

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOSEVI® 400 mg /100 mg /100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir ve 100 mg voksilaprevir içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) 116,6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde “GSI”, diğer yüzünde ise “3” baskılı, 10 mm x 20 mm boyutunda, bej renkte, kapsül şeklinde film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VOSEVI, yetişkinlerde kronik hepatit C virüsü (KHC) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4. ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VOSEVI tedavisi, KHC enfeksiyonu hastalarının tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Önerilen VOSEVI dozu yemekle birlikte alınan günde bir tablettir (bkz. Bölüm 5.2).

Tüm KHC genotipleri için geçerli önerilen tedavi süreleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Tüm KHC genotipleri için VOSEVI ile önerilen tedavi süreleri

Hasta popülasyonu	Tedavi süresi
DEA tedavisi almamış, sirozu olmayan hastalar	8 hafta
DEA tedavisi almamış, kompanse sirozu olan hastalar	12 hafta Genotip 3 ile enfekte hastalar için 8 hafta düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1)
DEA tedavisi almış*, sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan hastalar	12 hafta

DEA: direkt etkili antiviral ajan

* DEA tedavisi almış hastalar, klinik çalışmalarda aşağıdakilerden herhangi birini içeren kombinasyon rejimlerine maruz kalmıştır: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir (12 haftadan az bir süre ile sofosbuvir ve velpatasvir ile birlikte verilen)

Unutulan doz

Bir VOSEVI dozu unutulduğunda ve dozun alınması gereken zamanın üzerinden en fazla 18 saat geçmişse, hastalara tableti mümkün olan en kısa sürede almaları ve daha sonraki dozu da normal zamanda almaları bilgisi verilmelidir. Eğer ilaç alma zamanı üzerinden 18 saatten daha uzun bir süre geçmişse, hastalara beklemeleri ve sonraki VOSEVI dozunu normal zamanda almaları gerektiği bilgisi verilmelidir. Hastalar iki VOSEVI dozunu birden almamaları konusunda uyarılmalıdır.

Hasta, dozun alınmasından sonraki 4 saat içerisinde kustuğunda, hastaya ilave bir VOSEVI tableti alması gerektiği talimatı verilmelidir. Dozun alınmasının ardından 4 saatten daha uzun bir süre sonra kusma olursa, başka VOSEVI dozuna gerek yoktur (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Hastalara tableti bütün halinde ve yiyeceklerle beraber yutmaları yönünde bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Acı tadı nedeniyle film kaplı tabletin çiğnenmemesi veya parçalanmaması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için VOSEVI doz ayarlaması gerekli değildir.

Hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <30 mL/dak/1,73 m²) ve diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı (SEBH) bulunan hastalarda güvenlik verileri sınırlıdır. VOSEVI diyaliz gerektiren SEBH bulunan hastalarda çalışmamıştır. Başka ilgili tedavi seçeneği yoksa, bu hastalarda doz ayarlaması yapılmadan VOSEVI kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için VOSEVI doz ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A Sınıfı). VOSEVI, orta veya şiddetli derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalar için önerilmez (CPT B veya C Sınıfı) (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda VOSEVI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Güçlü P-glikoproteini (P-gp) ve/veya güçlü sitokrom P450 (CYP) indükleyicisi olan tıbbi ürünlerle (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, rifabutin and sarı kantaron) birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.5).

Rosuvastatin veya dabigatran eteksilat ile birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.5).

Kombine oral kontraseptifler ya da kontraseptif vajinal halkalar gibi etinil estradiol içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şiddetli bradikardi ve kalp bloğu

Sofosbuvir içeren tedaviler, kalp atım hızını düşüren başka ilaçlarla birlikte veya ayrı şekilde amiodaronla birlikte kullanıldığında, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu vakaları gözlenmiştir. Bunun mekanizması belirlenmemiştir.

Sofosbuvirin klinik geliştirme programı sırasında eşzamanlı amiodaron kullanımı sınırlandırılmıştır. Vakalar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olduğundan, VOSEVI almakta olan hastalarda amiodaron yalnızca diğer alternatif antiaritmik tedaviler tolere edilmediğinde veya kontrendike olduğunda kullanılmalıdır.

Eşzamanlı amiodaron kullanımı gerekli görüldüğü takdirde, VOSEVI tedavisine başlarken hastaların yakından takip edilmesi önerilir. Bradikardi açısından yüksek risk altında olduğu tespit edilen hastalar uygun bir klinik ortamda 48 saat süresince sürekli olarak izlenmelidir.

Amiodaronun yarılanma ömrü uzun olduğundan, amiodaronu önceki birkaç ay içinde bırakmış ve VOSEVI tedavisine başlayacak hastalar da uygun şekilde izlenmelidir.

Kalp atım hızını düşüren başka ilaçlarla birlikte ya da tek başına uygulanan amiodaronla kombinasyon halinde VOSEVI alan tüm hastalar aynı zamanda bradikardi ve kalp bloğu semptomları konusunda uyarılmalıdır ve bu semptomları yaşamaları halinde derhal doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

HCV/HBV (hepatit B virüsü) ko-enfeksiyonu

Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi sırasında ya da sonrasında bazıları ölümcül olan Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu olguları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır. HBV/HCV koenfekte hastalar, HBV reaktivasyonu açısından riski altındadır ve bu nedenle mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve yönetilmelidir.

Böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz gerektiren SEBH ve şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <30 mL/dak/1,73 m²) bulunan hastalarda güvenlik verileri sınırlıdır. Başka ilgili tedavi seçeneği yoksa, bu hastalarda doz ayarlaması yapılmadan VOSEVI kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği (CPT Sınıf A) olan hastalarda VOSEVI dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. VOSEVI, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği (CPT Sınıf B veya C) olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer nakli hastaları

VOSEVI'nin karaciğer nakli sonrasındaki hastalarda HCV enfeksiyonunun tedavisindeki etkililik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Önerilen pozolojide VOSEVI ile tedavi her bir hasta için potansiyel fayda ve risklerin değerlendirilmesine dayalı olarak yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Orta düzeyde P-gp indükleyiciler veya orta düzeyde CYP indükleyiciler ile kullanım

Orta düzeyde P-gp ve/veya orta düzeyde CYP indükleyici ilaçlar (örn. efavirenz, modafinil, okskarbazepin veya rifapentin), sofosbuvir, velpatasvir ve/veya voksilaprevirin plazma konsantrasyonlarını düşürerek, VOSEVI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. Bu tür ilaçların VOSEVI ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Güçlü OATP1B inhibitörleri ile kullanım

Güçlü OATP1B inhibitörleri (örn. siklosporin) olan tıbbi ürünler, güvenliliği belirlenmemiş voksilaprevir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltebilir. Güçlü OATP1B inhibitörlerinin VOSEVI ile eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Bazı HIV antiretroviral rejimler ile kullanım

VOSEVI'nin tenofovir disoproksil fumarat ve bir farmakokinetik güçlendirici (ritonavir veya kobisistat) içeren bir HIV rejimi ile birlikte kullanıldığında tenofovir maruziyetini artırdığı gösterilmiştir. VOSEVI ve bir farmakokinetik güçlendirici ile birlikte tenofovir disoproksil fumaratın güvenliliği henüz belirlenmemiştir. VOSEVI'nin elvitegravir/ kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat içeren sabit doz kombinasyon tableti veya tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü (örn. darunavir) eşliğinde kullanılmasıyla ilişkilendirilen potansiyel risk ve faydalar özellikle yüksek renal disfonksiyon riski taşıyan hastalarda göz önüne alınmalıdır. VOSEVI ile eşzamanlı olarak elvitegravir/ kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir disoproksil fumarat ve güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörü alan hastalar tenofovir ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir. Renal fonksiyonları izleme önerileri için tenofovir disoproksil fumarat, emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat veya elvitegravir/ kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat içeren ürünlerin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Diyabetik hastalarda kullanım

Diyabetikler, HCV doğrudan etkili antiviral tedaviye başladıktan sonra potansiyel olarak semptomatik hipoglisemi ile sonuçlanan iyileşmiş glukoz kontrolü yaşayabilir. Doğrudan etkili antiviral tedavisine başlayan diyabetik hastaların glukoz düzeyleri, özellikle ilk 3 ayda ve diyabetik ilaçların değiştirilmesi gerektiğinde yakından izlenmelidir. Doğrudan etkili antiviral tedavisine başlandığında, hastanın diyabet tedavisinden sorumlu olan doktor bilgilendirilmelidir.

Yardımcı Maddeler

VOSEVI laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VOSEVI sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir içerdiğinden, bu etkin maddelerle ayrı olarak tanımlanan her etkileşim, VOSEVI kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

VOSEVI'nin diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli

Velpatasvir ve voksilaprevir, ilaç taşıyıcı P-gp, meme kanseri direnç proteini (BCRP), organik anyon-taşıyıcı polipeptit (OATP) 1B1 ve OATP1B3'ün inhibitörleridir. VOSEVI'nin bu taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımı, bu tıbbi ürünlere maruziyeti arttırabilir. Bu taşıyıcıların duyarlı substratları olan ve artmış plazma seviyelerinin ciddi olaylarla ilişkilendirildiği tıbbi ürünler kontrendikedir (bkz. Tablo 2).

Dabigatran eteksilat (P-gp substratı) ve rosuvastatin (OATP1B ve BCRP substratı) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Tablo 2).

VOSEVI'nin diğer tıbbi ürünlerle etkileşim potansiyeli

Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir ilaç taşıyıcıları olan P-gp ve BCRP'nin substratlarıdır. Velpatasvir ve voksilaprevir ilaç taşıyıcı OATP1B1 ve OATP1B3'ün substratlarıdır. *In vitro* ortamda velpatasvirin ağırlıklı olarak CYP2B6, CYP2C8 ve CYP3A4; voksilaprevirin ise ağırlıklı olarak CYP3A4 ile yavaş metabolik döngüsü gözlenmiştir.

VOSEVI'nin plazma maruziyetini azaltabilen tıbbi ürünler

Güçlü P-gp indükleyiciler ve/veya güçlü CYP2B6, CYP2C8 veya CYP3A4 indükleyicileri olan tıbbi ürünler (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, rifabutin ve sarı kantaron,), sofosbuvir, velpatasvir ve/veya voksilaprevirin plazma konsantrasyonlarını düşürerek VOSEVI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. Bu tıbbi ürünlerin VOSEVI ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Tablo 2).

Orta düzeyde P-gp indükleyicileri ve/veya orta düzeyde CYP indükleyicileri (örn. efavirenz, modafinil, okskarbazepin veya rifapentin) olan ilaçlar, sofosbuvir, velpatasvir ve/veya voksilaprevirin plazma konsantrasyonlarını düşürerek, VOSEVI'nin terapötik etkisini azaltabilir. VOSEVI'nin bu tıbbi ürünlerle eşzamanlı uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve Tablo 2).

VOSEVI'nin plazma maruziyetini arttırabilen tıbbi ürünler

P-gp veya BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünlerle eşzamanlı uygulama sofosbuvir, velpatasvir veya voksilaprevir plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 veya CYP3A4'ü inhibe eden tıbbi ürünler, velpatasvir veya voksilaprevirin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Güçlü OATP1B inhibitörlerinin (örn. siklosporin) VOSEVI ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve Tablo 2). VOSEVI ile P-gp, BCRP ve CYP inhibitörlerinin aracılık ettiği klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. VOSEVI P-gp, BCRP ve CYP inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.

Farmakodinamik etkileşimler

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar

VOSEVI ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebileceğinden, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) değerlerinin yakın takibi önerilir.

DEA tedavisinin karaciğer tarafından metabolize edilen ilaçlar üzerindeki etkisi

Karaciğer tarafından metabolize edilen ilaçların farmakokinetiği (örn. kalsinörin inhibitörleri gibi immünsüpresif ajanlar), HCV'nin klerensiyle ilişkili olarak DEA tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonundaki değişikliklerden etkilenebilir.

Etinil estradiol içeren tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalar

Etinil estradiol içeren tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanım alanin aminotransferaz (ALT) artış riskini yükseltebilir ve kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Tablo 2).

VOSEVI ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

VOSEVI'nin bilinen veya olası klinik olarak anlamlı ilaç etkileşim bilgileri, Tablo 2'de özetlenmiştir (geometrik en küçük kareler ortalaması oranının %90 güven aralığı, önceden belirlenmiş etkileşim sınırları dahilinde “↔”, üzerinde “↑” veya altındadır “↓”). Belirtilen ilaç etkileşimleri, sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir kombinasyonu veya bileşenleri (sofosbuvir, velpatasvir ve/veya voksilaprevir) ile yürütülen çalışmalara veya VOSEVI ile meydana gelebileceği öngörülen ilaç etkileşimlerine dayanmaktadır. Bu tablo tüm olasılıkları kapsamaz.

Tablo 2: VOSEVI ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
ASİT AZALTICI AJANLAR					
Antiasitler					
Örn. Alüminyum veya magnezyum hidroksit; kalsiyum karbonat (Gastrik pH’da artış, velpatasvirin çözünürlüğünü azaltır)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔Voksilaprevir				VOSEVI ile antiasit uygulaması arasında 4 saat olması önerilir.
H2-reseptör antagonistleri					
Famotidin (40 mg tek doz) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400/100/100 mg tek doz) ^c VOSEVI ile eşzamanlı uygulanan Famotidin Simetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (Gastrik pH’da artış, velpatasvirin çözünürlüğünü azaltır)	Gözlemlenen: Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ reseptör antagonistleri günde iki kez famotidin 40 mg’a eşdeğer bir dozu aşmayacak şekilde VOSEVI ile eşzamanlı veya ara bırakılarak uygulanabilir.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg tek doz) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400/100/100 mg tek doz) ^c VOSEVI’den 12 saat önce uygulanan Famotidin (Gastrik pH’ta artış, velpatasvirin çözünürlüğünü azaltır)	Gözlemlenen: Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
Proton pompası inhibitörleri					
Omeprazol (Günde bir kez 20 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400/100/100 mg tek doz) ^c VOSEVI'den 2 saat önce uygulanan Omeprazol Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Gastrik pH'da artış, velpatasvirin çözünürlüğünü	Gözlemlenen: Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		Omeprazol 20 mg'a eşdeğer dozları aşmayan proton pompası inhibitörü dozları VOSEVI ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voksilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Omeprazol (Günde bir kez 20 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400/100/100 mg tek doz) ^c VOSEVI'den 4 saat sonra uygulanan Omeprazol (Gastrik pH'da artış, velpatasvirin çözünürlüğünü	Gözlemlenen: Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voksilaprevir	↔	↔		
ANTİARİTMİK İLAÇLAR					
Amiodaron	Etkileşim araştırılmamıştır. Amiodaron, voksilaprevir, velpatasvir ve sofosbuvir konsantrasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir.				Yalnızca başka alternatif yoksa kullanılmalıdır. Bu ilaçlar VOSEVI ile birlikte verildiği takdirde yakın takip önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).
Digoksin	Yalnızca velpatasvir ile etkileşim araştırılmıştır. Beklenen: ↔ Sofosbuvir ↔ Voksilaprevir				VOSEVI ile eşzamanlı uygulama digoksin konsantrasyonunu arttırabilir. Dikkatli olunmalıdır ve digoksinin terapötik konsantrasyonu takip edilmelidir.
Digoksin (0,25 mg tek doz) ^e + velpatasvir (100 mg tek doz)	Velpatasvir üzerindeki etki araştırılmamıştır. Beklenen: ↔ Velpatasvir				
(P-gp inhibisyonu)	Gözlemlenen: Digoksin	↑ 1,88 (1,71 2,08)	↑ 1,34 (1,13 1,60)		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
ANTİKOAGÜLANLAR					
Dabigatran eteksilat (75 mg tek doz) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg tek doz) + voksilaprevir (100 mg tek doz) ^f (P-gp inhibisyonu)	Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir konsantrasyonları üzerindeki etkisi araştırılmamıştır <i>Beklenen:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				VOSEVI’nin, dabigatran eteksilat ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	<i>Gözlemlenen:</i> Dabigatran	↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Edoksaban (OATP1B1 inhibisyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Edoksaban (aktif metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				VOSEVI’nin edoksabanla birlikte uygulanması önerilmez. Direkt Xa inhibitör kullanımı gerekli görüldüğü takdirde apiksaban veya rivaroksaban düşünülebilir.
K Vitamini antagonistleri	Etkileşim araştırılmamıştır.				Tüm K vitamini antagonistleriyle INR’nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, VOSEVI ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
ANTİKONVÜLSANLAR					
Fenitoin Fenobarbital (P-gp ve CYP’lerin induksiyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				VOSEVI’nin, fenobarbital ve fenitoin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Karbamazepin (P-gp ve CYP’lerin induksiyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				VOSEVI’nin, karbamazepin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	<i>Gözlemlenen:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
ANTİFUNGALLER					
Ketokonazol (P-gp ve CYP3A inhibisyonu)	Yalnızca velpatasvir ile etkileşim araştırılmıştır. Beklenen: ↔ Sofosbuvir ↑ Voksilaprevir				VOSEVI veya ketokonazol dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
Ketokonazol (günde iki kez 200 mg) + velpatasvir (100 mg tek doz) ^f	Ketokonazol maruziyeti üzerindeki etki araştırılmamıştır Beklenen: ↔ Ketokonazol				
İtrakonazol ^d Posakonazol ^d Isavukonazol ^d (P-gp ve CYP3A inhibisyonu)	Gözlemlenen: Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Vorikonazol (CYP3A inhibisyonu)	Yalnızca voksilaprevir ile etkileşim araştırılmıştır. Beklenen: ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				VOSEVI veya vorikonazol dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
Vorikonazol (günde iki kez 200 mg) + voksilaprevir (100 mg tek doz) ^f	Gözlemlenen: Voksilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		
ANTİMİKOBAKTERİYELLER					
Rifampisin (tek doz) (OATP1B inhibisyonu)	Yalnızca velpatasvir ve voksilaprevir ile etkileşim araştırılmıştır. Beklenen: ↔ Rifampisin ↔ Sofosbuvir				VOSEVI'nin rifampisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifampisin (600 mg tek doz) + velpatasvir (100 mg tek doz) ^f	Gözlemlenen: Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Rifampisin (600 mg tek doz) + voksilaprevir (100 mg tek doz) ^f	Voksilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Rifampisin (çoklu doz) (P-gp ve CYP'lerin indüksiyonu)	Rifampisin maruziyeti üzerindeki etki araştırılmamıştır Beklenen: ↔ Rifampisin				
Rifampisin (günde bir kez 600 mg) + sofosbuvir (400 mg tek doz) ^f	Gözlemlenen: Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
Rifampisin (günde bir kez 600 mg) + sofosbuvir (100 mg tek doz) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampisin (günde bir kez 600 mg) + voksilaprevir (100 mg tek doz) ^f	Voksilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutin (P-gp ve CYP’lerin indüksiyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir <i>Gözlemlenen:</i> Sofosbuvir				VOSEVI, rifabutin ile kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
		↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Rifapentin (P-gp ve CYP’lerin indüksiyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				VOSEVI’nin rifapentinle birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4)
HIV ANTİVİRAL AJANLAR: TERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ					
Tenofovir disoproksil fumarat (P-gp inhibisyonu)	VOSEVI’nin tenofovir maruziyetini arttırdığı gösterilmiştir (P-gp inhibisyonu). VOSEVI ve darunavir + ritonavir + tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin ile eşzamanlı tedavi sırasında tenofovir maruziyetinde (EAA ve C _{maks}) yaklaşık %40 oranında bir artış meydana gelmiştir. Eşzamanlı olarak tenofovir disoproksil fumarat ve VOSEVI kullanan hastalar, tenofovir disoproksil fumarat ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından takip edilmelidir. Böbrek takibi için tenofovir disoproksil fumarat içeren ürünün Kısa Ürün Bilgisine bakınız (bkz. Bölüm 4.4).				
Efavirenz/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (günde bir kez 600/200/300 mg) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (günde bir kez 400/100 mg) ^{f, h} (CYP’lerin indüksiyonu)	Yalnızca sofosbuvir/velpatasvir ile etkileşim araştırılmıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Voksilaprevir				VOSEVI’nin efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumaratla birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4)
	<i>Gözlemlenen:</i> Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14, 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
Emtrisitabin/ rilpivirin /tenofovir alafenamid (günde bir kez 200/25/25 mg) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100) + voksilaprevir (günde bir kez 100 mg) ^f	Gözlemlenen: Rilpivirin	↔	↔	↔	VOSEVI veya emtrisitabin/ rilpivirin/ tenofovir alafenamid dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↔	↔	↔	
HIV ANTİVİRAL AJANLAR: HIV PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ					
Ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir (300 + 100 mg tek doz) + sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir (400/100/100 mg tek doz) ^f (OATP1B, P-gp ve CYP3A inhibisyonu)	Atazanavir ve ritonavir maruziyeti üzerindeki etki araştırılmamıştır <i>Beklenen:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Atazanavirin VOSEVI ile eşzamanlı uygulanması voksilaprevir konsantrasyonunu artırabilir. VOSEVI'nin atazanavir içeren rejimlerle birlikte uygulanması önerilmez.
	Gözlemlenen: Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)		
	Voksilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		
Ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir (günde bir kez 800 + 100 mg) + emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (günde bir kez 200/300 mg) ^j + sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100 mg) + voksilaprevir (günde bir kez 100 mg) ^f (OATP1B, P-gp ve CYP3A inhibisyonu)	Gözlemlenen: Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58 0,74)	VOSEVI, darunavir (ritonavir ile güçlendirilmiş) veya emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat için dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47 1,75)	↑ 1,45 (1,35 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↑ 1,72 (1,51 1,97)	↑ 2,43 (2,15 2,75)	↑ 4,00 (3,44 4,65)	

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
Lopinavir (OATP1B inhibisyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voksilaprevir				VOSEVI'nin lopinavir içeren rejimlerle birlikte uygulanması önerilmez.
HIV ANTİVİRAL AJANLAR: İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ					
Raltegravir (günde iki kez 400 mg) ^k + emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat (günde bir kez 200/300 mg) ^j + sofosbuvir/ velpatasvir (günde bir kez 400/100 mg) ^{f, h}	Yalnızca sofosbuvir/ velpatasvir ile etkileşim araştırılmıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Voksilaprevir				VOSEVI, raltegravir veya emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
	<i>Gözlemlenen:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir /kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir alafenamid fumarat (günde bir kez 150/150/200/10 mg) ^l + sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100 mg) + voksilaprevir (günde bir kez 100 mg) ^f (OATP1B, P-gp/BCRP ve CYP3A inhibisyonu)	<i>Gözlemlenen:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	VOSEVI veya elvitegravir/ kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir alafenamid fumarat dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
	Kobisistat	↔	↑ 1,50 (1,44, 1,58)	↑ 3,50 (3,01, 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09, 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30, 1,64)	
	Voksilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)	

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
Dolutegravir (günde bir kez 50 mg) + sofosbuvir/ velpatasvir (günde bir kez 400/100 mg) ^h	Yalnızca sofosbuvir/ velpatasvir ile etkileşim araştırılmıştır. ↔ Voksilaprevir				VOSEVI veya dolutegravir dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.
	Gözlemlenen: Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
BİTKİSEL TAKVİYELER					
Sarı kantaron (P-gp ve CYP'lerin indüksiyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				VOSEVI'nin, sarı kantaron ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
HMG-CoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ					
Atorvastatin	Yalnızca sofosbuvir/ velpatasvir ile etkileşim araştırılmıştır. Beklenen: ↔ Voksilaprevir				Atorvastatin, 20 mg atorvastatin'i aşmayan bir dozda VOSEVI ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.
Atorvastatin (40 mg tek doz) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg günde bir kez) ^f	Gözlemlenen: atorvastatin	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		
Rosuvastatin	Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Beklenen: ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				VOSEVI'nin, rosuvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rosuvastatin (10 mg tek doz) + sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100 mg) + voksilaprevir (günde bir kez 100 mg) ^f (OATP1B ve BCRP inhibisyonu)	Gözlemlenen: Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
Pravastatin	Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Pravastatin, 40 mg pravastatin'i aşmayan bir dozda VOSEVI ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.
Pravastatin (40 mg tek doz) + sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100 mg) + voksilaprevir (günde bir kez 100 mg) ^f (OATP1B inhibisyonu)	<i>Gözlemlenen:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Diğer statinler (OATP1B inhibisyonu)	Fluvastatin, lovastatin, pitavastatin ve simvastatin üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.				Diğer HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimleri göz ardı edilemez. VOSEVI ile birlikte uygulanması önerilmez.
NARKOTİK ANALJEZİKLER					
Metadon	Yalnızca sofosbuvir ile etkileşim araştırılmıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				VOSEVI veya metadon için dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
Metadon (Metadon idame terapisi [günde 30 ila 130 mg]) + sofosbuvir (günde bir kez 400 mg) ^f	<i>Gözlemlenen:</i> R-metadon	↔	↔	↔	
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
İMMÜNOSÜPRESANLAR					
Siklosporin (600 mg tek doz) ^f + sofosbuvir (400 mg tek doz) ^c (OATP1B, P-gp ve BCRP inhibisyonu)	Gözlemlenen: Siklosporin	↔	↔		VOSEVI’nin siklosporinle birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4)
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Siklosporin (600 mg tek doz) ^c + velpatasvir (100 mg tek doz) ^f	Siklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22, 2,01)	↑ 2,03 (1,51, 2,71)		
Siklosporin (600 mg tek doz) ^c + voksilaprevir (100 mg tek doz) ^f	Siklosporin	↔	↔		
	Voksilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Takrolimus	Velpatasvir ve voksilaprevir maruziyeti üzerindeki etki araştırılmamıştır <i>Beklenen:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Birlikte uygulamanın başlangıcında VOSEVI veya takrolimus için dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Sonrasında yakından izleme ve takrolimusun potansiyel doz ayarlaması gerekebilir.
Takrolimus (5 mg tek doz) ^c + sofosbuvir (400 mg tek doz) ^f	Gözlemlenen: Takrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,09 (0,84, 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,43)	↑ 1,13 (0,81, 1,57)		

Terapötik alanlara göre ilaçlar/ Olası Etkileşim Mekanizması	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkileri. Ortalama oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}				VOSEVI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
	Etkin madde	C _{maks}	EAA	C _{min}	
ORAL KONTRASEPTİFLER					
Norgestimat/ etinil estradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg /etinil estradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir (günde bir kez 400/100/100 mg) + voksilaprevir (günde bir kez 100 mg) ^f	Gözlemlenen: Norelgestromin	↔	↔	↔	VOSEVI'nin etinil estradiol içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Alternatif gebelikten korunma yöntemleri (örn. sadece progestinle gebelikten korunma veya hormonal olmayan yöntemler) düşünülmelidir.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiol	↔	↔	↔	
STİMÜLANLAR					
Modafinil (P-gp ve CYP'lerin indüksiyonu)	Etkileşim araştırılmamıştır. Beklenen: ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				VOSEVI'nin modafinil ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4)

- a. Birlikte uygulanan ilaç farmakokinetiğinin tek başına veya kombinasyon şeklinde uygulanan çalışma ilacına ait ortalama oranı (%90 GA). Etki yok = 1.00.
b. Tüm etkileşim çalışmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmiştir.
c. Farmakokinetik etkileşim olmaması alt sınırı %70.
d. Bunlar, benzer etkileşimlerin beklenebileceği sınıf dahilindeki ilaçlardır.
e. Biyoeşdeğerlik/Eşdeğerlik sınırı %80-125.
f. Farmakokinetik etkileşim olmaması sınırları 70-143%.
g. Efavirenz, emtrisitabin ve tenofovir DF sabit doz kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır.
h. Sofosbuvir, velpatasvir sabit doz kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır.
i. Emtrisitabin, rilpivirin ve tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır.
j. Emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat sabit doz kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır.
k. Farmakokinetik etkileşim olmaması sınırları %50-200.
l. Elvitegravir, kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: VOSEVI'nin çocuklar ve 18 yaş altı ergenlerde güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların VOSEVI ile tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik Dönemi

Sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir ya da VOSEVI'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur ya da sınırlı sayıda (300'den az) veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Sofosbuvir

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etki göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlarda önerilen klinik dozda maruziyete bağlı olarak sıçanlarda sofosbuvir için elde edilen maruziyet marjlarını tam olarak tahmin etmek mümkün olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Velpatasvir

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesiyle olası bir ilişkiyi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Voksilaprevir

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Önleyici bir tedbir olarak, gebelik sırasında VOSEVI kullanılmaması önerilir.

Laktasyon dönemi

Sofosbuvir, sofosbuvir metabolitleri, velpatasvir veya voksilaprevirin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hayvanlarda mevcut farmakokinetik veriler, velpatasvirin ve sofosbuvir metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Voksilaprevir, emziren sıçanlara uygulandığında, emzirilen yavruların plazmasında tespit edilmiştir.

Yeni doğanlara/bebeklere ilişkin risk göz ardı edilemez. Bu nedenle VOSEVI emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

VOSEVI'nin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, sofosbuvir, velpatasvir veya voksilaprevirin fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VOSEVI'nin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi ya yoktur ya da etkileri göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarında, advers reaksiyonlardan ötürü tedaviyi kalıcı olarak sonlandıran hastaların oranı, 8 hafta süreyle sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir alan hastalar için %0,1 idi. Faz 2 ve 3 pivotal klinik çalışmalarda, 12 hafta süreyle sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir alan hastaların hiçbirisi tedaviyi advers reaksiyonlar nedeniyle kalıcı olarak sonlandırmadı.

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

VOSEVI için advers reaksiyonların değerlendirilmesi, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen güvenlik verilerine dayanmaktadır. Tüm advers reaksiyonlar Tablo 3’de sunulmaktadır.

Advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) veya çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 3: VOSEVI tedavisinde tanımlanan istenmeyen ilaç reaksiyonları

Sıklık	İstenmeyen ilaç reaksiyonu
Sinir sistemi hastalıkları:	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar:	
Çok yaygın	İshal, bulantı
Yaygın	Abdominal ağrı, iştah kaybı, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları:	
Yaygın	Döküntü
Yaygın olmayan	anjiyoödem ^a
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:	
Yaygın	Miyalji
Yaygın olmayan	Kas spazmı
Araştırmalar:	
Yaygın	Total bilirubin artışı

a. Sofosbuvir/velpatasvir içeren ürünler için pazarlama sonrası gözlem yoluyla tespit edilen advers reaksiyon

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Kardiyak aritmiler

Sofosbuvir içeren tedaviler, amiodaron ve/veya kalp atış hızını düşüren başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında ağır bradikardi ve kalp bloğu vakaları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Deri Hastalıkları

Sıklık bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Laboratuvar anormallikleri

Total bilirubin

Faz 3 çalışmalarda sirozu olmayan hastaların %4'ünde ve kompanse sirozlu hastaların ise %10'unda, voksilaprevir ile OATP1B1 ve OATP1B3 inhibisyonuna bağlı olarak normal üst sınırın 1,5 katına eşit veya altında total bilirubin artışları gözlenmiştir. Total bilirubin düzeyleri VOSEVI tedavisi tamamlandıktan sonra düşmüştür.

Böbrek yetmezliği bulunan hastalar

Ledipasvir veya velpatasvir ile sabit doz kombinasyonunda sofosbuvirin güvenliliği diyaliz gerektiren SEBH bulunan 154 hastada çalışılmıştır (Çalışma 4062 ve Çalışma 4063). Bu ortamda, sofosbuvir metaboliti GS-331007'nin maruziyeti prelinik çalışmalarda olumsuz reaksiyonların gözleendiği seviyeleri aşarak 20 kat artmıştır. Bu sınırlı klinik güvenlilik veri setinde, advers olayların ve ölümlerin oranı, SEBH bulunan hastalarda beklenenden anlaşılır biçimde yükselmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin kayıt edilmiş en yüksek dozları sırasıyla 1200 mg, 500 mg ve 900 mg'lık tek dozdur. Sağlıklı gönüllüler üzerinde sofosbuvir ve velpatasvir ile yürütülen çalışmalarda bu doz düzeylerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir ve advers olaylar, sıklık ve şiddet açısından plasebo gruplarında raporlananlara benzer niteliktedir. Voksilaprevir 900 mg alan hastalarda bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar ishal (%34), bulantı (%17) ve baş ağrısıdır (%9).

VOSEVI ile doz aşımı için belirli bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı meydana gelirse, toksisite kanıtı için hastanın izlenmesi gerekir. VOSEVI ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesinin yanı sıra yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Hemodiyaliz, sofosbuvirin dolaşımdaki baskın metaboliti olan GS-331007'yi %53'lük bir ekstraksiyon oranıyla etkili bir şekilde ortadan kaldırabilir. Velpatasvir ve voksilaprevir yüksek oranda plazma proteinine bağlandığından, hemodiyalizin anlamlı düzeyde velpatasvir veya voksilaprevir atılımı sağlama olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğrudan etkili antiviraller; HCV enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan antiviraller

ATC kodu: J05AP56

Etki mekanizması

Sofosbuvir, viral replikasyon için vazgeçilmez olan HCV NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimerazının pangenotipik bir inhibitörüdür. Sofosbuvir, NS5B polimeraz tarafından HCV RNA'ya dahil edilebilen ve zincir sonlandırıcısı görevi gören, farmakolojik olarak aktif trifosfat üridin analogunu (GS-461203) oluşturmak için intrasellüler metabolizmaya tabi tutulan bir nükleotid ön ilaştır. Biyokimyasal tayinde, GS-461203 HCV genotip 1b, 2a, 3a ve 4a'dan rekombinant NS5B polimeraz aktivitesini inhibe etmiştir. GS-461203, insan DNA ve RNA polimerazlarının inhibitörü veya mitokondriyal RNA polimeraz inhibitörü değildir.

Velpatasvir, viral replikasyon için gerekli olan HCV NS5A proteinini hedef alan, pan-genotipik bir HCV inhibitörüdür.

Voksilaprevir, HCV NS3/4A proteazının bir pan-genotipik inhibitörüdür. Voksilaprevir, NS3/4A proteazının non-kovalent, tersinir inhibitörü olarak etki gösterir.

Antiviral aktivite

Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin laboratuvar suşlarından tam uzunlukta veya NS5B, NS5A ve NS3 proteaz zincirlerini kodlayan kimerik replikonlara karşı %50 etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri Tablo 4'te sunulmuştur. Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin klinik izolatlarla karşı EC₅₀ değerleri Tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 4: Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin tam uzunlukta veya kimerik laboratuvar replikonlarına karşı aktivitesi

Genotip replikonları	Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir EC ₅₀ , nM ^a	Voksilaprevir EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005-0,016 ^c	3,7-4,5 ^e
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c	1,8-6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^e
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14-25 ^b	0,006-0,009	3,0-4,0 ^e
6c	N/A	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	N/A	N/A	2,9 ^f

NA: Geçerli değildir

- Aynı laboratuvar replikonunun çoklu deneylerinden elde edilen ortalama değer.
- Testlerde genotip 2b, 5a veya 6a'dan NS5B genlerini taşıyan stabil kimerik 1b replikonları kullanılmıştır.
- Tam uzunlukta NS5A replikonları veya L31 veya M31 polimorfizmlerini içeren tam uzunlukta NS5A genlerini taşıyan tam uzunlukta kimerik NS5A replikonlarını taşıyan çeşitli suşlardan elde edilen veriler.
- 9-184 NS5A aminoasitlerini taşıyan kimerik NS5A replikonundan elde edilen veriler.
- Renilla lusiferaz-kodlayan replikonları ifade eden stabil hücre dizileri.
- Geçici transfekte replikonlardan elde edilen veriler.

Tablo 5: Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin, klinik izolatlardan NS5A, NS5B veya NS3 proteazı içeren geçici replikonlara karşı aktivitesi

Genotip replikonu	Klinik izolatlardan alınan NS5B içeren		Klinik izolatlardan alınan NS5A içeren replikonlar		Klinik izolatlardan alınan NS3 proteaz içeren replikonlar	
	Klinik izolatların sayısı	Medyan sofosbuvir EC ₅₀ , nM (aralık)	Klinik izolatların sayısı	Medyan velpatasvir EC ₅₀ , nM (aralık)	Klinik izolatların sayısı	Medyan Voksilaprevir EC ₅₀ , nM (aralık)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)	58	0,59 (0,14-19,16)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)	29	0,50 (0,19-2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

NA: Geçerli değildir

% 40 insan serumunun varlığının sofosbuvirin anti-HCV aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamış, ancak velpatasvir ve voksilaprevirin 1a HCV replikon genotiplerine karşı anti-HCV aktivitesini sırasıyla 13 ve 6,8 kat azaltmıştır.

Direnç

Hücre kültüründe

Sofosbuvir için, 1-6 genotip replikonlarında NS5B süstitüsyon S282T seçilmiş ve sofosbuvire karşı 2 ila 18 kat düşük duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir.

Velpatasvir için 1-6 genotip replikonlarında dirençle ilişkilendirilen ve 2 veya daha fazla genotipte seçilen süstitüsyonlar L31I/V ve Y93H'ydı. NS5A direnciyle ilişkili varyantların (RAV'ler) bölge hedefli mutajenezi, velpatasvir duyarlılığında >100 kat düşüş sağlayan süstitüsyonların, genotip 1a'da M28G, A92K ve Y93H/N/R/W, genotip 1b'de A92K, genotip 2b'de C92T ve Y93H/N, genotip 3'te Y93H ve genotip 6'da ise L31V ve P32A/L/Q/R olduklarını göstermiştir. Genotip 2a, 4a veya 5a'da test edilen hiçbir bireysel RAV, velpatasvir duyarlılığında >100 kat azalma sağlamamıştır.

Voksilaprevir için 1-6 genotip replikonlarında dirençle ilişkilendirilen ve 2 veya daha fazla genotipte seçilen süstitüsyonlar Q41H, A156V/T/L ve D168E/H/Y idi. Bilinen NS3 RAV'lerinin bölge hedefli mutajenezi, voksilaprevir duyarlılığında >100 kat azalma sağlayan süstitüsyonların 1a, 1b, 2a, 3a ve 4 genotiplerinde A156V, A156T veya A156L olduklarını göstermiştir. Genotip 2b, 5a veya 6a'da test edilen hiçbir bireysel RAV, voksilaprevir duyarlılığında >100 kat azalma sağlamamıştır.

Hem velpatasvir, hem de voksilaprevir için RAV'lerin kombinasyonları sıklıkla tek başına bireysel RAV'lere kıyasla duyarlılıkta daha fazla azalma göstermiştir.

Hücre kültüründe çapraz direnç

Voksilaprevir, birinci jenerasyon NS3/4A proteaz inhibitörlerine direnç sağlayan NS3 RAV'lerinin çoğunluğuna karşı *in vitro* olarak etkilidir. Buna ek olarak velpatasvir, ledipasvir ve daklatasvire direnç sağlayan NS5A RAV'lerinin çoğunluğuna karşı *in vitro* olarak etkilidir. Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir, farklı etki mekanizmalarına sahip diğer DEA sınıflarına dirençle ilişkili süstitüsyonlara karşı tamamen etkili olmuştur; örneğin, voksilaprevir, NS5A ve NS5B NI RAV'lerine karşı tamamen aktiftir.

Klinik çalışmalarda

DEA tedavisi alan hastalarda yürütülen çalışmalar

POLARIS-1 çalışmasında (bkz. tablo 10) 12 hafta süreyle sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile tedavi edilen, NS5A inhibitörü tedavisi almış 263 hastanın 7'si (%3) (2'si genotip 1, 4'ü genotip 3 ve 1'i genotip 4) sürdürülebilir virolojik yanıt (SVR12) oluşturmamış ve direnç analizi için uygun bulunmamıştır; 6'sında nüks meydana gelmiş ve 1'i ise uyumsuzlukla tutarlı farmakokinetik verilerle viral alevlenme yaşamıştır. NS5A RAV'leri L31M ve Y93H, genotip 1a olan ve viral alevlenme yaşayan hastada meydana gelmiştir. Genotip 4d olan ve nüks yaşayan bir hastada Y93H NS5A RAV'si gelişmiştir. Nüks eden diğer 5 hastada NS3, NS5A veya NS5B nükleozit inhibitör (NI) RAV'si meydana gelmemiştir.

POLARIS-4 çalışmasında (bkz. Tablo 11) 12 hafta süreyle sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ile tedavi edilen DEA tedavisi almış 182 hastadan 1'i (%1) nüks yaşamış ve direnç analizi için uygun bulunmuştur. Genotip 1a HCV ile enfekte bu hastada NS3, NS5A veya NS5B NI RAV'leri meydana gelmemiştir.

DEA tedavisi almamış olan hastalarda yürütülen çalışmalar

POLARIS-2 sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 8-haftalık tedavi grubunda (bkz. Tablo 12), 501 hastadan toplam 21'i (%4) (16'sı genotip 1, 2'si genotip 2, 2'si genotip 4 ve 1'i genotip 5), relapstan ötürü direnç analizi için uygun bulunmuştur. Bu 21 hastadan 1'inde, yetmezlik sırasında NS5A RAV'leri Q30R ve L31M ile ortaya çıkan virüs mevcuttu ve hiçbirinde yetmezlik sırasında NS3 ve NS5B NI RAV'leri ortaya çıkmamıştır. Sofosbuvir/velpatasvir 12-haftalık tedavi grubunda 440 hastadan toplam 3'ü (%1) (2'si genotip 1, 1'i genotip 4), relapstan ötürü direnç analizi için uygun bulunmuştur. Bu 3 hastadan 1'inde (%33), yetmezlik sırasında NS5A RAV'si Y93N ile ortaya çıkan virüs mevcuttu ve hiçbirinde NS3 ve NS5B NI RAV'leri ortaya çıkmamıştır.

POLARIS-3 sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 8-haftalık tedavi grubunda (bkz. Tablo 14) 110 hastadan 2'si (%2) (genotip 3), nükten ötürü direnç analizi için uygun bulunmuştur. Bu hastaların hiçbirinde NS3, NS5A veya NS5B NI RAV'leri ortaya çıkmamıştır. Sofosbuvir/velpatasvir 12-haftalık tedavi grubunda 109 hastadan 2'si (%2), virolojik başarısızlıktan ötürü direnç analizi için uygun bulunmuştur. Bu hastaların her ikisinde de yetmezlik sırasında NS5A RAV'si Y93H ile ortaya çıkan virüs mevcuttu. Bu hastaların hiçbirinde NS3 veya NS5B NI RAV'leri ortaya çıkmamıştır.

Başlangıçtaki HCV direnciyle ilişkili varyantların tedavi sonucu üzerindeki etkisi

DEA tedavisi almış hastalarda yürütülen çalışmalar

Daha önce DEA rejimleri ile tedavi edilen ve POLARIS-1 ve POLARIS-4'te 12 hafta süreyle sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir alan hastalar için başlangıçtaki NS3 ve NS5A RAV'leri ile tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmak için analizler yapılmıştır. Bunlar Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya göre, DEA tedavisi almış hastalarda başlangıç NS3 veya NS5A RAV'si ile ya da olmaksızın SVR12

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 12 hafta	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
NS3 veya NS5A RAV'leri yok	%98 (42/43)	%99 (85/86)
NS3 veya NS5A RAV	%97 (199/205)	%100 (83/83)
Yalnızca NS3	%100 (9/9)	%100 (39/39)
Yalnızca NS5A	%97 (120/124)	%100 (40/40)
NS3 ve NS5A	%97 (70/72)	%100 (4/4)
Hem NS3, hem de NS5A için RAV belirlenmedi ^a	%100 (12/12)	%100 (10/10)

a. NS3 ve/veya NS5A gen dizilimi başarısız olan hastalar.

SVR12, POLARIS-1'de, başlangıçtaki NS5A RAV'lerine ek olarak S282T NS5B NI RAV'si ile virüs bulunan 2 hasta da dahil olmak üzere başlangıçta NS5B NI RAV bulunan 19 hastadan 18'inde (%95) sağlanmıştır. POLARIS-4'te toplam 14 hastada başlangıçta NS5B NI RAV'si ile virüs saptanmış olup, tümünde SVR12 sağlanmıştır.

DEA tedavisi almamış olan hastalarda yürütülen çalışmalar

Daha önce DEA rejimleri ile tedavi edilmemiş olan ve POLARIS-2 ve POLARIS-3'te 8 hafta süreyle sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir alan hastalar için başlangıçtaki NS3 ve NS5A RAV'leri ile tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmak için analizler yapılmıştır. Bunlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya göre, DEA tedavisi almamış olan hastalarda başlangıç NS3 veya NS5A RAV'si ile ya da olmaksızın SVR12

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 8 hafta	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
NS3 veya NS5A RAV'leri yok	%98 (224/229)	%98 (80/82)
NS3 veya NS5A RAV	%94 (234/250)	%100 (23/23)
Yalnızca NS3	%91 (100/110)	%100 (2/2)
Yalnızca NS5A	%95 (114/120)	%100 (20/20)
NS3 ve NS5A	%100 (20/20)	%100 (1/1)
Hem NS3, hem de NS5A _a için RAV belirlenmedi	%100 (19/19)	%100 (3/3)

a. NS3 ve/veya NS5A gen dizilimi başarısız olan hastalar.

SVR12, POLARIS-2'de başlangıç NS5B NI RAV'si olan 39 hastanın tümünde ve POLARIS-3'teki 3 hastadan 2'sinde (%67) sağlanmıştır. POLARIS-2 ve POLARIS-3 çalışmaları sırasında hiçbir hastada NS5B NI RAV S282T saptanmamıştır. POLARIS-2'de genotip 1a bulunan gönüllüler arasında Q80K/L/R RAV'si olanlarda SVR12 %87 (53/61), Q80K/L/R RAV'si olmayanlarda ise %94 (99/105) idi.

Klinik etkililik

VOSEVI'nin (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voksilaprevir [VOX]) etkililiği, Tablo 8'de özetlenen şekilde, ikisi DEA tedavisi almış hastalar ve ikisi de DEA tedavisi almamış, genotip 1 ila 6 HCV enfeksiyonlu, sirozsuz veya kompanse sirozlu hastalarda olmak üzere dört adet Faz 3 çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalara yönelik demografi ve başlangıç karakteristiklerine ait detaylar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8: VOSEVI ile yürütülen çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Çalışma kolları ve süresi (tedavi edilen hasta sayısı)	Ek çalışma detayları
POLARIS-1 (Randomize çift kör)	NS5A inhibitör tedavisi almış hastalar, sirozlu veya sirozsuz GT1-6	• SOF/VEL/VOX 12 hafta (N=263) • Plasebo 12 hafta (N=152)	GT1 enfeksiyonlu hastaların 12 hafta süreyle 1:1 oranda SOF/VEL/VOX veya plasebo için randomize edildiği plasebo kontrollü çalışma. GT2-6 enfeksiyonu olan hastalar, yalnızca SOF/VEL/VOX grubuna kaydedilmiştir.
POLARIS-4 (açık etiketli)	DEA tedavisi almış hastalar (NS5A inhibitörü tedavisi almamış olan), GT1-6, sirozlu olan veya olmayan	• SOF/VEL/VOX 12 hafta (N=182) • SOF/VEL 12 hafta (N=151)	GT1-3 enfeksiyonu olan hastalar 12 hafta süreyle 1:1 oran ile SOF/VEL/VOX veya SOF/VEL için randomize edildi. GT4-6 enfeksiyonu bulunan hastalar yalnızca 12 haftalık SOF/VEL/VOX grubuna kaydedilmiştir.
POLARIS-2 (açık etiketli)	DEA tedavisi almamış olan hastalar, sirozlu veya sirozsuz GT 1, 2, 4, 5 veya 6 Sirozsuz GT 3	• SOF/VEL/VOX 8 hafta (N=501) • SOF/VEL 12 hafta (N=440)	GT1-4 enfeksiyonu olan hastalar, 8 hafta süreyle 1:1 oran ile SOF/VEL/VOX veya 12 hafta süreyle ise SOF/VEL için randomize edildi. GT5-6 enfeksiyonu bulunan hastalar yalnızca 8 haftalık SOF/VEL/VOX grubuna kaydedilmiştir.
POLARIS-3 (açık etiketli)	GT 3 ve sirozlu olan DEA tedavisi almamış hastalar	• SOF/VEL/VOX 8 hafta (N=110) • SOF/VEL 12 hafta (N=109)	Hastalar 8 hafta süreyle 1:1 oranda SOF/VEL/VOX, 12 hafta süreyle ise SOF/VEL için randomize edilmiştir

DEA: direkt etkili antiviral; GT: genotip; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voksilaprevir

Tablo 9: POLARIS-1, -2, -3 ve -4'e kaydedilen hastalara ait demografi ve başlangıç karakteristikleri

	DEA tedavisi almış hastalarda yürütülen çalışmalar		DEA tedavisi almamış olan hastalarda yürütülen çalışmalar	
Hasta dağılımı	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Yaş (yıl) medyan (aralık)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Erkek Cinsiyet	%77 (321)	%77 (257)	%52 (492)	%72 (157)
<i>Irk</i>				
Siyah/Afroamerikan	%14 (60)	%9 (29)	%10 (95)	< %1 (1)
Beyaz	%81 (335)	%87 (291)	%80 (756)	%90 (197)
Hispanik/Latin	%6 (25)	%8 (27)	%9 (84)	%8 (17)
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	%53 (218)	%29 (98)	%36 (341)	0
Genotip 1b	%18 (76)	%14 (46)	%13 (122)	0
Genotip 2	%1 (5)	%19 (64)	%12 (116)	0
Genotip 3	%19 (78)	%32 (106)	%19 (181)	%100 (219)
Genotip 4	%5 (22)	%5,7 (19)	%13 (120)	0
Genotip 5	< %1 (1)	0	%2 (18)	0
Genotip 6	%2 (8)	0	%4 (39)	0
IL28B CC	%18 (74)	%19 (62)	%32 (302)	%42 (93)
HCV RNA $\geq$ 800,000 IU/mL	%74 (306)	%75 (249)	%69 (648)	%69 (151)
Kompanse siroz	%41 (172)	%46 (153)	%18 (174)	%100 (219)
<i>Merkez</i>				
ABD	%57 (236)	%56 (188)	%59 (552)	%44 (96)
ABD dışı	%43 (179)	%44 (145)	%41 (389)	%56 (123)

Serum HCV RNA değerleri, klinik çalışmalar sırasında, daha düşük miktar tayini limiti (LLOQ) olan 15 IU/mL ile COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak ölçülmüştür. HCV sağaltım oranının belirlenmesindeki birincil sonlanım noktası, tedavinin kesilmesinden 12 hafta sonra LLOQ'dan daha düşük HCV RNA olarak tanımlanan sürdürülebilir virolojik yanıt (SVR12) olmuştur.

DEA tedavisi almış hastalarda; NS5A inhibitörü tedavisi almış erişkinlerde yapılan klinik çalışmalar (POLARIS-1)

Tablo 10'da POLARIS-1 çalışmasına yönelik HCV genotipi aracılığıyla elde edilen SVR12 gösterilmektedir. POLARIS-1'e kaydolun hastalar için önceki DEA tedavisinin başarısızlığı ile ilk VOSEVI dozu arasındaki medyan süre 39 hafta idi (aralık: 11 ila 299 hafta). Plasebo grubundaki hiçbir hasta SVR4 elde etmedi.

Tablo 10: POLARIS-1* çalışmasında NS5A-inhibitör tedavisi almış hastalarda HCV genotipine göre SVR12

	SOF/VEL/VOX 12 hafta (N=263)								
	Toplam (tüm GT'ler) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Toplam ^b (n = 150)					
SVR12	%96 (253/263)	%96 (97/101)	%100 (45/45)	%97 (146/150)	%100 (5/5)	%95 (74/78)	%91 (20/22)	%100 (1/1)	%100 (6/6)
<i>SVR'siz hastalara ait sonuçlar</i>									
Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık ^c	<%1 (1/263)	%1 (1/101)	0/45	%1 (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Nüks ^d	%2 (6/261)	%1 (1/100)	0/45	%1 (1/149)	0/5	%5 (4/78)	%5 (1/21)	0/1	0/6
Diğer ^e	%1 (3/263)	%2 (2/101)	0/45	%1 (2/150)	0/5	0/78	%5 (1/22)	0/1	0/6

GT = genotip

* Önceki en yaygın NS5A inhibitörleri ledipasvir (LDV) (%51), daklatasvir (%27) ve ombitasvir (%11) idi.

a. Genotipi belirlenmeyen bir hastada SVR12 sağlandı.

b. Dört hastada, genotip 1a veya genotip 1b dışındaki genotip 1 alt tipleri mevcuttu; 4 hastanın tümü SVR12'yi elde etti.

c. Tedavi sırasında virolojik başarısızlık bulunan bir hastaya ait farmakokinetik veriler, tedaviye bağlı kalınmaması ile tutarlıydı.

d. Nüks paydası, tedavi sırasında son değerlendirmede HCV RNA <LLOQ olan hasta sayısını ifade etmektedir.

e. Diğer, verileri eksik olan hastaları ve virolojik supresyondan önce tedaviyi sonlandıranları içermektedir.

NS5A inhibitörü almamış olan DEA tedavisi almış erişkinler (POLARIS-4)

Tablo 11'de, HCV genotipi ile sağlanan SVR12 ve POLARIS-4 çalışmasına ait virolojik sonuç sunulmuştur. POLARIS-4'e kaydedilen hastalar için önceki DEA tedavisi başarısızlığı ile birinci VOSEVI veya sofosbuvir/velpatasvir dozu arasındaki meydan süre 76 hafta idi (aralık: 10 ila 549 hafta).

Tablo 11: POLARIS-4 çalışmasında HCV genotip ve virolojik sonuca göre SVR12

	SOF/VEL/VOX 12 hafta (n = 182)	SOF/VEL 12 hafta (n = 151)
Genel SVR12	%98 (178/182)	%90 (136/151)
Genotip 1	%97 (76/78)	%91 (60/66)
Genotip 1a	%98 (53/54)	%89 (39/44)
Genotip 1b	%96 (23/24)	%95 (21/22)
Genotip 2	%100 (31/31)	%97 (32/33)
Genotip 3	%96 (52/54)	%85 (44/52)
Genotip 4	%100 (19/19)	0/0
<i>SVR'siz hastalara ait sonuçlar</i>		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık ^a	0/182	%1 (1/151)
Nüks ^b	%1 (1/182)	%9 (14/150)
Diğer ^c	%2 (3/182)	0/151

a. Daha önce sofosbuvir içeren bir rejimi başarısız olan hastaların çoğunluğu (%85).

b. Nüks paydası, tedavi sırasında son değerlendirmede HCV RNA <LLOQ olan hasta sayısını ifade etmektedir.

c. Diğer, verileri eksik olan hastaları ve virolojik supresyondan önce tedaviyi sonlandıranları içermektedir.

DEA tedavisi almamış olan hastalarda yürütülen klinik çalışmalar

DEA tedavisi almamış, genotip 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 HCV enfeksiyonlu erişkinler (POLARIS-2)

HCV genotipine ve POLARIS-2 çalışmasının virolojik sonucuna göre elde edilen SVR12 Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12: POLARIS-2* çalışmasında HCV genotip ve virolojik sonuç ile elde edilen SVR12

	SOF/VEL/VOX 8 hafta (n = 501)	SOF/VEL 12 hafta (n = 440)
Genel SVR12^a	%95 (477/501)	%98 (432/440)
Genotip 1 ^b	%93 (217/233)	%98 (228/232)
Genotip 1a	%92 (155/169)	%99 (170/172)
Genotip 1b	%97 (61/63)	%97 (57/59)
Genotip 2	%97 (61/63)	%100 (53/53)
Genotip 3	%99 (91/92)	%97 (86/89)
Genotip 4	%94 (59/63)	%98 (56/57)
Genotip 5	%94 (17/18)	0/0
Genotip 6	%100 (30/30)	%100 (9/9)
<i>SVR'siz hastalara ait sonuçlar</i>		
Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık	0/501	0/440
Nüks ^c	%4 (21/498)	%1 (3/439)
Diğer ^d	%1 (3/501)	%1 (5/440)

* POLARIS-2'ye kaydolun hastaların %23'ü, daha önce interferon bazlı bir rejimle tedavi almıştı.

a. SOF/VEL/VOX grubunda genotipi belirlenmemiş olan iki hastada SVR12 sağlandı.

b. İki hasta, genotip 1a veya genotip 1b dışındaki genotip 1 alt tiplerine sahipti; her iki hasta da SVR12'yi elde etti.

c. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmede HCV RNA <LLOQ olan hasta sayısını ifade etmektedir.

d. Diğer, verileri eksik olan hastaları ve virolojik supresyondan önce tedaviyi sonlandıranları içermektedir.

POLARIS-2'de VOSEVI ile 8 hafta süreyle uygulanan tedavi, önceden belirlenmiş -%5 marjla 12 hafta boyunca uygulanan sofosbuvir/velpatasvir tedavisinden daha az etkili değildi. SVR12'deki fark, genotip 1a enfeksiyonu ve/veya siroz hastalarındaki daha düşük yanıt oranına dayalı idi. 8 hafta süreyle VOSEVI ile tedavi edilen sirozsuz, genotip 1a'lı hastalardaki sonuç, şu başlangıç faktörlerinden etkilenmiştir: VKİ ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV'ler, IL28B non-CC, HCV RNA $\geq 800,000$ IU/mL. SVR12, iki veya daha az sayıda faktör bulunan grupta %98, üç veya dört faktörlü grupta ise %81 idi. Tablo 13'te, POLARIS-2 çalışmasına yönelik siroz durumuna göre HCV genotipi ile SVR12 sunulmuştur.

Tablo 13: HCV genotipi ve virolojik sonuca göre POLARIS-2 çalışmasına 8 hafta süreyle VOSEVI alan sirozsuz veya sirozlu hastalardaki SVR12

	SOF/VEL/VOX 8 hafta	
	Sirozsuz (411/501)	Sirozlu (90/501)
Genel SVR12^a	%96 (395/411)	%91 (82/90)
Genotip 1 ^b	%94 (162/172)	%90 (55/61)
Genotip 1a	%92 (109/118) ^c	%90 (46/51)
Genotip 1b	%98 (52/53)	%90 (9/10)
Genotip 2	%96 (47/49)	%100 (14/14)
Genotip 3	%99 (90/91)	%100 (1/1)
Genotip 4	%96 (51/53)	%80 (8/10)
Genotip 5	%94 (16/17)	%100 (1/1)
Genotip 6	%100 (27/27)	%100 (3/3)
<i>SVR'siz hastalara ait sonuçlar</i>		
Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık	0/411	0/90
Nüks ^d	%3 (14/409)	%8 (7/89)
Diğer ^c	<%1 (2/411)	%1 (1/90)

a. SOF/VEL/VOX grubundan genotipi belirlenmeyen sirozsuz iki hasta SVR12'ye ulaştı.

b. Sirozsuz bir hasta, genotip 1a veya genotip 1b'nin dışındaki bir genotip 1 alt tipine sahipti; hasta SVR12'ye ulaştı.

c. SVR12, ABD'deki merkezlerde kaydolun genotip 1a hastalarda %89; ABD dışındaki merkezlerde kaydolun hastalarda ise %97'dir.

- d. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmede HCV RNA <LLOQ olan hasta sayısını ifade etmektedir.
e. Diğer, verileri eksik olan hastaları ve virolojik supresyondan önce tedaviyi sonlandıranları içermektedir.

Genotip 3 HCV enfeksiyonu ve kompanse siroz bulunan DEA tedavisi almamış olan erişkinler (POLARIS-3)

POLARIS-3 çalışmasına ait SVR12 ve virolojik sonuç Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14: POLARIS-3 çalışmasındaki SVR12 ve virolojik sonuç (kompanse siroz ile HCV genotip 3)*

	SOF/VEL/VOX 8 hafta (n = 110)	SOF/VEL 12 hafta (n = 109)
SVR12	%96 (106/110)	%96 (105/109)
<i>SVR'siz hastalara ait sonuçlar</i>		
Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık	0/110	%1 (1/109)
Nüks ^a	%2 (2/108)	%1 (1/107)
Diğer ^b	%2 (2/110)	%2 (2/109)

* POLARIS-3'e kaydolun hastaların %29'u, daha önce interferon bazlı bir rejimle tedavi almıştı.

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmede HCV RNA <LLOQ olan hasta sayısını ifade etmektedir.

b. Diğer, verileri eksik olan hastaları ve virolojik supresyondan önce tedaviyi sonlandıranları içermektedir.

Yaşlılar

VOSEVI'nin klinik çalışmalarına 65 yaş ve üzeri 189 hasta (Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarındaki toplam hasta sayısının %17'si) dahil olmuştur. Tedavi grupları arasında ≥ 65 yaş hastalar için gözlemlenen yanıt oranları <65 yaş hastalarinki ile benzerdi.

Daha önce sofosbuvir/velpatasvir içeren rejimlerle tedavi edilen yetişkinler

12 haftalık VOSEVI, daha önce sofosbuvir/velpatasvir içeren rejimle tedavi edilen hastalarda değerlendirilmiştir. Medyan zamandan yeniden tedaviye 414 gündür (aralık 198-1271). Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın %74'ü (23/31) erkek, %81'i (25/31) beyaz, %71'i (22/31) başlangıç vücut kitle indeksi < 30 kg/m², %48'i (15/31) kompanse sirozlu, %58'i (18/31) daha önce sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir almış ve %42'si (13/31) daha önce sofosbuvir ve velpatasvir almıştır. Hastaların çoğu genotip 1 (%61 (19/31) [1a, %48 (15/31); 1b, %13 (4/31)]) veya genotip 3 (26% (8/31)) HCV enfeksiyonu olan. Toplam SVR12 oranı %100'dür (31/31).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir ve voksilaprevirin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı yetişkin gönüllüler ve kronik hepatit C hastalarında değerlendirilmiştir.

Sofosbuvir

VOSEVI'nin oral yoldan uygulanmasının ardından, sofosbuvir hızla absorbe edilmiş ve medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan 2 saat sonra gözlenmiştir. GS-331007'nin medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan 4 saat sonra gözlenmiştir. HCV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, sofosbuvir (n = 1038) için ortalama kararlı durum EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} sırasıyla 1665 ng•saat/mL ve 678 ng/mL; GS-331007 (n = 1593) ortalama kararlı durum EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} ise sırasıyla 12834 ng•saat/mL ve 744 ng/mL'dir. Sağlıklı yetişkin gönüllüler ve HCV enfeksiyonlu hastalarda sofosbuvir ve GS-331007 EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} benzerdir.

Velpatasvir

Velpatasvirin medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan 4 saat sonra gözlenmiştir. HCV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, velpatasvir (n = 1595) için ortalama kararlı durum EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} sırasıyla 4041 ng•saat/mL ve 311 ng/mL olmuştur. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında (n = 137), HCV ile enfekte hastalardaki velpatasvir EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} 'ı sırasıyla %41 ve %39 oranlarında daha düşüktür.

Voksilaprevir

Voksilaprevir medyan pik plazma konsantrasyonu dozdan 4 saat sonra gözlenmiştir. HCV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, voksilaprevir (n = 1591) için ortalama kararlı durum EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} sırasıyla 2577 ng•saat/mL ve 192 ng/mL olmuştur. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında (n = 63), HCV ile enfekte hastalardaki velpatasvir EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} 'ının her ikisi de %260 daha yüksektir.

Gıdanın etkileri

VOSEVI veya birlikte alınan bileşenleri gıda ile birlikte uygulandığında sofosbuvir EAA_{0-inf} ve C_{maks}, sırasıyla %64 ila %144 ve %9 ila %76 daha yüksek; velpatasvir EAA_{0-inf} ve C_{maks} sırasıyla %40 ila %166 ve %37 ila %187 daha yüksek ve voksilaprevir EAA_{0-inf} ve C_{maks} %112 ila %435 ve %147 ila %680 daha yüksek bulunmuştur. VOSEVI veya bileşenleri gıda ile birlikte uygulandığında GS-331007 EAA_{0-inf} 'si değişmemiş olup, C_{maks} %19 ila %35 daha düşük bulunmuştur.

Dağılım:

Sofosbuvir insan plazma proteinlerine yaklaşık %61-65 oranında bağlanmaktadır ve bağlanma 1 µg/mL ila 20 µg/mL aralığında ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. GS-331007'nin insan plazmasında proteine bağlanması minimum düzeydedir. Sağlıklı gönüllülerde tek bir 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir dozu sonrasında [¹⁴C]-radyoaktivitesinin kan-plazma oranı yaklaşık 0,7 olarak saptanmıştır.

Velpatasvir insan plazma proteinlerine >%99 oranında bağlanmaktadır ve bağlanma 0,09 µg/mL ila 1,8 µg/mL aralığında ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Sağlıklı gönüllülerde tek bir 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir dozu sonrasında [¹⁴C]-radyoaktivitesinin kan-plazma oranı 0,5 ila 0,7 arasında saptanmıştır.

Velpatasvir insan plazma proteinlerine yaklaşık >%99 oranında bağlanmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde tek bir 100 mg [¹⁴C]-voksilaprevir dozu sonrasında [¹⁴C]-radyoaktivitesinin kan-plazma oranı 0,5 ila 0,8 arasında saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Sofosbuvir, farmakolojik olarak aktif analog trifosfat GS-461203'ü oluşturmak üzere, karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmektedir. Metabolik aktivasyon yolları, insan katepsin A (CatA) veya karboksilesteraz 1 (CES1) ile katalize edilen karboksil ester parçacığının sıralı hidrolizini ve histidin triad nükleotid bağlanma proteini 1 (HINT1) ile fosforamidat bölünme ve ardından pirimidin nükleotid biyosentez yolu ile fosforilasyonu kapsamaktadır. Defosforilasyon, etkin şekilde yeniden fosforile edilemeyen ve *in vitro* anti-HCV aktivitesi olmayan nükleozit metaboliti GS-331007'nin oluşumuna yol açmaktadır. Tek bir 400 mg oral [¹⁴C]-sofosbuvir dozu sonrasında GS-331007, sistemik maruziyetin yaklaşık > %90'ına karşılık gelmiştir.

Velpatasvir, esas olarak CYP2B6, CYP2C8 ve CYP3A4'ün bir substratıdır ve yavaş bir döngüye sahiptir. Tek doz 100 mg [¹⁴C]-velpatasviri takiben plazmadaki radyoaktivitenin çoğunluğu (>%98) ana ilaçtır. Monohidroksile velpatasvir ve desmetile velpatasvir, insan plazmasında tanımlanan metabolitlerdir. Değişmemiş velpatasvir, dışkıda bulunan başlıca türdür.

Voksilaprevir, esas olarak CYP3A4'ün bir substratıdır ve yavaş bir döngüye sahiptir. Tek doz 100 mg [¹⁴C]-voksilapreviri takiben plazmadaki radyoaktivitenin çoğunluğu (yaklaşık %91) ana ilaçtır. Hidrolize ve dehidrojenize edilmiş voksilaprevir, insan plazmasında tanımlanan başlıca metabolitlerdir. Değişmemiş voksilaprevir, dışkıda bulunan başlıca türdür.

Eliminasyon:

Tek bir 400 mg oral [¹⁴C]-sofosbuvir dozu sonrasında [¹⁴C] radyoaktivitenin ortalama toplam geri kazanımı %92'den fazla olup, idrar, dışkı ve dışarıya solunan havadan sırasıyla yaklaşık %80, %14 ve %2,5 geri kazanıma karşılık gelmiştir. İdrarda geri kazanılan sofosbuvir dozunun büyük çoğunluğu GS-331007 (%78) olup, geri kazanılan sofosbuvir %3,5 oranındadır. Bu veriler, GS-331007 için ana eliminasyon yolunun renal klerens olduğunu göstermektedir. VOSEVI uygulaması sonrasında sofosbuvir ve GS331007'nin medyan terminal yarı ömürleri sırasıyla 0,5 ve 29 saattir.

Tek bir 100 mg oral [¹⁴C]-velpatasvir dozu sonrasında [¹⁴C] radyoaktivitenin ortalama toplam geri kazanımı %95 olup, dışkı ve idrardan sırasıyla yaklaşık %94 ve %0,4'ü geri kazanıma karşılık gelmiştir. Dışkıdaki değişmemiş velpatasvir, uygulanan dozun ortalama %77'sine karşılık gelen başlıca türü teşkil etmiş ve onu monohidroksile velpatasvir (%5,9) ve desmetile velpatasvir (%3,0) izlemiştir. Bu veriler, ana ilacın safradaki atılımının velpatasvir için önemli bir eliminasyon yolu olduğunu göstermektedir. Velpatasvirin VOSEVI uygulamasını takip eden medyan terminal yarılanma ömrü yaklaşık 17 saat idi.

Tek bir 100 mg oral [¹⁴C]-voksilaprevir dozu takiben [¹⁴C] radyoaktivitesinin ortalama toplam geri kazanım oranı %94'tür ve tüm radyoaktivite dışkıda ölçülmüş olup, hiçbir i drarda ölçülmemiştir. Dışkıdaki değişmemiş voksilaprevir, uygulanan dozun ortalama %40'ına karşılık gelen başlıca türü teşkil etmiştir. Dışkıda saptanan voksilaprevir metabolitleri ayrıca, bağırsakta oluşan des-[metilsiklopropilsülfonamit]-voksilaprevir (%22,1), dehidro-voksilaprevir (%7,5) ve iki des-[metilsiklopropilsülfonamit]-oksi-voksilaprevir metaboliti (%5,4 ve %3,9) içermiştir. Voksilaprevirin başlıca eliminasyon yolu, ana ilacın safra atılımıydı. Voksilaprevirin VOSEVI uygulamasını takip eden medyan terminal yarılanma ömrü yaklaşık 33 saat idi.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sofosbuvir ve GS-331007 EAA'ları 200 mg ila 1200 mg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılıdır. Velpatasvirin EAA değeri, 5 ila 50 mg arasında orantısaldan daha fazla ve 50 ila 450 mg arasında orantısaldan daha az artar ve bu da, velpatasvir emiliminin çözünürlükle sınırlı olduğunu göstermektedir. Voksilaprevir (toklukta incelenmiştir) EAA'sı, 100 ila 900 mg doz aralığında doz orantısallığının üzerinde artmaktadır.

In vitro sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli

Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir, P-gp ve BCRP ilaç taşıyıcılarının substratlarıdır; buna karşılık GS-331007 değildir. Voksilaprevir ve daha düşük oranda olmak üzere velpatasvir de aynı şekilde OATP1B1 ve OATP1B3'ün substratlarıdır. *In vitro* velpatasvirin ağırlıklı olarak CYP2B6, CYP2C8 ve CYP3A4 ile ve voksilaprevirin ise ağırlıklı olarak CYP3A4 ile yavaş metabolik dönüşümü gözlenmiştir.

Sofosbuvir ve GS-331007, ilaç taşıyıcıları P-gp, BCRP, çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 2 (MRP2), safra tuzu atılım pompası (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 ve organik katyon taşıyıcısı (OCT) 1'in inhibitörleri değildir ve GS-331007, OAT1, OAT3, OCT2 ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini (MATE) 1'in inhibitörü değildir, Sofosbuvir ve GS-331007, CYP veya üridin glukuronosiltransferaz (UGT) 1A1 enzimlerinin inhibitörleri veya indükleyicileri değildir.

Velpatasvir, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ve OATP2B1 ilaç taşıyıcılarının inhibitörüdür ve bu taşıyıcılarla ilaç etkileşimlerindeki rolü ağırlıklı olarak emilim prosesi ile sınırlıdır. Velpatasvir, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda hepatik taşıyıcılar BSEP, sodyum taurokolat eş taşıyıcı protein (NTCP), OATP1A2 veya OCT1, renal taşıyıcılar OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 veya MATE1 ya da CYP veya UGT1A1 enzimlerinin bir inhibitörü değildir.

Voksilaprevir, P-gp, BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3 ilaç taşıyıcılarının inhibitörüdür ve bu taşıyıcılarla ilaç etkileşimlerindeki rolü ağırlıklı olarak emilim prosesi ile sınırlıdır. Voksilaprevir, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda hepatik taşıyıcılar OCT1, renal taşıyıcılar OCT2, OAT1, OAT3 veya MATE1 ya da CYP veya UGT1A1 enzimlerinin bir inhibitörü değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Aşağıdaki metinde tarif edildiği gibi, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla değişen derecelerde böbrek yetmezliğinin (BY) VOSEVI bileşenlerinin maruziyetleri üzerindeki etkisinin bir özeti Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: SOF, GS - 331007, Velpatasvir ve Voksilaprevir Maruziyetlerinde (AUC) Normal Böbrek Fonksiyonlu Bireylere Kıyasla Değişen Böbrek Yetmezliği Derecelerinin Etkisi

	HCV-Negatif Gönüllüler					HCV-Enfekte Gönüllüler	
	Hafif BY (eGFR $\geq$ 50 ve <80 mL/dk/ 1.73m ²)	Orta BY (eGFR $\geq$ 30 ve <50 mL/dk/ 1.73m ²)	Şiddetli BY (eGFR <30 mL/dk/ 1.73m ²)	Diyaliz gereken SEBH bulunan		Şiddetli BY (eGFR <30 mL/dk/ 1.73m ²)	Diyaliz gereken SEBH bulunan
				Diyalizden 1 saat önce doz alan	Diyalizden 1 saat sonra doz alan		
Sofosbuvir	1.6- kat↑	2.1- kat↑	2.7- kat↑	1.3- kat↑	1.6- kat↑	~2- kat↑	1.8- kat↑
GS-331007	1.6-kat↑	1.9- kat↑	5.5- kat↑	$\geq$ 10- kat↑	$\geq$ 20- kat↑	~7- kat↑	18- kat↑
Velpatasvir	-	-	1.5- kat↑	-	-	-	1.4- kat↑
Voksilaprevir	-	-	1.7- kat↑	-	-	-	-

Sofosbuvirin farmakokinetiği hafif ($eGFR \geq 50$ ve < 80 mL/dak/1,73 m²), orta ($eGFR \geq 30$ ve < 50 mL/dak/1,73 m²) ve şiddetli ($eGFR < 30$ mL/dak/1,73 m²) böbrek yetmezliği olan HCV negatif hastalarda ve normal böbrek fonksiyonu ($eGFR > 80$ mL/dak/1,73 m²) olan hastalarla karşılaştırıldığında, 400 mg'lık tek sofosbuvir dozu sonrasında hemodiyalize ihtiyaç duyan ESRD olan hastalarda incelenmiştir. GS-331007, yaklaşık %53'lük bir ekstraksiyon katsayısıyla hemodiyalizle etkili şekilde uzaklaştırılmıştır. 400 mg'lık tek bir sofosbuvir dozu sonrasında 4 saatlik bir hemodiyalizle uygulanan sofosbuvir dozunun %18'i uzaklaştırılmıştır.

24 hafta boyunca ribavirin ile 200 mg sofosbuvir (n= 10) veya ribavirin ile 400 mg sofosbuvir (n = 10) veya 12 hafta boyunca ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) ile tedavi edilen ciddi böbrek yetmezliği olan HCV ile enfekte hastalarda, sofosbuvir ve GS-331007'nin farmakokinetiği, ciddi böbrek yetmezliği olan HCV negatif hastalarda gözlenenlerle tutarlıydı.

Velpatasvirin farmakokinetiği şiddetli böbrek yetmezliği (Cockcroft-Gault ile $eGFR < 30$ mL/dak.) olan HCV negatif hastalarda 100 mg tek doz velpatasvir sonrasında incelenmiştir. Voksilaprevir renal olarak elimine edilmez.

İlave olarak, voksilaprevirin farmakokinetiği şiddetli böbrek yetmezliği (Cockcroft-Gault ile $eGFR < 30$ mL/dak.) olan HCV negatif hastalarda 100 mg tek doz voksilaprevir sonrasında incelenmiştir. Voksilaprevir'in farmakokinetiği, diyaliz gerektiren SEBH bulunan gönüllülerde çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Sofosbuvir, GS-331007 ve velpatasvir'in farmakokinetiği, 12 hafta boyunca günde bir kez sofosbuvir / velpatasvir 400/100 mg ile tedavi edilen diyaliz gerektiren SEBH bulunan HCV ile enfekte hastalarda incelendi ve sofosbuvir/velpatasvir Faz 2/3 çalışmalarında böbrek yetmezliği bulunmayan hastalarla karşılaştırıldı.

Sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir ve voksilaprevir sabit dozlu kombinasyonlarının maruziyeti, VOSEVI uygulamasından sonra diyaliz gerektiren SEBH bulunan HCV enfekte hastalarda doğrudan değerlendirilmemesine rağmen, sofosbuvir, GS-331007 ve velpatasvir maruziyetlerinin diyaliz gerektiren SEBH bulunan HCV ile enfekte hastalarda sofosbuvir / velpatasvir 400/100 mg uygulandıktan sonra gözlemlenenlere benzer olması beklenmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Sofosbuvirin farmakokinetiği orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği (CPT B ve C sınıfı) olan HCV ile enfekte hastalarda 7 günlük 400 mg sofosbuvir dozu uygulandıktan sonra incelenmiştir. Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda karşılaştırıldığında, sofosbuvir EAA₀₋₂₄ düzeyi orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde sırasıyla %126 ve %143 daha yüksek, buna karşın GS-331007 EAA₀₋₂₄ düzeyi ise %18 ve %9 daha yüksektir. HCV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, sirozun (CPT sınıf A) sofosbuvir ve GS-331007 maruziyeti üzerinde klinik açıdan ilgili etkisi olmadığını göstermiştir.

Velpatasvirin farmakokinetiği orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği (CPT sınıf B ve C) olan HCV negatif hastalarda 100 mg tek doz velpatasvir sonrasında incelenmiştir. Velpatasvir plazma maruziyeti (EAA_{inf}), orta, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip kontrol gönüllüleriyle benzer bulunmuştur. HCV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, sirozun (CPT sınıf A) velpatasvir maruziyeti üzerinde klinik açıdan ilgili etkisi olmadığını göstermiştir.

Voksilaprevirin farmakokinetiği orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği (CPT sınıf B ve C) olan HCV negatif hastalarda 100 mg tek doz velpatasvir sonrasında incelenmiştir. Voksilaprevir EAA_{inf}'si orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %299 ve %500 daha yüksek bulunmuştur. Bağlanmamış voksilaprevir fraksiyonu, orta şiddetli karaciğer yetmezliği veya normal hepatik fonksiyonuna kıyasla şiddetli karaciğer yetmezliğinde yaklaşık 2 kat daha yüksektir. HCV ile enfekte hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, sirozlu hastaların (CPT sınıf A) voksilaprevire sirozsuz hastalardan %73 daha yüksek oranda maruz kaldıklarını göstermiştir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

VOSEVI'nin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılar:

HCV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, analiz edilen yaş aralığında (18 ila 85 yaş) yaşın sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir veya voksilaprevir maruziyeti üzerinde klinik açıdan etkisi olmadığını göstermiştir. Farmakokinetik verisi bulunan, 75 ila 84 yaş arasındaki 13 hastada ortalama voksilaprevir maruziyeti, yaşları 18 ila 64 arasındaki hastalarda gözlemlenen ortalama maruziyetten %93 oranında daha yüksek bulunmuştur.

İrk ve cinsiyet:

Sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir veya voksilaprevir için ırk veya cinsiyete dayanan klinik açıdan ilgili farmakokinetik farklar belirlenmemiştir.

Vücut ağırlığı:

Bir popülasyon farmakokinetik analizine göre, vücut ağırlığının sofosbuvir, velpatasvir veya voksilaprevir maruziyeti üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sofosbuvir

Sofosbuvir, bakteriyel mutajenite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi *in vitro* ve *in vivo* miktar tayininde ve *in vivo* fare mikronükleus miktar tayininde genotoksik bulunmamıştır. Sofosbuvir ile yürütülen sıçan ve tavşan gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Doğum öncesi ve sonrasındaki sıçan çalışmasında sıçan yavrularının davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde sofosbuvirin advers etkileri bildirilmemiştir.

Sofosbuvir, 2 yıllık fare ve sıçan karsinojenite çalışmalarında sırasıyla insan maruziyetinden 17 ve 10 kat daha yüksek GS-331007 maruziyetlerinde karsinojenik bulunmamıştır.

Velpatasvir

Velpatasvir, bakteriyel mutajenite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi *in vitro* ve *in vivo* miktar tayininde ve *in vivo* fare mikronükleus miktar tayininde genotoksik bulunmamıştır.

Velpatasvir, 26 haftalık transgenik fare ve 2 yaşında sıçan karsinojenisite çalışmasında insan maruziyetinden sırasıyla 67 kat ve 5 kat daha yüksek maruziyetlerde karsinojenik bulunmamıştır.

Velpatasvir, çiftleşme ve fertilité üzerinde advers etkisi bulunmamıştır. Velpatasvir ile önerilen klinik dozlarda insan maruziyetinden sırasıyla yaklaşık 23 ve 4 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde gerçekleştirilen fare ve sıçan gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, önerilen klinik dozda insan maruziyetinin 0,5 katına kadar EAA maruziyetine maruz kalan hayvanlarda toplam visseral malformasyonlardaki artışın görüldüğü tavşanlarda olası bir teratojenik etki gösterilmiştir. Bu bulgunun insanlarla olan ilgisi bilinmemektedir. Velpatasvirin doğum öncesi ve sonrasındaki sıçan çalışmasında, önerilen klinik dozda insan maruziyetinden yaklaşık 3 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde sıçan yavrularının davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde advers etkileri bildirilmemiştir.

Voksilaprevir

Voksilaprevir, bakteriyel mutajenite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi *in vitro* ve *in vivo* miktar tayininde ve *in vivo* fare mikronükleus miktar tayininde genotoksik bulunmamıştır.

Voksilaprevir için karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Voksilaprevir, çiftleşme ve fertilité üzerinde advers etkisi bulunmamıştır. Voksilaprevir ile önerilen klinik dozlarda insan maruziyetinden sırasıyla yaklaşık 141 ve 4 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde gerçekleştirilen sıçan ve tavşan gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Voksilaprevirin doğum öncesi ve sonrasındaki sıçan çalışmasında, önerilen klinik dozda insan maruziyetinden yaklaşık 238 kat daha yüksek EAA maruziyetlerinde sıçan yavrularının davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde advers etkileri bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Kolloidal susuz silika
Kopovidon
Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz

Kaplama maddesi:

Ferrosoferrik oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Makrogol
Polivinil alkol
Talk
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Şişeyi sıkıca kapalı olarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

VOSEVI 28 film kaplı tablet silika jel ve bir polyester dolgu malzemesi içeren polipropilen çocuk kilidi kapağı bulunan yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerde sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü için Düzenleme” ve “Ambalajlama ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü ile ilgili Düzenleme” uyarınca imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No: 10/12, Kat:21
And Ofis
34752 Ataşehir, İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI

2018/402

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ