

Velpanex

Sofosbuvir & Velpatasvir

COMPOSITION

VELPANEX tablet: Each film coated tablet contains Sofosbuvir INN 400 mg and Velpatasvir INN 100 mg.

INDICATIONS AND USAGE

VELPANEX is indicated for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection:

- without cirrhosis or with compensated cirrhosis
- with decompensated cirrhosis for use in combination with Ribavirin.

DOUSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosage

The recommended dosage of VELPANEX is one tablet taken orally once daily with or without food.

Recommended Treatment Regimen in Patients with Genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 HCV

Patient Population	Treatment Regimen and Duration
Treatment-naïve and treatment-experienced, without cirrhosis and with compensated cirrhosis (Child-Pugh A)	VELPANEX 12 weeks
Treatment-naïve and treatment-experienced, with decompensated cirrhosis (Child-Pugh B or C)	VELPANEX+Ribavirin 12 weeks

^a For Ribavirin doses please refer to Ribavirin (Ribanex) prescribing information.

No Dosage Recommendations in Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease

No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] less than 30 mL/min/1.73 m2) or with end stage renal disease (ESRD), due to higher exposures (up to 20-fold) of the predominant sofosbuvir metabolite.

CONTRAINDICATIONS

- Patients to whom Ribavirin is contraindicated
- Hypersensitivity to Sofosbuvir, Velpatisvir or any of the pharmaceutical additives used.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Coinfected with HCV and HBV

Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported in HCV/H-BV coinfectd patients who were undergoing or had completed treatment with HCV direct acting antivirals, and who were not receiving HBV antiviral therapy. Some cases have resulted in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Cases have been reported in patients who are HBsAg positive and also in patients with serologic evidence of resolved HBV infection (i.e., HBsAg negative and anti-HBc positive). HBV reactivation has also been reported in patients receiving certain immunosuppressants or chemotherapeutic agents; the risk of HBV reactivation associated with treatment with HCV direct-acting antivirals may be increased in these patients. In patients with resolved HBV infection, reappearance of HBsAg can occur. Reactivation of HBV replication may be accompanied by hepatitis. Initiate appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated.

Serious Symptomatic Bradycardia When Coadministered with Amiodarone

Postmarketing cases of symptomatic bradycardia and cases requiring pacemaker intervention have been reported when Amiodarone is coadministered with a Sofosbuvir-containing regimen. Bradycardia has generally occurred within hours to days, but cases have been observed up to 2 weeks after initiating HCV treatment. Patients also taking beta blockers, or those with underlying cardiac comorbidities and/or advanced liver disease may be at increased risk for symptomatic bradycardia with coadministration of Amiodarone. Bradycardia generally resolved after discontinuation of HCV treatment. The mechanism for this effect is unknown.

Coadministration of Amiodarone with VELPANEX is not recommended. For patients taking Amiodarone who have no other alternative viable treatment options and who will be coadministered VELPANEX:

- Counsel patients about the risk of symptomatic bradycardia.
- Cardiac monitoring in an in-patient setting for the first 48 hours of coadministration is recommended, after which outpatient or self-monitoring of the heart rate should occur on a daily basis through at least the first 2 weeks of treatment.

Patients who are taking VELPANEX and also need to start amiodarone therapy due to no other alternative viable treatment options should undergo similar cardiac monitoring as outlined above.

Risk of Reduced Therapeutic Effect Due to Concomitant Use of VELPANEX with Inducers of P-gp and/or Moderate to Potent Inducers of CYP

Drugs that are inducers of P-gp and/or moderate to potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g., rifampin, St. John's wort, carbamazepine) may significantly decrease plasma concentrations of Sofosbuvir and/or Velpatasvir, leading to potentially reduced therapeutic effect of VELPANEX. The use of these agents with VELPANEX is not recommended.

Risks Associated with Ribavirin and VELPANEX Combination Treatment

If VELPANEX is administered with Ribavirin, the warnings and precautions for Ribavirin apply to this combination regimen. Refer to the Ribavirin prescribing information for a full list of the warnings and precautions for Ribavirin.

ADVERSE REACTIONS

Serious symptomatic bradycardia when coadministered with Amiodarone has been discussed in Warnings and precautions.

Adverse Reactions in Subjects without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis

The most common adverse reactions (adverse events assessed as causally related by the investigator and at least 10%) were headache and fatigue in subjects treated with Sofosbuvir & Velpatasvir combination for 12 weeks. Adverse reactions, all grades, observed in greater than or equal to 5% after 12 weeks of treatment include headache, fatigue, nausea, asthenia, and insomnia.

Adverse Reactions in Subjects Coinfected with HCV and HIV-1
The most common adverse reactions occurring in at least 10% of subjects were fatigue and headache.

Adverse Reactions in Subjects with Decompensated Cirrhosis
The most common adverse reactions are fatigue, anemia, nausea, headache, insomnia, and diarrhea.

DRUG INTERACTIONS

Potential for Other Drugs to Affect VELPANEX

Drugs that are inducers of P-gp and/or moderate to potent inducers of CYP2B6, CYP2C8, or CYP3A4 (e.g., rifampin, St. John's wort, carbamazepine) may decrease plasma

concentrations of Sofosbuvir and/or Velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect. The coadministration of these agents is not recommended. VELPANEX may be coadministered with P-gp, BCRP, and CYP inhibitors.

Potential for VELPANEX to Affect Other Drugs

Velpatasvir is an inhibitor of drug transporters P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1. Coadministration of VELPANEX with drugs that are substrates of these transporters may increase the exposure of such drugs.

Established and Potentially Significant Drug Interactions

The following table provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions.^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration ^b	Clinical Effect/ Recommendation
Acid Reducing Agents:	↓ Velpatasvir	Drugs that increase gastric pH are expected to decrease concentration of Velpatasvir.
Antacids (e.g., aluminum and magnesium hydroxide)		Separate antacid and VELPANEX administration by 4 hours.
H ₂ -receptor antagonists ^c (e.g., famotidine)		Administer H ₂ -receptor antagonists dose that does not exceed doses comparable to Famotidine 40 mg twice daily.
Proton-pump inhibitors ^c (e.g., omeprazole)		Coadministration is not recommended. If there is no alternative, use VELPANEX with food and 4 hours before omeprazole 20.
Antiarrhythmics: Amiodarone	Effect on Amiodarone, Sofosbuvir, and Velpatasvir Concentrations Unknown	Coadministration of Amiodarone with VELPANEX is not recommended; if coadministration is required, cardiac monitoring is recommended.
Digoxin ^c	↑ Digoxin	Therapeutic concentration monitoring of Digoxin is recommended.
Anticancers: Topotecan	↑ Topotecan	Coadministration is not recommended.
Anticonvulsants: Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Oxcarbazepine	↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Coadministration is not recommended.
Antimycobacterials: Rifabutin, Rifampin ^c , Rifapentine	↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Coadministration is not recommended.
HIV Antiretrovirals: Efavirenz ^c	↓ Velpatasvir	Coadministration is not recommended.
Regimens containing Tenofovir DF	↑ Tenofovir	Monitor for Tenofovir-associated adverse reactions.
Tipranavir/Ritonavir	↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Coadministration is not recommended.
Herbal Supplements: St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Coadministration is not recommended.
HMG-CoA Reductase Inhibitors: Rosuvastatin ^c	↑ Rosuvastatin	Rosuvastatin may be administered with VELPANEX at a dose that does not exceed 10 mg.
Atorvastatin ^c	↑ Atorvastatin	Monitor closely for HMG-CoA reductase inhibitor-associated adverse reactions, such as myopathy and rhabdomyolysis.

DF = disoproxil fumarate.
a. This table is not all inclusive.
b. ↓ = decrease, ↑ = increase.
c. These interactions have been studied in healthy adults.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

If VELPANEX is administered with Ribavirin, the combination regimen is contraindicated in pregnant women and in men whose female partners are pregnant. No adequate human data are available to establish whether or not Sofosbuvir and Velpatasvir combination poses a risk to pregnancy outcomes.

Lactation

It is not known whether the components of VELPANEX and its metabolites are present in human breast milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant.

Females and Males of Reproductive Potential

If VELPANEX is administered with Ribavirin, the information for Ribavirin with regard to pregnancy testing, contraception, and infertility also applies to this combination regimen. Refer to Ribavirin prescribing information for additional information.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of VELPANEX have not been established in pediatric patients.

Geriatric Use

No dosage adjustment of VELPANEX is warranted in geriatric patients

Renal Impairment

No dosage adjustment of VELPANEX is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of Sofosbuvir & Velpatasvir combination have not been established in patients with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m2) or ESRD requiring hemodialysis. No dosage recommendation can be given for patients with severe renal impairment or ESRD. Refer to Ribavirin prescribing information regarding use of Ribavirin in patients with renal impairment.

Hepatic Impairment

No dosage adjustment of VELPANEX is required for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C).

OVERDOSAGE

No specific antidote is available for overdose with VELPANEX. If overdose occurs treatment consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

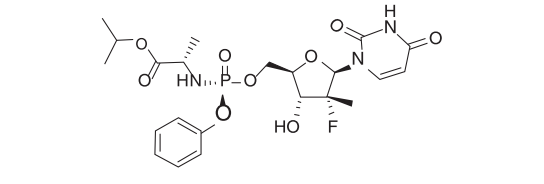
DESCRIPTION

VELPANEX is a fixed-dose combination tablet containing Sofosbuvir and Velpatasvir for oral administration. Sofosbuvir is a nucleotide analog. HCV NS5B polymerase inhibitor and Velpatasvir is an NS5A inhibitor.

Sofosbuvir: The IUPAC name for Sofosbuvir is (S)-Isopropyl 2-((S)-((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydroprymidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)m ethoxy)(-phenoxy)phosphorylamino)propanoate. It has a molecular formula of C₂₂H₂₉FN₃O₉P and a molecular weight of 529.45. It has the following structural formula:

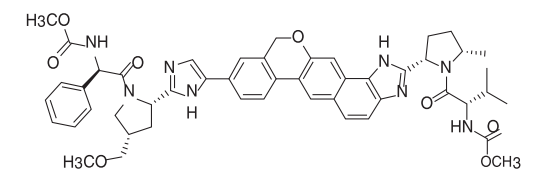
Velpanex

Sofosbuvir & Velpatasvir



Sofosbuvir is a white to off-white crystalline solid with a solubility of at least 2 mg/mL across the pH range of 2–7.7 at 37°C and is slightly soluble in water.

Velpatasvir: The IUPAC name for Velpatasvir is Methyl ((1*R*)-2-[[2*S*,4*S*)-2-(5-[[2*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydr azol[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl)-1*H*-imid azol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1 -yl]-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate. It has a molecular formula of C₄₉H₅₄N₈O₈ and a molecular weight of 883.0. It has the following structural formula:



Velpatasvir is practically insoluble (less than 0.1 mg/mL) above pH 5, slightly soluble (3.6 mg/mL) at pH 2, and soluble (greater than 36 mg/mL) at pH 1.2.

Each tablet contains 400 mg Sofosbuvir and 100 mg Velpatasvir. The required and finest pharmaceuticals additives are added to make VELPANEX the best tablet dosage form.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

VELPANEX is a fixed-dose combination of Sofosbuvir and Velpatasvir which are direct-acting antiviral agents against the hepatitis C virus. Sofosbuvir is an inhibitor of the HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, which is required for viral replication. Sofosbuvir is a nucleotide prodrug that undergoes intracellular metabolism to form the pharmacologically active uridine analog triphosphate (GS-461203), which can be incorporated into HCV RNA by the NS5B polymerase and acts as a chain terminator. In a biochemical assay, GS-461203 inhibited the polymerase activity of the recombinant NS5B from HCV genotype 1b, 2a, 3a, and 4a with an IC 50 value ranging from 0.36 to 3.3 micromolar. GS-461203 is neither an inhibitor of human DNA and RNA polymerases nor an inhibitor of mitochondrial RNA polymerase.

Velpatasvir is an inhibitor of the HCV NS5A protein, which is required for viral replication. Resistance selection in cell culture

	<p>Manufactured By</p> <p>Everest Pharmaceuticals Ltd.</p> <p>BSCIC, Kanchpur, Narayangonj, Bangladesh</p>
--	---

ভেলপানেক্স

সফোসবুভির এবং ভেলপাটাসভির

উপাদান

ভেলপানেক্স ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে সফোসবুভির আইএনএন ৪০০ মিঃ গ্রাঃ এবং ভেলপাটাসভির আইএনএন ১০০ মিঃ গ্রাঃ ।

বর্ণনা

ভেলপানেক্স হচ্ছে সফোসবুভির এবং ভেলপাটাসভির এর একটি ফিল্মড ভোজ ক্বিনেশন ট্যাবলেট যা মুখে সেবনযোগ্য । সফোসবুভির হচ্ছে একটি নিউক্লিওটাইড এনালগ এইচসিডি এনএসবি পলিমারেজ ইনহিবিটর এবং ভেলপাটাসভির হচ্ছে একটি এনএস৫এ ইনহিবিটর ।

নির্দেশনা

ভেলপানেক্স প্রধানত ক্রনিক হেপাটাইটিস সি ভাইরাস এর জেনোটাইপ ১, ২, ৩, ৪, ৫ বা ৬ আক্রান্ত প্রাপ্তবয়স্ক রোগীদের চিকিৎসার ক্ষেত্রে ব্যবহারের জন্য নির্দেশিতঃ

- সিরোসিস ব্যতীত বা কম্পেনসেটেড সিরোসিসের রোগীদের ক্ষেত্রে
- ডিকম্পেনসেটেড সিরোসিসের রোগীদের ক্ষেত্রে

মাত্রা এবং সেবনবিধি

নির্দেশিত মাত্রা

ভেলপানেক্স এর নির্দেশিত মাত্রা হচ্ছে একটি করে ট্যাবলেট খাবারের আগে বা পরে মুখে সেবনযোগ্য । বিভিন্ন জেনোটাইপের (১, ২, ৩, ৪, ৫ এবং ৬) রোগীদের জন্য **ভেলপানেক্স** ব্যবহারের মাত্রা এবং সময় নিম্নরূপ ।

রোগীর ধরণ	চিকিৎসাবিধি এবং সময়কাল
সিরোসিস ব্যতীত বা কম্পেনসেটেড সিরোসিসের রোগীদের ক্ষেত্রে (Child-Pugh A)	ভেলপানেক্স ১২ সপ্তাহ
ডিকম্পেনসেটেড সিরোসিসের রোগীদের ক্ষেত্রে (Child-Pugh B or C)	ভেলপানেক্স + রাইবাভাইরিন ^a ১২ সপ্তাহ

^aখনন ভেলপানেক্স সাথে গ্রন্থায় করা হয় তখন রাইবাভাইরিন নির্দেশিত মাত্রা রোগীর নির্দিষ্ট ওজনের উপর নির্ভরশীল । সৈদিক ওজন ৭৫ কেজির কম হলে সৈদিক ১০০০ মিঃ গ্রাঃ এবং ৭৫ কেজি বা তার বেশী হলে সৈদিক ১২০০ মিঃ গ্রাঃ ২ বার ভাগ করে নিতে হবে । বিচারিত ক্রমের জন্য রাইবাভাইরিনের Prescribing Information অনুসরণ করতে হবে ।

তীব্র বৃক্কীয় অকার্যকারিতায় এবং এন্ড-স্টেইজ রেনাল রোগের ক্ষেত্রে

যেসব রোগীদের বৃক্ক তীব্রভাবে অকার্যকরী (গ্লুমেরুলার ফিল্ট্রেশন রেট ৩০ মি.লি./মিনিট)/১.৭৩ মি^২) অথবা এন্ড-স্টেইজ রেনাল রোগ আছে তাদের ক্ষেত্রে **ভেলপানেক্স** নির্দেশিত নয় ।

প্রতিনির্দেশনা

● যেসব রোগীদের ক্ষেত্রে রাইবাভাইরিন প্রতিনির্দেশিত, তাদের ক্ষেত্রে **ভেলপানেক্সে** এবং রিবাভিরিন একসাথে গ্রন্থাণ প্রতিনির্দেশিত ।

- সফোসবুভির, ভেলপাটাসভির এবং **ভেলপানেক্সে** ব্যবহৃত উপাদানের প্রতি অতি সতর্বেদনশীল রোগী ।

সতর্কতা

অন্য ভাইরেল এ্যাণ্ডিং এন্টিভাইরাল বা এমিওডারন এর সঙ্গে ব্যবহারে গুরুত্বর ত্র্যাডিকার্ডিয়া লক্ষণীয়

এমিওডারনের সাথে সফোসবুভির এবং ভেলপাটাসভির বা সিমিপ্রাভির এর ক্বিনেশন একসাথে গ্রন্থাণ করলে পোটমার্কেটিং রিপোর্টে পেসমেকার ইন্টারভেনশনের প্রয়োজনীয়তা এবং লক্ষণীয় ত্র্যাডিকার্ডিয়া দেখা গেছে । এমিওডারনের সাথে সফোসবুভির যুক্ত চিকিৎসা বিধি গ্রন্থাণে প্রাথমিক কার্ডিয়াক আরেস্টের রিপোর্ট পাওয়া গেছে । সাধারনত এইচসিডি চিকিৎসা গুরুত্ব কয়েক ঘন্টা বা সর্বোচ্চ ২ সপ্তাহের মাঝে ত্র্যাডিকার্ডিয়া প্রকাশ পেতে দেখা গেছে । এইচসিডি চিকিৎসা বন্ধ করলে ত্র্যাডিকার্ডিয়া দূর হয়ে যায় । এই প্রতিক্রিয়ার কারণ অজানা ।

এমিওডারন এবং **ভেলপানেক্স** একত্রে ব্যবহারের কোনো নির্দেশনা নেই । যে সকল রোগীর এমিওডারন নেয়া ছাড়া অন্য উপায় থাকে না তাদের ক্ষেত্রে প্রয়োজনীয় সতর্কতা নেয়া যেতে পারবেঃ

- রোগীদের ত্র্যাডিকার্ডিয়ার লক্ষণ সম্মুখে পরামর্শ দেয়া
- একসাথে ব্যবহারের প্রথম ৪৮ ঘন্টা পর্যন্ত কার্ডিয়াক মনিটরিং করতে হবে । এরপর

২ সপ্তাহ পর্যন্ত প্রতিদিন ১ বার করে হার্টরেট মনিটর করতে হবে

যে সকল রোগীরা **ভেলপানেক্স** নিচ্ছে এবং অন্য উপায় না থাকায় এমিওডারন নেয়া শুরু করবে, তাদের ক্ষেত্রেও উপরে বর্ণিত চিকিৎসা ব্যবস্থা নিতে হবে । এমিওডারনের হাফ লাইফ অনেক বেশী হওয়ায় এর ব্যবহার বন্ধ করে **ভেলপানেক্স** এর ব্যবহার চলমান থাকলেও উপরে বর্ণিত চিকিৎসা ব্যবস্থা নিতে হবে । যে সকল রোগীদের ক্ষেত্রে ত্র্যাডিকার্ডিয়ার উপসর্গ দেখা গেছে, তাদের দ্রুত চিকিৎসা আওতায় আসতে হবে । অন্যান্য গুণ্ধ, যাতে সফোসবুভির বিদ্যমান সেগুলো **ভেলপানেক্স** সাথে ব্যবহারের অনুমতি নেই । **ভেলপানেক্স** এবং এমিওডারন একসাথে ব্যবহারে গুরুত্বপূর্ণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়াগুলো হচ্ছে মূর্ছা যাওয়া অথবা

and cross-resistance studies indicate Velpatasvir targets NS5A as its mode of action.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of the components of Sofosbuvir and Velpatasvir are provided in the following table.

	Sofosbuvir	Velpatasvir
Absorption		
T _{max} (h)	0.5–1	3
Effect of moderate meal (relative to fasting) ^a	↑ 60%	↑ 34%
Effect of high fat meal (relative to fasting) ^a	↑ 78%	↑ 21%
Distribution		
% Bound to human plasma proteins	61–65	>99.5
Blood-to-plasma ratio	0.7	0.52–0.67
Metabolism		
Metabolism	Cathepsin A, CES1, HINT1	CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4
Elimination		
Major route of elimination	SOF: metabolism GS-331007 ^c : glomerular filtration and active tubular secretion	Biliary excretion as parent (77%)
t _{1/2} (h) ^c	SOF: 0.5 GS-331007 ^b : 25	15
% Of dose excreted in urine ^d	80 ^e	0.4
% Of dose excreted in feces ^d	14	94

CES1 = carboxylesterase 1; HINT1 = histidine triad nucleotide-binding protein 1.
a. Values refer to mean systemic exposure. Moderate meal = −600 kcal, 30% fat; high fat meal = −800 kcal, 50% fat. VELPANEX can be taken with or without food.
b. GS-331007 is the primary circulating nucleoside metabolite of SOF.
c. t_{1/2} values refer to median terminal plasma half-life.
d. Single dose administration of [14C] SOF or [14C] VEL in mass balance studies.
e. Predominantly as GS-331007.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

How Supplied

VELPANEX Tablet: Each HDPE bottle of VELPANEX contains 7/28 tablets (each tablet contains Sofosbuvir INN 400 mg and Velpatasvir INN 100 mg), a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

Storage

Store at room temperature below 30°C (86°F). Do not remove desiccant. Dispense in original bottle

Keep VELPANEX out of the sight and reach of children.

	<p>Manufactured By</p> <p>Everest Pharmaceuticals Ltd.</p> <p>BSCIC, Kanchpur, Narayangonj, Bangladesh</p>
--	---

Everest