEKIRA PAK.

VIEKIRA PAK contains 2 different types of tablets. **You must take both types of tablets** exactly as prescribed, to treat your chronic hepatitis C virus (HCV) infection.

- the pink tablet contains: the medicines ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir
- the beige tablet contains: the medicine dasabuvir

If you take VIEKIRA PAK with ribavirin, you should also read the Medication Guide for ribavirin.

It is not known if VIEKIRA PAK is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take VIEKIRA PAK?

Do not take VIEKIRA PAK if you:

- **have certain liver problems**
- **take any of the following medicines:**
  - alfuzosin hydrochloride (Uroxatral®)
  - carbamazepine (Carbatrol®, Epitol®, Equetro®, Tegretol®)
  - colchicine (Colcrys®)
  - efavirenz (Atripla®, Sustiva®)
  - ergot containing medicines including:
    - ergotamine tartrate (Cafergot®, Ergomar®, Ergostat®, Medihaler®, Migergot®, Wigraine®, Wigrettes®)
    - dihydroergotamine mesylate (D.H.E. 45®, Migranal®)
    - methylergonovine (Ergotrate®, Methergine®)
  - ethinyl estradiol-containing medicines:
    - combination birth control pills or patches, such as Lo Loestrin® FE, Norinyl®, Ortho Tri-Cyclen Lo®, Ortho Evra®
    - hormonal vaginal rings such as NuvaRing®
    - the hormone replacement therapy medicine, Fem HRT®
  - gemfibrozil (Lopid®)
  - lovastatin (Advicor®, Altoprev®, Mevacor®)
  - midazolam, when taken by mouth
  - phenytoin, (Dilantin®, Phenytek®)
  - phenobarbital (Luminal®)
  - pimozide (Orap®)
  - rifampin (Rifadin®, Rifamate®, Rifater® Rimactane®)
  - sildenafil citrate (Revatio®), when taken for pulmonary artery hypertension (PAH)
  - simvastatin (Simcor®, Vytorin®, Zocor®)
  - St. John's wort (Hypericum perforatum) or a product that contains St. John's wort
  - triazolam (Halcion®)
- **have had a severe skin rash after taking ritonavir (Norvir®).**

What should I tell my healthcare provider before taking VIEKIRA PAK?

Tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have liver problems other than hepatitis C infection. **See "Who should not take VIEKIRA PAK?"**
- have HIV infection
- have had a liver transplant. If you take the medicines tacrolimus (Prograf®) or cyclosporine (Gengraf®, Neoral®, Sandimmune®) to help prevent rejection of your transplanted liver, the amount of these medicines in your blood may increase during treatment with VIEKIRA PAK.
  - Your healthcare provider should check the level of tacrolimus or cyclosporine in your blood, and if needed may change your dose of these medicines or how often you take them.

- When you finish taking VIEKIRA PAK or if you have to stop VIEKIRA PAK for any reason, your healthcare provider should tell you what dose of tacrolimus or cyclosporine you should take and how often you should take it.

- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if VIEKIRA PAK will harm your unborn baby. **When taking VIEKIRA PAK in combination with ribavirin you should also read the ribavirin Medication Guide for important pregnancy information.**
  Pregnancy Registry: There is a registry for females who take antiretroviral medicines during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of the pregnant mother and her baby. If you are a pregnant female and have both HCV and HIV infection, talk with your healthcare provider about enrolling in this registry.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VIEKIRA PAK passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take VIEKIRA PAK.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines interact with VIEKIRA PAK. **Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist.**

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with VIEKIRA PAK.
- **Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take VIEKIRA PAK with other medicines.
- When you finish treatment with VIEKIRA PAK:
  - If your healthcare provider changed the dose of any of your usual medicines during treatment with VIEKIRA PAK: Ask your healthcare provider about when you should change back to your original dose after you finish treatment with VIEKIRA PAK.
  - If your healthcare provider told you to stop taking any of your usual medicines during treatment with VIEKIRA PAK: Ask your healthcare provider if you should start taking these medicines again after you finish treatment with VIEKIRA PAK.

How should I take VIEKIRA PAK?

- Take VIEKIRA PAK exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose unless your healthcare provider tells you to.
- Do not stop taking VIEKIRA PAK without first talking with your healthcare provider.
- When you receive your VIEKIRA PAK prescription, you will get a **monthly carton that contains enough medicine for 28 days**.
- Each monthly carton of VIEKIRA PAK contains **4 smaller cartons**.

- Each of the 4 smaller cartons contains enough child resistant **daily dose packs** of medicine to last for **7 days** (1 week).
- Each **daily dose pack** contains all of your VIEKIRA PAK medicine for **1 day** (4 tablets). Follow the instructions on each daily dose pack about how to remove the tablets.
- Take VIEKIRA PAK tablets with a meal as follows:
  - take the **2** pink tablets (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir), with **1** of the beige tablets (dasabuvir), at about the same time every morning.
  - take the **second** beige tablet (dasabuvir), at about the same time every evening.
- If you miss a dose of the pink tablets, and it is **less than 12 hours** from the time you usually take your dose, **take the missed dose** with a meal as soon as possible. Then take your next dose at your usual time with a meal.
- If you miss a dose of the pink tablets, and it is **more than 12 hours** from the time you usually take your dose, **do not take the missed dose**. Take your next dose at your usual time with a meal.
- If you miss a dose of the beige tablet, and it is **less than 6 hours** from the time you usually take your dose, **take the missed dose** with a meal as soon as possible. Then take your next dose at your usual time with a meal.
- If you miss a dose of the beige tablet, and it is **more than 6 hours** from the time you usually take your dose, **do not take the missed dose**. Take your next dose at your usual time with a meal.
- Do not take more than your prescribed dose of VIEKIRA PAK to make up for a missed dose.
- If you take too much VIEKIRA PAK, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.

What are the possible side effects of VIEKIRA PAK?

See **"What is the most important information I should know about VIEKIRA PAK?"**

Common side effects of VIEKIRA PAK when used with ribavirin include:
- tiredness
- nausea
- itching
- skin reactions such as redness or rash
- sleep problems
- feeling weak

Common side effects of VIEKIRA PAK when used without ribavirin include:
- nausea
- itching
- sleep problems

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of VIEKIRA PAK. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VIEKIRA PAK?

- Store VIEKIRA PAK at or below 86°F (30°C).

Keep VIEKIRA PAK and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VIEKIRA PAK

It is not known if treatment with VIEKIRA PAK will prevent you from infecting another person with the hepatitis C virus during your treatment. Talk with your healthcare provider about ways to prevent spreading the hepatitis C virus.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use VIEKIRA PAK for a condition for which it was not prescribed. Do not give VIEKIRA PAK to other people, even if they have the same condition you have. It may harm them.

If you would like more information about VIEKIRA PAK, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VIEKIRA PAK that is written for health professionals.

For more information, call 1-800-633-9110 or go to www.viekira.com.

What are the ingredients in VIEKIRA PAK?

Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets:

Active ingredients: ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir

Inactive ingredients: copovidone, K value 28, vitamin E polyethylene glycol succinate, propylene glycol monolaurate Type I, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide/colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol 3350/macrogol 3350, talc, titanium dioxide, and red iron oxide.

Dasabuvir tablets:

Active ingredients: dasabuvir

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose (D50-100 um), microcrystalline cellulose (D50-50 um), lactose monohydrate, copovidone, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide/anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol 3350/macrogol 3350, talc and iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

Revised: October 2015

VIEKIRA PAK and NORVIR are trademarks of AbbVie Inc. All other brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of AbbVie Inc. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse AbbVie Inc. or its products.

© 2015 AbbVie Inc. All rights reserved.

03-B243

VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), co-packaged for oral use （和文）

添付文書の重要点

以下の重要点には，VIEKIRA PAK の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報は含まれていない。VIEKIRA PAK に関する添付文書（全文）を参照のこと。

VIEKIRA PAK（オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビル配合錠，ダサブビル錠），経口投与用同梱製品

米国内初回承認：2014 年

----------最近の主な変更----------

効能・効果，使用制限を削除（1） 10/2015

用法・用量，VIEKIRA PAK 投与開始前の検査（2.1） 10/2015

用法・用量，成人の推奨用量（2.2） 10/2015

用法・用量，肝障害（2.4） 10/2015

禁忌（4） 10/2015

警告及び使用上の注意（5.1） 10/2015

----------効能・効果----------

VIEKIRA PAK は，リバビリンとの併用又は非併用により，ジェノタイプ 1 型の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者（代償性肝硬変患者を含む）の治療に用いる。VIEKIRA PAK には，オムビタスビル（C 型肝炎ウイルス NS5A 阻害薬），パリタプレビル（C 型肝炎ウイルス NS3/4A プロテアーゼ阻害薬），リトナビル（CYP3A 阻害薬）及びダサブビル（C 型肝炎ウイルス非ヌクレオシド NS5B palm 領域ポリメラーゼ阻害薬）が含まれる（1）。

----------用法・用量----------

投与開始前の検査：肝代償不全を示す臨床検査値及び臨床所見の有無を評価すること（2.1）。

推奨用量：オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル 12.5/75/50 mg 配合錠 2 錠 1 日 1 回（朝）及びダサブビル 250 mg 錠 1 錠 1 日 2 回（朝夕）を脂肪又はカロリー含有量にかかわらず食事とともに服用する（2.1）。

各患者集団の治療レジメン及び投与期間

患者集団	治療*	投与期間
肝硬変を伴わないジェノタイプ 1a	VIEKIRA PAK＋リバビリン	12 週間
肝硬変を伴うジェノタイプ 1a	VIEKIRA PAK＋リバビリン	24 週間**
肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b	VIEKIRA PAK	12 週間
肝硬変を伴うジェノタイプ 1b	VIEKIRA PAK＋リバビリン	12 週間
*注：ジェノタイプ 1 のサブタイプが不明，又はジェノタイプ 1 混合感染の場合は，ジェノタイプ 1a の推奨用量に従うこと。 **前治療歴に基づき，一部の患者については VIEKIRA PAK とリバビリンの併用を 12 週間とすることも考慮する［臨床試験（14.3）を参照］		

HCV/HIV-1 重複感染患者：HCV/HIV-1 重複感染患者については，表 1 の用法に関する推奨事項に従うこと。

肝移植患者：

肝機能が正常，かつ線維症が軽度（Metavir 線維症スコア 2 以下）の肝移植患者の場合，VIEKIRA PAK の推奨投与期間は，リバビリンとの併用で 24 週間である。（2.3）

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

錠剤：

- オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル：12.5/75/50 mg（3）
- ダサブビル：250 mg（3）

----------禁忌----------

- VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合，リバビリンに対する禁忌も本併用レジメンに適用される（4）。
- 中等度から重度の肝障害を有する患者（4，5.1，8.6，12.3）
- 以下の薬剤との同時投与：クリアランスが CYP3A に大きく依存する薬剤，CYP3A の中等度又は強力な誘導剤及び CYP2C8 の強力な誘導剤，CYP2C8 の強力な阻害剤（4）
- リトナビルに対する過敏症（例：中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群）の既往歴のある患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 肝硬変を有する患者における肝代償不全及び肝不全：
  肝代償不全及び肝不全（肝移植や死亡に至るものを含む）が主に進行した肝硬変を有する患者で報告されている。肝代償不全の徴候又は症状の有無をモニタリングすること（5.1）。
- ALT 増加：VIEKIRA PAK の投与を開始する前に，エチニルエストラジオールを含有する薬剤を中止すること（別の避妊法が推奨される）。投与開始から 4 週間以内に肝機能に関する臨床検査を実施すること。VIEKIRA PAK 投与中に ALT 増加が認められた場合は，慎重にモニタリングを行い，添付文書全文に記載された推奨事項に従うこと（5.2）。
- リバビリン併用投与に関連するリスク：VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合は，リバビリンに対する警告及び使用上の注意も本併用レジメンに適用される（5.3）。
- 薬物相互作用：VIEKIRA PAK と特定の他剤との併用により，既知又は潜在的に重大な薬物相互作用が生じる可能性がある。薬物相互作用によっては VIEKIRA PAK の治療効果が消失することもある（5.4）。

----------副作用----------

VIEKIRA PAK とリバビリンの併用投与群で，最も高頻度で報告された副作用（被験者の 10%超）は，疲労，悪心，そう痒症,その他の皮膚反応，不眠症及び無力症であった。リバビリンを併用しない VIEKIRA PAK 群では最も一般的に報告された副作用（被験者の 5%以上）は悪心，そう痒症及び不眠症であった。

副作用の疑いがある場合には，AbbVie 社（1-800-633-9110）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡されたい。

----------薬物相互作用----------

VIEKIRA PAK との同時投与は一部の薬剤の血漿中濃度を変化させる可能性があり，また，一部の薬剤が VIEKIRA PAK の血漿中濃度を変化させる可能性もある。投与前及び投与中は薬物相互作用が生じる可能性を考慮すること。潜在的な薬物相互作用については，投与前及び投与中に添付文書全文を参照のこと（4，5.4，7，12.3）。

患者に伝えるべき情報及び患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）については，17 項を参照のこと。

改訂日：2015 年 10 月

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 VIEKIRA PAK 投与開始前の検査

2.2 成人の推奨用量

2.3 肝移植患者における使用

2.4 肝障害

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 肝硬変を有する患者における肝代償不全及び肝不全のリスク

5.2 ALT 増加のリスク増大

5.3 リバビリン併用療法に関連するリスク

5.4 薬物相互作用による副作用又は治療効果減弱のリスク

5.5 HCV/HIV-1 重複感染患者における HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の薬剤耐性リスク

6 副作用

6.1 臨床試験成績

6.2 市販後の副作用

7 薬物相互作用

7.1 VIEKIRA PAK の他の医薬品に対する影響

7.2 他の薬剤の VIEKIRA PAK の 1 つ以上の成分に対する影響

7.3 確立された薬物相互作用及び他の潜在的な薬物相互作用

7.4 VIEKIRA PAK と臨床的に重要な相互作用を起こさない薬剤

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児等への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝障害

8.7 腎機能障害

8.8 他の HCV ジェノタイプ

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.4 微生物学
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害
14 臨床試験
14.1 臨床試験の概要
14.2 肝硬変を認めない成人の慢性 HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者を対象とした臨床試験の結果
14.3 代償性肝硬変を有する成人の慢性 HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染患者を対象とした臨床試験の結果
14.4 リバビリン減量が SVR12 に及ぼす影響
14.5 選択された肝移植患者を対象とした臨床試験（CORAL I 試験）待機的
14.6 HCV/HIV-1 重複感染患者を対象とした臨床試験（TURQUOISE I）
14.7 奏効期間
16 包装／保存及び取り扱い
17 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）から削除された項目は記載されていません。

添付文書（全文）

1　効能・効果

VIEKIRA PAK は，リバビリンとの併用又は非併用により，ジェノタイプ 1 型の慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者（代償性肝硬変患者を含む）の治療に用いる。

2　用法・用量

2.1　VIEKIRA PAK 投与開始前の検査

VIEKIRA PAK の投与開始前に肝代償不全を示す臨床検査値及び臨床所見の有無を評価すること*［警告及び使用上の注意（5.1 及び 5.2）を参照］*。

2.2　成人の推奨用量

VIEKIRA PAK は，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル配合錠とダサブビル錠を同梱したものである。

VIEKIRA PAK の経口投与における推奨用量は，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル配合錠 2 錠 1 日 1 回（朝）及びダサブビル錠 1 錠 1 日 2 回（朝夕）である。

VIEKIRA PAK は，脂肪又はカロリー含有量にかかわらず食事とともに服用すること*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

特定の患者集団には VIEKIRA PAK とリバビリン（RBV）を併用する（表 1 を参照）。VIEKIRA PAK と併用する際の RBV の推奨用量は被験者の体重に基づき，体重 75 kg 未満の場合には 1,000 mg/日，75 kg 以上の場合には 1,200 mg/日であり，これを 2 回に分けて食事とともに投与する。リバビリンの用量変更については，リバビリンの添付文書を参照のこと。

HCV/HIV-1 重複感染患者については，表 1 の用法に関する推奨事項に従うこと。併用する HIV-1 抗ウイルス薬の推奨事項については，薬物相互作用（7）を参照のこと。

各患者集団に推奨される VIEKIRA PAK の治療レジメン及び投与期間を表 1 に示す。

表 1　　各患者集団（未治療又はインターフェロン治療歴あり）の治療レジメン及び投与期間

患者集団	治療*	投与期間
肝硬変を伴わないジェノタイプ 1a	VIEKIRA PAK＋リバビリン	12 週間
肝硬変を伴うジェノタイプ 1a	VIEKIRA PAK＋リバビリン	24 週間**
肝硬変を伴わないジェノタイプ 1b	VIEKIRA PAK	12 週間
肝硬変を伴うジェノタイプ 1b	VIEKIRA PAK＋リバビリン	12 週間
*注：ジェノタイプ 1 のサブタイプが不明，又はジェノタイプ 1 混合感染の場合は，ジェノタイプ 1a の推奨用量に従うこと。 **前治療歴に基づき，一部の患者については VIEKIRA PAK とリバビリンの併用を 12 週間とすることも考慮する *［臨床試験（14.3）を参照］*。		

2.3　肝移植患者における使用

肝機能が正常，かつ線維症が軽度（Metavir 線維症スコア 2 以下）の肝移植患者の場合，VIEKIRA PAK の推奨投与期間は，HCV ジェノタイプ 1 型のサブタイプにかかわらずリバビリンとの併用で 24 週間である *［臨床試験（14.6）を参照］*。肝移植患者に対して VIEKIRA PAK とカルシニューリン阻害薬を併用投与する場合は，カルシニューリン阻害薬の用量を調節する必要がある *［薬物相互作用（7）を参照］*。

2.4　肝障害

中等度から重度の肝障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者では，VIEKIRA PAK は禁忌である *［禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.1），特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）を参照］*。

3　剤形及び含量

VIEKIRA PAK は，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル配合錠とダサブビル錠を同梱したものである。

- オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル 12.5/75/50 mg 錠は，桃色の両凸長楕円形のフィルムコーティング錠であり，片面に「AV1」の刻印がある。
- ダサブビル 250 mg 錠は，淡黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠であり，片面には「AV2」の刻印がある。1 錠中にダサブビル sodium monohydrate 270.3 mg（ダサブビルとして 250 mg）を含有する。

4　禁忌

- 中等度から重度の肝障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者では，毒性が発現するおそれがあるため，VIEKIRA PAK は禁忌である［*警告及び使用上の注意（5.1），特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）を参照*］。
- VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合，リバビリンに対する禁忌も本併用レジメンに適用される。リバビリンの禁忌一覧については，リバビリンの添付文書を参照のこと。
- VIEKIRA PAK と以下の薬剤との併用は禁忌である。
  - クリアランスが CYP3A に大きく依存し，血漿中濃度の上昇が重篤及び／又は生命を脅かす事象を伴う薬剤
  - CYP3A の中等度又は強力な誘導剤及び CYP2C8 の強力な誘導剤であり，VIEKIRA PAK の効果を減弱させる可能性のある薬剤
  - CYP2C8 の強力な阻害剤であり，血漿中ダサブビル濃度が増加し，QT 延長リスクが増大する可能性のある薬剤

VIEKIRA PAK で禁忌とされる薬剤を表 2 に示す［*薬物相互作用（7）を参照*］。

表 2　　VIEKIRA PAK で禁忌とされる薬剤

薬剤クラス	禁忌とされるクラス内の薬剤	臨床的見解
α1 アドレナリン受容体拮抗薬	アルフゾシン塩酸塩	低血圧の可能性がある。
痛風治療薬	コルヒチン	腎及び／又は肝障害のある患者では重篤及び／又は生命を脅かす反応が生じるおそれがある。
抗痙攣薬	カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール	オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの曝露量が減少し，VIEKIRA PAK の治療活性欠如に至る可能性がある。
高脂血症治療薬	ゲムフィブロジル	ダサブビルの曝露量が 10 倍に増加し，QT 延長リスクが増大するおそれがある。
抗マイコバクテリア薬	リファンピシン	オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの曝露量が減少し，VIEKIRA PAK の治療活性欠如に至る可能性がある。
麦角誘導体	エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン	リトナビルとエルゴメトリン，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン又はメチルエルゴメトリンとの併用と，血管痙攣及び組織虚血を特徴とする急性麦角中毒との関連性が認められている。
エチニルエストラジオール含有製剤	経口避妊薬合剤などのエチニルエストラジオール含有薬	ALT 増加の可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］。
漢方製品	セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）	オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルの曝露量が減少し，VIEKIRA PAK の治療活性欠如に至る可能性がある。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	ロバスタチン，シンバスタチン	横紋筋融解症を含むミオパチーの可能性がある。
神経遮断薬	ピモジド	不整脈の可能性がある。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬	エファビレンツ	エファビレンツをベースとするレジメンとパリタプレビル，リトナビル＋ダサブビルとの併用投与は忍容性不良であり，肝酵素上昇に至る。
ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬	肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬レバチオとして投与する場合のシルデナフィル	視覚障害，低血圧，持続勃起症，失神などのシルデナフィル関連の有害事象の可能性が増加する。
鎮静薬／睡眠薬	トリアゾラム 経口投与によるミダゾラム	トリアゾラム及び経口投与によるミダゾラムはそのほとんどが CYP3A4 によって代謝される。トリアゾラム又は経口投与によるミダゾラムと VIEKIRA PAK との併用投与により，これらベンゾジアゼピン系薬剤の濃度が大きく増加する可能性がある。鎮静作用の延長又は増大，呼吸抑制などの重篤及び／又は生命を脅かす事象が発現する可能性がある。

- VIEKIRA PAK は，リトナビルに対する過敏症［中毒性表皮壊死融解症（TEN），スティーブンス・ジョンソン症候群等］の既往歴のある患者には禁忌である。

5　警告及び使用上の注意

5.1　肝硬変を有する患者における肝代償不全及び肝不全のリスク

VIEKIRA PAK の投与を受けた患者で、肝代償不全及び肝不全（肝移植や死亡に至るものを含む）が市販後に報告されている。これらの重症な転帰に至った症例の多くでは，VIEKIRA PAK の投与開始前に進行した肝硬変の所見が認められた。報告された症例は，発現時期が主に投与開始から 1～4 週間以内であり，肝代償不全の臨床徴候及び症状と関連した ALT 増加を伴わない血清直接ビリルビン値の急激な上昇が特徴とされる。これらの事象は規模の不明な対象集団から自発的に報告されたものであるため，必ずしもそれらの発現頻度を確実に推定することや，本剤投与との因果関係を証明することができるとは限らない。

中等度から重度の肝障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者には VIEKIRA PAK は禁忌である［*禁忌（4），副作用（6.2），特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）を参照*］。

肝硬変を有する患者については、以下のように対処すること。

- 肝代償不全の臨床徴候及び症状（腹水，肝性脳症，静脈瘤出血等）のモニタリングを行うこと。
- 肝臓関連の臨床検査（直接ビリルビン値を含む）は，ベースライン時及び投与開始から最初の 4 週間実施し，その後は臨床的に必要な場合は実施する。
- 肝代償不全の所見が認められた場合は，VIEKIRA PAK の投与を中止すること。

5.2　ALT 増加のリスク増大

リバビリンとの併用か非併用かを問わず，VIEKIRA PAK を用いた臨床試験において，正常値上限（ULN）の 5 倍を超える ALT 増加が全被験者の約 1%に認められた［*副作用（6.1）を参照*］。通常，ALT 増加は無症候性で，投与開始から 4 週間以内に発現し，リバビリンとの併用又は非併用で VIEKIRA PAK の投与を継続したところ，発現から 2～8 週間以内に減少した。

このような ALT 増加は，経口避妊薬合剤，避妊パッチ，避妊膣リングなどのエチニルエストラジオールを含有する薬剤を使用している女性で有意に発現頻度が高かった。VIEKIRA PAK による治療を開始する前に，エチニルエストラジオールを含有する薬剤の使用を中止すること［*禁忌（4）を参照*］。VIEKIRA PAK 投与中は別の避妊法（例：プロゲスチンのみの避妊法，ホルモンを使用しない方法）が推奨される。VIEKIRA PAK による治療が完了してから約 2 週間後より，エチニルエストラジオールを含有する薬剤の使用を再開することができる。

ホルモン補充療法で使用されるエストラジオールや結合型エストロゲンなど，エチニルエストラジオール以外のエストロゲン製剤を使用している女性患者では，ALT 増加の発現率はエストロゲンの投与を受けていない患者と同程度であった。しかし，他のエストロゲン製剤を服用している患者数が限られているため，VIEKIRA PAK と併用投与する場合は注意する必要がある。［*副作用（6.1）を参照*］

肝臓関連の臨床検査は，投与開始から最初の 4 週間実施し，その後は臨床的な必要な場合は実施する。ALT がベースライン値を超えた場合は，再検査を行い慎重にモニタリングを行うこと。

- 患者には，疲労，脱力，食欲不振，悪心及び嘔吐，黄疸又は変色便があらわれた場合は，直ちに医療従事者に相談するよう指示すること
- ULN の 10 倍を超える ALT 値が持続する場合は，VIEKIRA PAK の投与中止を考慮すること。
- ALT 増加に伴って肝臓炎症の徴候又は症状，若しくは直接ビリルビン，アルカリホスファターゼ又は INR の増加が認められる場合は，VIEKIRA PAK の投与を中止する。

5.3 リバビリン併用療法に関連するリスク

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合には，リバビリンに対する警告及び使用上の注意，特に妊娠を避けることに対する警告がこの併用レジメンに適用される。リバビリンの警告及び使用上の注意の全一覧については，リバビリンの添付文書を参照のこと。

5.4 薬物相互作用による副作用又は治療効果減弱のリスク

VIEKIRA PAK と特定の他剤との併用により，既知又は潜在的に重大な薬物相互作用が生じる可能性があり，以下に至るおそれがある。

- VIEKIRA PAK の治療効果が減弱し，耐性が発現する可能性
- 併用薬又は VIEKIRA PAK の成分の曝露量が増加することによって，臨床的に重大な副作用が生じる可能性

この予想される，既知の重大な薬物相互作用を予防又は管理するための手段（推奨用量を含む）については，表 5 を参照のこと *［薬物相互作用（7）を参照］*。VIEKIRA PAK による治療前及び治療中は薬物相互作用が生じる可能性を考慮すること。VIEKIRA PAK 治療中は併用薬を確認し，併用薬と関連する副作用が発現していないかモニタリングを行うこと *［併用薬（4）及び薬物相互作用（7）を参照］*。

5.5 HCV/HIV-1 重複感染患者における HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の薬剤耐性リスク

VIEKIRA PAK の成分であるリトナビルは HIV-1 プロテアーゼ阻害薬でもあることから，HIV-1 プロテアーゼ阻害薬耐性に関連する代替として選択される可能性がある。VIEKIRA PAK の投与を受ける HCV/HIV-1 重複感染患者は，HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の耐性発現リスクを低減するため，抑制的な抗レトロウイルス薬レジメンも継続すべきである。

6　副作用

VIEKIRA PAK とリバビリン（RBV）を併用する場合，リバビリン関連の副作用一覧については，リバビリンの添付文書を参照のこと。

次の副作用については本添付文書の以下の項及びラベリングに記載している。

- 肝硬変を有する患者における肝代償不全及び肝不全のリスク *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。
- ALT 増加のリスク増大［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］。

6.1　臨床試験成績

広範な条件下で臨床試験が実施されたため，VIEKIRA PAK の臨床試験で認められた副作用の発生率は，他の薬剤の臨床試験における発生率と直接比較することはできず，診療で認められる発生率を反映しない可能性がある。

安全性評価は，リバビリンとの併用又は非併用により，12 又は 24 週間にわたって VIEKIRA PAK の投与を受けた 2,000 例を超える被験者を対象とした第 III 相試験 6 試験のデータに基づいている。

プラセボ対照試験における VIEKIRA PAK とリバビリンの併用

リバビリンと併用したときの VIEKIRA PAK の安全性は，プラセボ対照試験 2 試験（SAPPHIRE I 及び II 試験）において慢性 HCV 感染患者 770 例を対象として評価した *［臨床試験（14.1，14.2）を参照］*。プラセボ群と比較して VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群で多く発生した副作用は，疲労，悪心，そう痒症，その他の皮膚反応，不眠及び無力症であった（表 3 参照）。副作用の大半は軽度であった。被験者の 2%に重篤な有害事象（SAE）が発現した。副作用により投与を永続的に中止した被験者の割合は 1%未満であった。

表 3　慢性 HCV GT1 感染患者を対象とした 12 週間の VIEKIRA PAK＋リバビリン併用群においてプラセボ群と比較した発現頻度が 5%以上高かった副作用

	SAPPHIRE I 及び II 試験	
	VIEKIRA PAK + RBV 12 週間 N = 770 %	プラセボ 12 週間 N = 255 %
疲労	34	26
悪心	22	15
そう痒症*	18	7
皮膚反応$	16	9
不眠	14	8
無力症	14	7
*グループ化した用語「そう痒症」には，基本語のそう痒症と全身性そう痒症が含まれる。 $グループ化した用語：発疹，紅斑，湿疹，斑状丘疹状皮疹，斑状皮疹，皮膚炎，丘疹性皮疹，皮膚剥脱，そう痒性皮疹，紅斑性皮疹，全身発疹，アレルギー性皮膚炎，接触性皮膚炎，剥脱性発疹，光線過敏性反応，乾癬，皮膚反応，潰瘍，蕁麻疹		

レジメンによる比較試験における VIEKIRA PAK とリバビリンの併用及び非併用

VIEKIRA PAK とリバビリンの併用及び非併用は，臨床試験 3 試験（PEARL-II，PEARL-III 及び PEARL-IV 試験）において，各試験で慢性 HCV 感染患者 401 例及び 509 例を対象として評価した *[臨床試験（14.1，14.2）を参照]*。VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群で発生頻度が高かった有害事象として，そう痒症，悪心，不眠及び無力症が確認された（表 4 参照）。有害事象の大半は軽度から中等度であった。有害事象により永続的に投与を中止した被験者の割合は，VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群と VIEKIRA PAK 単独投与群のいずれにおいても 1%未満であった。

表 4　慢性 HCV GT1 感染患者を対象とした 12 週間の VIEKIRA PAK＋リバビリン併用群において VIEKIRA PAK 群と比較した発現頻度が 5%以上高かった副作用

	PEARL-II，-III 及び-IV 試験	
	VIEKIRA PAK + RBV 12 週間 N = 401 %	VIEKIRA PAK 12 週間 N = 509 %
悪心	16	8
そう痒症*	13	7
不眠	12	5
無力症	9	4
*グループ化した用語「そう痒症」には，基本語のそう痒症と全身性そう痒症が含まれる。		

代償性肝硬変を有する患者を対象とした VIEKIRA PAK とリバビリンの併用

VIEKIRA PAK とリバビリンの併用は，代償性肝硬変を有する患者 380 例（12 週間投与群：n＝208，24 週間投与群：n＝172）を対象として評価した（TURQUOISE II 試験）*［臨床試験（14.1，14.3）を参照］*。代償性肝硬変を有する被験者にみられた有害事象の種類及び重症度は，他の第 III 相試験における肝硬変のない被験者と同程度であった。疲労及び呼吸困難の発生率は 24 週間投与群の方が 5%以上高かった。有害事象の大半は両群で投与開始から 12 週間以内に発現した。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。12 週間投与群と 24 週間投与群で SAE が発現した被験者の割合は，それぞれ 6%及び 5%であり，各投与群において 2%の被験者が有害事象により永続的に投与を中止した。

皮膚反応

PEARL-II，-III 及び-IV 試験において，VIEKIRA PAK 単独投与群の 7%及び VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群の 10%で発疹関連事象が報告された。SAPPHIRE-I 及び-II 試験では，VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群の 16%及びプラセボ群の 9%で皮膚反応が報告された。

TURQUOISE-II 試験において，VIEKIRA PAK＋リバビリン併用 12 週間及び 24 週間投与群のそれぞれ 18%及び 24%で皮膚反応が報告された。これらの事象の大半は軽度と判定された。スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS），中毒性表皮壊死融解症（TEN），多形紅斑（EM），好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）などの重篤な事象又は重度の皮膚反応は認められなかった。

臨床検査値異常

血清ALT 増加

VIEKIRA PAK を投与された被験者の約 1%において，ベースライン後の血清 ALT 値が投与開始後に正常値上限（ULN）の 5 倍を超えた。エチニルエストラジオールを含有する薬剤を併用している女性ではその発現率が 25%（4/16）に上昇した*［禁忌（4）並びに警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。エチニルエストラジオール以外のエストロゲン（例えばホルモン補充療法において使われるエストラジオールと抱合型エストロゲン）を使用している女性被験者の臨床的に関連する ALT 増加発生率は，3%（2/59）であった。

通常，ALT 増加は無症候性で，概ね投与開始から 4 週間以内［平均：20 日間（範囲：8～57 日）］に発現し大半が治療継続中に回復した。ALT 増加の大半が薬物性肝障害と判定された。概して，ALT 増加は一般的にビリルビン値上昇を伴わなかった。肝硬変は ALT 増加の危険因子ではなかった*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

血清ビリルビン増加

ベースライン後に ULN の 2 倍以上のビリルビン値の増加を認めたのは VIEKIRA PAK 単独投与群で 2%であったのに対し，VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群では 15%であった。このビリルビン増加は間接型ビリルビン優位であり，パリタプレビルによるビリルビントランスポーターOATP1B1/1B3 阻害とリバビリンによる溶血に関連していた。ビリルビン値は初回投与後に増加し，Week 1 までに最高値に達するが，概ね治療継続中に回復した。ビリルビン増加と血清 ALT 増加に関連性は認められなかった。

貧血／ヘモグロビン減少

第 III 相試験全体で，VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群におけるヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は-2.4 g/dL であり，VIEKIRA PAK 単独投与群の平均変化量は-0.5 g/dL であった。ヘモグロビン値の減少は投与早期（Week 1～2）に起こり，さらに Week 3 まで減少した。ヘモグロビン値は残りの投与期間中も低値で推移し，Week 4 までにベースライン値まで回復した。VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群で，投与期間中にヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満まで減少した被験者は 1%未満であった。VIEKIRA PAK＋リバビリン併用投与群の 7%は，ヘモグロビン値減少によりリバビリンを減量した。3 例が輸血を受け，5 例がエリスロポエチンの投与を必要とした。1 例が貧血のため投与を中止した。VIEKIRA PAK 単独投与群でヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった被験者はいなかった。

HCV/HIV-1 重複感染患者における VIEKIRA PAK

VIEKIRA PAK とリバビリンの併用は，安定した抗レトロウイルス療法を受けている HCV/HIV-1 重複感染患者 63 例を対象として評価した。被験者の少なくとも 10%以上に発現した主な有害事象は，疲労（48%），不眠（19%），悪心（17%），頭痛（16%），そう痒症（13%），咳嗽（11%），易刺激性（10%）及び黄疸眼（10%）であった。

ULNの2倍を超える総ビリルビンの増加（大部分は間接型）は34例（54%）で認められた。そのうち15例はビリルビン増加の時点でアタザナビルの投与も受けており，9例で黄疸眼，黄疸又は高ビリルビン血症の有害事象も認められた。高ビリルビン血症を認めた被験者で同時にアミノトランスフェラーゼが増加した被験者はいなかった*［警告及び使用上の注意（5.5）並びに副作用（6.1）及び臨床試験（14.6）を参照］*。グレード3のALT増加を認めた被験者はいなかった。

ベースライン後のヘモグロビン値が1回でも10 g/dL未満となった被験者は7例（11%）で，そのうち6例がリバビリンの用量を変更した。この小規模コホートでは，輸血又はエリスロポエチンの投与を必要とした被験者はいなかった。

CD4陽性T細胞数減少の中央値は，12週間及び24週間の投与終了時にそれぞれ47 cells/mm3，62 cells/mm3であり，大半は投与後にベースライン値まで回復した。投与期間中に，2例でCD4陽性T細胞数が200 cells/mm3未満に減少したが，CD4の割合（%）は低下しなかった。AIDSに関連する日和見感染を発現した被験者はいなかった。

選択された肝移植患者におけるVIEKIRA PAK

VIEKIRA PAKとリバビリンの併用は，HCV感染の再燃を認めた肝移植後の患者34例を対象として評価した。20%を超える被験者に発現した有害事象は，疲労（50%），頭痛（44%），咳嗽（32%），下痢（26%），不眠（26%），無力症（24%），悪心（24%），筋痙縮（21%）及び発疹（21%）であった。ベースライン後のヘモグロビン値が1回でも10 g/dL未満となった被験者は10例（29%）であった。ヘモグロビン減少のため10例がリバビリンの用量を変更し，3%（34例中1例）がリバビリンを休薬した。5例がエリスロポエチンの投与を受け，その全例が開始用量1000～1200 mg/日でリバビリンの投与を開始した。輸血を受けた被験者はいなかった。*［臨床試験（14.5）を参照］*

6.2 市販後の副作用

VIEKIRA PAKの市販後に次の副作用が認められている。これらの副作用は規模の不明な対象集団から自発的に報告されたものであるため，必ずしもそれらの発現頻度を確実に推定することや，本剤投与との因果関係を証明することができるとは限らない。

免疫系障害：過敏性反応（血管浮腫を含む）

肝胆道系障害：肝代償不全，肝不全*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

7 薬物相互作用

禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.4）並びに臨床薬理（12.3）も参照のこと。

7.1 VIEKIRA PAK の他の医薬品に対する影響

オムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルは UGT1A1 の阻害薬であり，リトナビルは CYP3A4 の阻害薬である。パリタプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬であり，パリタプレビル，リトナビル及びダサブビルは BCRP の阻害薬である。VIEKIRA PAK と CYP3A，UGT1A1，BCRP，OATP1B1 又は OATP1B3 の基質である薬剤を併用投与した場合，それらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

7.2 他の薬剤の VIEKIRA PAK の 1 つ以上の成分に対する影響

パリタプレビル及びリトナビルは主に CYP3A 酵素により代謝される。VIEKIRA PAK と強力な CYP3A 阻害薬を併用した場合，パリタプレビル及びリトナビルの濃度が増加する可能性がある。ダサブビルは主に CYP2C8 酵素により代謝される。VIEKIRA PAK と CYP2C8 を阻害する薬剤を併用した場合，血漿中のダサブビル濃度が増加する可能性がある。オムビタスビルは主にアミド加水分解によって代謝されるが，CYP 酵素も副次的に代謝に関与している。オムビタスビル，パリタプレビル，ダサブビル及びリトナビルは P-gp の基質である。オムビタスビル，パリタプレビル及びダサブビルは BCRP の基質である。パリタプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。P-gp，BCRP，OATP1B1 又は OATP1B3 を阻害した場合，VIEKIRA PAK の各成分の血漿中濃度が増加する可能性がある。

7.3 確立された薬物相互作用及び他の潜在的な薬物相互作用

VIEKIRA PAK を投与する目的で，併用薬の用量を調節する場合は，VIEKIRA PAK の投与終了後に再度用量を調節すること。VIEKIRA PAK の用量調節の必要はない。

VIEKIRA PAK の併用投与が併用薬の濃度に及ぼす影響及び併用薬が VIEKIRA PAK の各成分に及ぼす影響を表 5 に示す。VIEKIRA PAK との併用が禁忌の薬剤については禁忌（4）を参照のこと。その他の潜在的に重要な薬物相互作用については，リトナビルの添付文書を参照のこと。

表 5　　薬物相互作用試験によって確立された薬物相互作用

併用薬のクラス： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的見解
抗精神病薬		
クエチアピン*	↑クエチアピン	• クエチアピン服用患者における VIEKIRA PAK の開始：クエチアピン曝露の増加を避けるため，別の抗 HCV 療法を検討すること。併用投与が必要な場合は，クエチアピンの投与量を現在の 1/6 に減量し，クエチアピン関連副作用についてモニタリングを行うこと。副作用のモニタリングに関する推奨については，クエチアピンの添付文書を参照のこと。 • VIEKIRA PAK 服用患者におけるクエチアピンの開始：クエチアピンの初回投与量及び用量漸増については，クエチアピンの添付文書を参照のこと。
抗不整脈薬		
アミオダロン* ベプリジル* ジソピラミド* フレカイニド* リドカイン（全身性）* メキシレチン* プロパフェノン* キニジン*	↑抗不整脈薬	VIEKIRA PAK と併用投与する際は，注意を払う必要があり，抗不整脈薬における治療濃度（可能な場合）をモニタリングすることが推奨される。
抗真菌薬		
ケトコナゾール	↑ケトコナゾール	VIEKIRA PAK とケトコナゾールを併用投与する際は，ケトコナゾールの 1 日用量の上限を 200 mg/日までとすること。
ボリコナゾール*	↓ボリコナゾール	リスク - ベネフィット比の評価によってボリコナゾールを使用することの正当性が示されない限り，VIEKIRA PAK とボリコナゾールの併用投与は推奨されない。
カルシウムチャネル遮断薬		
アムロジピン	↑アムロジピン	アムロジピンの減量を検討する。臨床症状のモニタリングが推奨される。
コルチコステロイド（吸入／経鼻）		
フルチカゾン	↑フルチカゾン	VIEKIRA PAK と吸入又は経鼻フルチカゾンとの併用により血清コルチゾール濃度が減少する可能性がある。特に長期にわたって使用する場合は，別のコルチコステロイドを検討すること。

併用薬のクラス： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的見解
利尿薬		
フロセミド	↑フロセミド（C_{max}）	患者の臨床症状をモニタリングすることが推奨される。また，患者の反応に基づいて治療を個別化すること。
HIV 抗ウイルス薬		
アタザナビル／リトナビル 1 日 1 回	↑パリタプレビル	VIEKIRA PAK と併用投与する場合は，朝にアタザナビル 300 mg のみ（リトナビルなし）を服用すること。
ダルナビル／リトナビル	↓ダルナビル（C_{trough}）	VIEKIRA PAK とダルナビル／リトナビルの併用投与は推奨されない。
ロピナビル／リトナビル	↑パリタプレビル	VIEKIRA PAK とロピナビル／リトナビルの併用投与は推奨されない。
リルピビリン	↑リルピビリン	高濃度のリルピビリンに伴い QT 間隔が延長する可能性があるため，VIEKIRA PAK とリルピビリン 1 日 1 回の併用投与は推奨されない。
HMG CoA 還元酵素阻害薬		
ロスバスタチン	↑ロスバスタチン	VIEKIRA PAK とロスバスタチンを併用投与する場合に，ロスバスタチンの用量は 10 mg/日を超えてはならない。
プラバスタチン	↑プラバスタチン	VIEKIRA PAK とプラバスタチンを併用投与する場合に，プラバスタチンの用量は 40 mg/日を超えてはならない。
免疫抑制薬		
シクロスポリン	↑シクロスポリン	VIEKIRA PAK による治療を開始する場合は，シクロスポリンの用量を当該患者に対する現在の用量の 5 分の 1 に減量する。血中シクロスポリン濃度を測定し，その後の用量変更を決定する。VIEKIRA PAK 治療完了後に，VIEKIRA PAK 投与前の用量でシクロスポリンの投与を再開する適切な時期は，血中シクロスポリン濃度の評価に従うこと。腎機能及びシクロスポリン関連副作用については頻回の評価が推奨される。

併用薬のクラス： 薬剤名	濃度に対する影響	臨床的見解
タクロリムス	↑タクロリムス	VIEKIRA PAK による治療を開始する場合は，タクロリムスを減量する必要がある。VIEKIRA PAK 投与開始日にタクロリムスを投与しないこと。VIEKIRA PAK の投与を開始した翌日から，血中濃度に基づいてタクロリムスを減量した上で投与を再開する。通常，タクロリムス 0.5 mg を 7 日に 1 回投与する。 血中タクロリムス濃度を測定し，用量又は投与頻度を調節し，その後の用量変更を決定する。VIEKIRA PAK 治療完了後に，VIEKIRA PAK 投与前の用量でタクロリムスの投与を再開する適切な時期は，血中タクロリムス濃度の評価に従うこと。腎機能及びタクロリムス関連副作用については頻回の評価が推奨される。
長時間作用型βアドレナリン受容体作動薬		
サルメテロール*	↑サルメテロール	VIEKIRA PAK とサルメテロールの併用投与は推奨されない。この組み合わせは，QT 延長，動悸及び洞性頻脈などのサルメテロールに関連した心血管系有害事象のリスク増大に至る可能性がある。
麻薬性鎮痛薬		
ブプレノルフィン／ナロキソン	↑ブプレノルフィン ↑ノルブプレノルフィン	VIEKIRA PAK との併用投与時にブプレノルフィン／ナロキソンの用量調節は不要である。鎮静及び認知作用について，患者を注意深く観察すること。
プロトンポンプ阻害薬		
オメプラゾール	↓オメプラゾール	オメプラゾールの効果減少について患者を観察すること。症状が十分にコントロールできない患者にはオメプラゾールの増量を検討すること。ただし，1 日 40mg を超えないこと。
鎮静薬／睡眠薬		
アルプラゾラム	↑アルプラゾラム	患者の臨床症状をモニタリングすることが推奨される。臨床効果に応じて，アルプラゾラムの減量を考慮してもよい。
臨床薬理の表 6 及び 7 を参照のこと。 矢印の方向は曝露量（C_{max} 及び AUC）の変化の方向を示す（↑＝20%を超える増加，↓＝20%を超える減少，↔＝変化なし，又は 20%未満の変化）。 *検討していない。		

7.4　VIEKIRA PAK と臨床的に重要な相互作用を起こさない薬剤

VIEKIRA PAK とジゴキシン，デュロキセチン，エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩，エスシタロプラム，メサドン，プロゲスチンのみの避妊薬，ラルテグラビル，ワルファリン及びゾルピデムの併用投与を行う場合，用量調節は推奨されない。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊娠

妊娠カテゴリーB

妊娠中の曝露登録

HCV/HIV-1 重複感染で抗レトロウイルス薬を併用している女性患者における妊娠結果をモニターする Antiretroviral Pregnancy Registry（妊娠中の抗レトロウイルス薬の使用に関する症例登録研究）がある。主治医は 1-800-258-426 に連絡し患者の登録を推奨される。

リスクの概要

妊婦を対象とした VIEKIRA PAK の適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験では，推奨臨床用量よりも高い曝露量でのオムビタスビル（マウス及びウサギ），パリタプレビル，リトナビル（マウス及びラット）又はダサブビル（ラット及びウサギ）投与により，催奇形性を示す証拠は認められなかった［データを参照］。動物を用いた生殖発生毒性試験は必ずしもヒトの反応を予測するものではないことから，妊娠中は明らかに必要とされる場合にのみ VIEKIRA PAK を投与すること。

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合，妊婦及び女性パートナーが妊娠中の男性患者ではこの併用レジメンは禁忌である。妊娠中の投与に関する詳細については，リバビリンの添付文書を参照のこと。

データ

動物のデータ

動物を用いた生殖発生毒性試験では，妊娠中を通じてオムビタスビル及びヒトにおける主要な不活性代謝物（M29，M36），パリタプレビル，リトナビル又はダサブビルを投与された動物の仔に催奇形性を示す証拠は認められなかった。オムビタスビルについて検討した最高用量では，ヒトにおける推奨臨床用量での曝露量の約 28 倍（マウス）又は約 4 倍（ウサギ）の曝露量が得られた。同様にヒトにおける主要な不活性代謝物を検討した最高用量では，ヒトにおける推奨臨床用量での曝露量の約 26 倍の曝露量が得られた。パリタプレビル及びリトナビルについて検討した最高用量では，ヒトにおける推奨臨床用量での曝露量の約 98 倍（マウス）又は約 8 倍（ラット）の曝露量が得られた。ダサブビルについて検討した最高用量では，ヒトにおける推奨臨床用量での曝露量の約 24 倍（ラット）又は 6 倍（ウサギ）の曝露量が得られた。

8.3 授乳婦

VIEKIRA PAK の各成分又は代謝物のいずれかがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。オムビタスビルの未変化体，パリタプレビルとその加水分解物である M13 及びダサブビルは授乳ラットの乳汁中に認められた主要成分であり，授乳中の仔への影響は認められなかった。

母親にとっての VIEKIRA PAK の臨床的必要性や，VIEKIRA PAK によって，又は母体の基礎疾患によって母乳を与えられた児に有害作用が生じる可能性に加えて，授乳の発育上及び健康上の利益も考慮すること。

VIEKIRA PAK とリバビリンを併用投与する場合には，リバビリンの授乳婦に関する情報もこの併用レジメンに適用される（リバビリンの添付文書を参照のこと）。

8.4 小児等への投与

18 歳未満の小児患者における VIEKIRA PAK の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

高齢患者では VIEKIRA PAK の用量調節は不要である。VIEKIRA PAK の臨床試験における総被験者数に対し，65 歳以上は 8.5%（2053 例中 174 例）であった。65 歳以上の被験者と若年被験者との間に安全性又は有効性の全体的な差は認められず，報告された他の臨床使用経験からも高齢被験者と若年被験者における反応の差異は確認されていないが，感受性が亢進している一部の高齢者を除外することはできない。

8.6 肝障害

軽度の肝障害（Child-Pugh A）を有する患者の場合，VIEKIRA PAK の用量調節は不要である。中等度から重度の肝障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者には，VIEKIRA PAK は禁忌である［*禁忌（4）*、*警告及び使用上の注意（5.1）及び臨床薬理（12.3）を参照*］。

8.7 腎機能障害

軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する患者では VIEKIRA PAK の用量調節は不要である。透析患者を対象とした VIEKIRA PAK の試験は実施されていない。リバビリンの投与が必要な場合，腎機能障害を有する患者への投与に関する情報については，リバビリンの添付文書を参照のこと［*臨床薬理（12.3）を参照*］。

8.8 他の HCV ジェノタイプ

HCV ジェノタイプが 1 型以外の患者における VIEKIRA PAK の安全性及び有効性は確立されていない。

10　過量投与

過量投与が生じた場合には，副作用の徴候又は症状の有無をモニタリングし，直ちに適切な対症療法を開始することが推奨される。

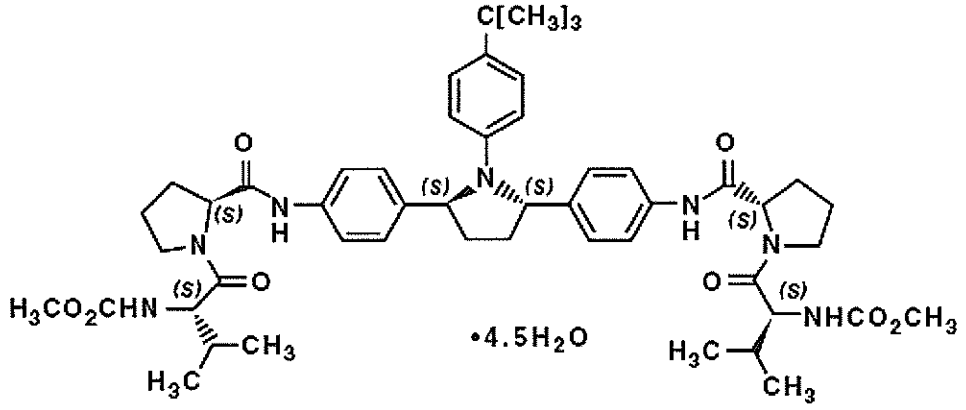
11　組成・性状

VIEKIRA PAK は，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル配合錠とダサブビル錠の同梱製品である。

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル配合錠には，C 型肝炎ウイルス NS5A 阻害薬（オムビタスビル），C 型肝炎ウイルス NS3/4A プロテアーゼ阻害薬（パリタプレビル）のほか，CYP3A によるパリタプレビルの代謝を阻害しパリタプレビルの血漿中濃度を増加させる CYP3A 阻害薬（リトナビル）が含まれる。ダサブビルは C 型肝炎ウイルス非ヌクレオシド NS5B palm 領域ポリメラーゼ阻害薬であり，同梱された別の錠剤として供給される。いずれの錠剤も経口投与である。

オムビタスビル

オムビタスビルの化学名は，Dimethyl ([(2S,5S)-1-(4-tert-butylphenyl) pyrrolidine-2,5-diyl]bis{benzene-4,1-diylcarbamoyl(2S)pyrrolidine-2,1-diyl[(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})biscarbamate hydrate である。分子式は C50H67N7O8·4.5H2O（水和物）であり，原薬の分子量は 975.20（水和物）である。原薬は白色～淡黄色～淡紅色の粉末で，水性緩衝液にほとんど溶けず，エタノールに溶ける。オムビタスビルは以下の構造式である。



パリタプレビル

パリタプレビルの化学名は，(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-{[(5-methylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino}-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]