

מאי 2019

## הודעה על עדכון עלונים:

### Harvoni film coated tablets

(sofosbuvir 400 mg / ledipasvir 90 mg)

רופאים ורוקחים נכבדים,  
חברת גילימד סיאנסז ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר בנדון במאי 2019.

#### ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Harvoni is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults.

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוקק בקו-חוצה נגרע ממנו. הסימונים בצהוב הינם החמרות במידע הבטיחותי. העדכונים המשמעותיים ביותר מופיעים במכתב זה, קיימים עדכונים מינוריים נוספים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug>

כמו כן, ניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום:  
גילימד סיאנסז ישראל בע"מ, רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון  
4524075, ישראל

בברכה,

מריה חורגין

רוקחת ממונה

גילימד סיאנסז ישראל בע"מ

## העדכונים המהותיים בעלון לרופא:

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Harvoni is used with ~~concomitant~~ amiodarone with or without other drugs that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir ~~plus direct-acting antivirals (DAAs)~~. Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Harvoni when other alternative anti-arrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary it is recommended that patients are closely monitored when initiating Harvoni. Patients who are identified as being high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Harvoni.

All patients receiving Harvoni in combination with amiodarone with or without other drugs that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

...

#### Use in diabetic patients

Diabetics may experience improved glucose control, potentially resulting in symptomatic hypoglycaemia, after initiating HCV direct-acting antiviral treatment. Glucose levels of diabetic patients initiating direct-acting antiviral therapy should be closely monitored, particularly within the first 3 months, and their diabetic medication modified when necessary. The physician in charge of the diabetic care of the patient should be informed when direct-acting antiviral therapy is initiated.

### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As Harvoni contains ledipasvir and sofosbuvir, any interactions that have been identified with these active substances individually may occur with Harvoni.

#### Potential for Harvoni to affect other medicinal products

Ledipasvir is an *in vitro* inhibitor of drug transporter P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) and may increase intestinal absorption of co-administered substrates for these transporters. ~~*In vitro* data indicate that ledipasvir may be a weak inducer of metabolising enzymes such as CYP3A4, CYP2C and UGT1A1. Compounds that are substrates of these enzymes may have decreased plasma concentrations when co-administered with ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir inhibits intestinal CYP3A4 and UGT1A1. Medicinal products that have a narrow~~

~~therapeutic range and which are metabolised by these isoenzymes should be used with caution and carefully monitored.~~

...

**Table 3: Interactions between Harvoni and other medicinal products**

<b>SEDATIVES/HYPNOTICS</b>		
<b>Midazolam (2.5 mg single dose)/ ledipasvir (90 mg single dose)</b>	<b>Observed:</b> <b>Midazolam</b> ↔ C <sub>max</sub> 1.07 (1.00, 1.14) ↔ AUC 0.99 (0.95, 1.04) (Inhibition of CYP3A)	<b>No dose adjustment of Harvoni or midazolam is required.</b>
<b>Ledipasvir (90 mg once daily)</b>	<b>Midazolam</b> ↔ C <sub>max</sub> 0.95 (0.87, 1.04) ↔ AUC 0.89 (0.84, 0.95) (Induction of CYP3A)	
	<b>Expected:</b> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	

#### 4.8 Undesirable effects

**Table 4: Adverse drug reactions identified with Harvoni**

<b>Frequency</b>	<b>Adverse drug reaction</b>
<i>Nervous system disorders:</i>	
Very common	headache
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders:</i>	
Common	rash
<b>Unknown frequency</b>	<b>angioedema</b>
<i>General disorders:</i>	
Very common	fatigue

...

#### Description of selected adverse reactions

##### *Cardiac arrhythmias*

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Harvoni is used with ~~concomitant~~ amiodarone and/or other drugs that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

##### Skin disorders

**Frequency Not known: Stevens-Johnson syndrome**

## העדכונים המהותיים בעלון לצרכן:

### 2. לפני שימוש בתרופה

שוחח עם הרופא או הרוקח שלך לפני נטילת הרונוני אם:

- הינך נוטל כיום, או נטלת בחודשים האחרונים, את התרופה אמיודרון (amiodarone) לטיפול בקצב-לב בלתי-סדיר (אם נטלת תרופה זו, הרופא עשוי לשקול טיפולים חליפיים).
- יש לך סוכרת. ייתכן ותצטרך ניטור צמוד יותר של רמות הסוכר בדם ו/או שינוי בטיפול התרופתי לסוכרת לאחר תחילת הטיפול בהרונוני. חלק מחולי הסוכרת חוו רמות נמוכות של סוכר בדם (היפוגליקמיה) לאחר תחילת טיפול בתרופות כגון הרונוני.

ישנן תרופות מסוימות שלא כדאי ליטול עם הרונוני.

- אין ליטול יחד עם הרונוני תרופה אחרת המכילה סופוסבוויר (sofosbuvir), שהוא אחד מהחומרים הפעילים בהרונוני.
  - אין לקחת את התרופות הבאות יחד עם הרונוני:
    - ריפמפיצין (rifampicin) ריפאפנטין (rifapentine), ריפבוטין (rifabutin) (תרופה אנטיביוטית המשמשת לטיפול בזיהומים, כולל שחפת);
    - קרבמזפין (carbamazepine), פניטואין (phenytoin), פנוברביטל (phenobarbital);
    - אוקסקרבזפין (oxcarbazepine) – (תרופה המשמשת לטיפול באפילפסיה ולמניעת התקפי פרכוסים)
    - רוזוסטטין (rosuvastatin), תרופה המשמשת לטיפול בכולסטרול גבוה;
    - סימפרוויר (simeprevir) (תרופה המשמשת לטיפול בזיהום בהפטיטיס C);
    - טיפרנוויר (tipranavir) (תרופה המשמשת לטיפול בזיהום ב-HIV).
- נטילת הרונוני יחד עם תרופה כלשהי מהרשימה הנ"ל עלולה לגרום לכך שהפעולה של הרונוני תהיה פחות יעילה או להחמיר את תופעות הלוואי של התרופות.

### 4. תופעות לוואי אפשריות

...  
**תופעות נוספות אשר עלולות להופיע במהלך הטיפול בהרונוני:**  
שכיחות תופעות הלוואי הבאות איננה ידועה (לא ניתן להעריך שכיחות מהמידע הקיים).  
• התנפחות הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון (אנגיואדמה).

**תופעות נוספות אשר עלולות להופיע במהלך הטיפול עם סופוסבוויר:**  
שכיחות תופעות הלוואי הבאות איננה ידועה (לא ניתן להעריך שכיחות מהמידע הקיים).  
- פריחה רחבת היקף עם עור מתקלף אשר עלולה להיות מלווה בחום, תסמיני שפעת, שלפוחיות באיזור הפה, העיניים ו/או איברי המין (תסמונת Stevens-Johnson).