

ינואר 2020

הודעה על עדכון עלונים:

Epclusa film coated tablets

(400 mg sofosbuvir / 100 mg velpatasvir)

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

ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Epclusa is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults.

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוקק בקו
אחצה 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:
גיליאד סיאנסז ישראל בע"מ, רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון 4524075, ישראל.

בברכה,

מריה חורגין

רוקחת ממונה

גיליאד סיאנסז ישראל בע"מ

העדכונים המהותיים בעלון לרופא:

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use with ~~potent-strong~~ P-gp and ~~potent-strong~~ CYP inducers

Medicinal products that are ~~strong potent~~ P-glycoprotein (P-gp) and/or strong potent cytochrome P450 (CYP) inducers (~~carbamazepine, phenobarbital, phenytoin,~~ rifampicin, rifabutin, and St. John's wort [~~Hypericum perforatum~~], ~~carbamazepine, phenobarbital and phenytoin~~). Co-administration will significantly decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations and could result in loss of efficacy of Eplusa (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

Impact of DAA therapy on drugs metabolized by the liver

The pharmacokinetics of drugs that are metabolized by the liver (e.g. immunosuppressive agents such as calcineurin inhibitors) may be impacted by changes in liver function during DAA therapy, related to clearance of HCV.

[...]

| Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction | Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) ^{a,b} | | | | Recommendation concerning co-administration with Eplusa |
|--|--|--|--|------------------|--|
| | Active | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTICONVULSANTS | | | | | |
| Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Induction of P-gp and CYPs) | Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir | | | | Eplusa is contraindicated with carbamazepine, phenobarbital and phenytoin, potent P-gp and CYP inducers (see section 4.3). |
| <u>Carbamazepine</u> (Induction of P-gp and CYPs) | <u>Interaction not studied.</u> <u><i>Expected:</i></u> <u>↓ Velpatasvir</u> | | | | <u>Eplusa is contraindicated with carbamazepine (see section 4.3).</u> |
| | <u><i>Observed:</i></u> <u>Sofosbuvir</u> | <u>↓</u> <u>0.52</u> <u>(0.43,</u> <u>0.62)</u> | <u>↓</u> <u>0.52</u> <u>(0.46,</u> <u>0.59)</u> | | |

| Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction | Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) ^{a,b} | | | | Recommendation concerning co-administration with Eplusa |
|--|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------|---|
| | Active | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTIMYCOBACTERIALS | | | | | |
| Rifampicin (600 mg once daily)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^d (Induction of P-gp and CYPs) | Effect on rifampicin exposure not studied. <i>Expected:</i> ↔ Rifampicin <i>Observed:</i> Sofosbuvir | | | | Eplusa is contraindicated with rifampicin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3). |
| | ↓ | ↓ | | | |
| | | 0.23 (0.19, 0.29) | 0.28 (0.24, 0.32) | | |
| Rifampicin (600 mg once daily)/ velpatasvir (100 mg single dose) (Induction of P-gp and CYPs) | Effect on rifampicin exposure not studied. <i>Expected:</i> ↔ Rifampicin <i>Observed:</i> Velpatasvir | | | | |
| | ↓ | ↓ | | | |
| | | 0.29 (0.23, 0.37) | 0.18 (0.15, 0.22) | | |
| Rifabutin Rifapentine (Induction of P-gp and CYPs) | Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir | | | | Eplusa is contraindicated with rifabutin, a potent P-gp and CYP inducer (see section 4.3). Co-administration of Eplusa with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Eplusa. Co-administration is not recommended (see section 4.4). |
| <u>Rifabutin</u> (Induction of P-gp and CYPs) | <u>Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↓ Velpatasvir</u> | | | | <u>Eplusa is contraindicated with rifabutin (see section 4.3).</u> |
| | <u><i>Observed:</i> Sofosbuvir</u> | <u>↓ 0.64 (0.53, 0.77)</u> | <u>↓ 0.76 (0.63, 0.91)</u> | | |

| Medicinal product by therapeutic areas/Possible Mechanism of Interaction | Effects on medicinal product levels. Mean ratio (90% confidence interval) ^{a,b} | | | | Recommendation concerning co-administration with Epclusa |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------|---|
| | Active | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| <u>Rifapentine</u> (Induction of P-gp and CYPs) | <u>Interaction not studied.</u> <u>Expected:</u> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir | | | | <u>Co-administration of Epclusa with rifapentine is expected to decrease the concentration of sofosbuvir and velpatasvir, leading to reduced therapeutic effect of Epclusa. Co-administration is not recommended (see section 4.4).</u> |
| HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS | | | | | |
| <u>Atorvastatin (40 mg single dose) + sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg once daily)^e</u> | <u>Observed:</u> <u>Atorvastatin</u> | ↑ 1.7 (1.5, 1.9) | ↑ 1.5 (1.5, 1.6) | | <u>No dose adjustment of Epclusa or atorvastatin is required.</u> |
| IMMUNOSUPPRESSANTS | | | | | |
| Ciclosporin (600 mg single dose)/ sofosbuvir (400 mg single dose) ^f | Ciclosporin | ↔ | ↔ | | No dose adjustment of Epclusa or ciclosporin is required <u>at initiation of co-administration. Afterwards, close monitoring and potential dose adjustment of ciclosporin may be required.</u> |
| | Sofosbuvir | ↑ 2.5 (1.9, 3.5) | ↑ 4.5 (3.3, 6.3) | | |
| Ciclosporin (600 mg single dose) ^f / velpatasvir (100 mg single dose) ^d | Ciclosporin | ↔ | ↓ 0.88 (0.78, 1.0) | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1.6 (1.2, 2.0) | ↑ 2.0 (1.5, 2.7) | | |
| Tacrolimus (5 mg single dose) ^f / sofosbuvir (400 mg single dose) ^d | Tacrolimus | ↓ 0.73 (0.59, 0.90) | ↑ 1.1 (0.84, 1.4) | | No dose adjustment of Epclusa or tacrolimus is required <u>at initiation of co-administration. Afterwards, close monitoring and potential dose adjustment of tacrolimus may be required.</u> |
| | Sofosbuvir | ↓ 0.97 (0.65, 1.4) | ↑ 1.1 (0.81, 1.6) | | |
| Tacrolimus | Effect on velpatasvir exposure not studied. <u>Expected:</u> ↔ Velpatasvir | | | | |

העדכונים המהותיים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש באפקלוזה

תרופות אחרות ואפקלוזה

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אל תיקח אפקלוזה אם אתה לוקח את אחת מהתרופות הבאות:

וורפרין (warfarin) ותרופות דומות אחרות הנקראות אנטגוניסטיות לויטמין K המשמשות לדילול הדם. הרופא שלך עשוי לבצע לך בדיקות דם בתדירות גבוהה יותר על מנת לבחון את מידת קרישת הדם שלך.

ייתכן ובמהלך הטיפול בנגיף הפטיטיס C, תפקוד הכבד שלך ישתנה וישפיע על תרופות אחרות (כגון תרופות הניתנות לדיכוי המערכת החיסונית שלך וכדומה). ייתכן והרופא שלך יבקש לנטר בקפידה תרופות אלה ואף לבצע שינויי מינון לאחר תחילת הטיפול באפקלוזה.