



אפריל 2018

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: ג'נדברה טבליות מצופות
Gendevra film coated tablets

מרכיבים פעילים:

Tenofovir alafenamide 10mg/Emtricitabine 200mg/Cobicistat 150mg/Elvitegravir 150mg

ההתוויה המאושרת:

GENDEVRA is indicated for the treatment of adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg) infected with human immunodeficiency virus 1 (HIV 1) without any known mutations associated with resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir.

חברת גיליאד סיאנסד ישראל בע"מ מבקשת ליידע על החמרות בעלון לרופא ולצרכן שהוגשו למשרד הבריאות במרץ 2018.

עדכונים מהותיים בעלון לרופא:

החמרות שהוספו מופיעות **כטקסט אדום**. קו חוצה מסמן טקסט שנמחק. בפירוט שלהלן מופיעות רק החמרות שהתעדכנו מתוך הפרק.

4.3 Contraindications

Co administration **is contraindicated** with the following medicinal products **that are highly dependent on CYP3A due to the potential for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious or life threatening adverse reactions. Therefore or loss of virologic response and possible resistance to Gendevra should not be co-administered with medicinal products that include, but are not limited to, the following** (see sections 4.4 and 4.5):

Co-administration is contraindicated with medicinal products that are strong inducers of CYP3A due to the potential for loss of virologic response and possible resistance to Gendevra. Therefore, Gendevra should not be co-administered with medicinal products that include, but are not limited to, the following (see sections 4.4 and 4.5):

- anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- antimycobacterials: rifampicin
- herbal products: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

4.4 Special warnings and precautions for use

Gendevra should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudine or adefovir dipivoxil used for the treatment of HBV infection (see section 4.5).

Contraception requirements

Female patients of childbearing potential should use either a hormonal contraceptive containing at least 30 µg ethinylloestradiol and containing **drospirenone** or norgestimate as the progestogen or should use an alternative reliable method of contraception (see sections 4.5 and 4.6). ~~The effect use of co-administration of Gendevra with oral contraceptives containing other progestogens than norgestimate is not known and, therefore, should be avoided (see section 4.5).~~ **Plasma concentrations of drospirenone are expected to be increased following co-administration with Gendevra and clinical monitoring is recommended due to the potential for hyperkalaemia (see section 4.5).**

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Gendevra should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir **alafenamide**, **tenofovir** disoproxil ~~(as fumarate)~~, lamivudine or adefovir dipivoxil used for the treatment of HBV infection.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recommendation concerning co-administration with Gendevra
GLUCOCORTICOIDS		
All corticosteroids excluding cutaneous products		
Corticosteroids primarily metabolised by CYP3A (including betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	Interaction not studied with any of the components of Gendevra. Plasma concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with Gendevra, resulting in reduced serum cortisol concentrations.	Concomitant use of Gendevra and corticosteroids that are metabolised by CYP3A (e.g. fluticasone propionate or other inhaled or nasal corticosteroids) may increase the risk of development of systemic corticosteroid effects, including Cushing's syndrome and adrenal suppression. Co-administration with CYP3A-metabolised corticosteroid is not recommended unless the potential benefit to the patient outweighs the risk, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid effects. Alternative corticosteroids which are less dependent on CYP3A metabolism e.g. beclomethasone fo intranasal or inhalational use should be considered, particularly for long-term use.
Inhaled/Nasal corticosteroids		
Fluticasone	Interaction not studied with any of the components of Gendevra. Concomitant use of inhaled or nasal fluticasone propionate and Gendevra may increase plasma concentrations of fluticasone, resulting in reduced serum cortisol concentrations.	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended upon co-administration of Gendevra.

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Recommendation concerning co-administration with Gendevra
ORAL CONTRACEPTIVES		
<p><u>Drospirenone/Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg single dose)/Cobicistat (150 mg once daily)/Norgestimate (0.180/0.215 mg once daily)/Ethinylestradiol (0.025 mg once daily)/ Elvitegravir (150 mg once daily)/ Cobicistat (150 mg once daily)</u>⁴</p>	<p><u>Interaction not studied with Gendevra.</u></p> <p><u>Expected Drospirenone/Norgestimate:</u> AUC: ↑126% C_{min}: ↑167% C_{max}: ↑108%</p>	<p><u>Plasma concentrations of drospirenone may be increased when co-administered with cobicistat-containing products. Clinical monitoring is recommended due to the potential for hyperkalemia.</u></p> <p>Caution should be exercised when co-administering Gendevra and a hormonal contraceptive. The hormonal contraceptive should contain at least 30 µg <u>ethinylestradiol/ethinylestradiol</u> and contain <u>drospirenone or norgestimate</u> as the <u>progestogen/progestagen</u> or patients should use an alternative reliable method of contraception (see sections 4.4 and 4.6).</p> <p>The long-term effects of substantial increases in <u>progestogen exposure are unknown</u>, <u>progesterone exposure are unknown</u>. The effect of <u>co-administration of Gendevra with oral contraceptives containing progestagens other than norgestimate is not known and therefore should be avoided.</u></p>

HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS

Rosuvastatin (10 mg single dose)/ Elvitegravir (150 mg once daily)/ Cobicistat (150 mg once daily)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	Concentrations of rosuvastatin are transiently increased when administered with elvitegravir and cobicistat. Dose modifications are not necessary when rosuvastatin is administered in combination with Gendevra.
<u>Atorvastatin (10 mg single dose)/Elvitegravir (150 mg once daily)/Cobicistat (150 mg once daily)/Emtricitabine (200 mg once daily)/Tenofovir alafenamide (10 mg once daily)</u>	<u>Atorvastatin:</u> AUC: ↑160% C _{min} : NC C _{max} : ↑132% <u>Elvitegravir:</u> AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	<u>Concentrations of atorvastatin are increased when co-administered with elvitegravir and cobicistat. Start with the lowest possible dose of atorvastatin with careful monitoring upon co-administration with Gendevra.</u>
<u>Atorvastatin</u> <u>Pitavastatin</u>	Interaction not studied with any of the components of Gendevra. Concentrations of atorvastatin and pitavastatin may be increased when administered with elvitegravir and cobicistat.	<u>Co-administration of atorvastatin with Gendevra is not recommended. If the use of atorvastatin is considered strictly necessary, the lowest possible dose of atorvastatin should be administered with careful safety monitoring.</u> Caution should be exercised when co-administering Gendevra with <u>pitavastatin</u> .

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

החמרות שהוספו מופיעות כטקסט אדום. קו חוצה מסמן טקסט שנמחק. בפירוט שלהלן מופיעות רק החמרות שהתעדכנו מתוך הפרק.

2. לפני שימוש בתרופה בג'נדברה

אסור ליטול ג'נדברה עם תרופות המכילות:

- טנופוביר אלאפנאמיד
- טנופוביר דיספרוקסיל פומראט
- למיבודין
- אדפוביר דיפיבוקסיל

סוגי תרופות אחרים:

ספר לרופא אם אתה נוטל:

- תרופות נוגדות פטריות, המשמשות לטיפול בזיהומים פטרייתיים, כמו:
 - קטוקונזול, איטרקונזול, ווריקונזול, פוסקונזול ופלוקונזול
- אנטיביוטיקה, המשמשת לטיפול בזיהומים חיידקיים כולל שחפת, המכילה:
 - ריפבוטין, קלריתרומיצין וטליתרומיצין
- תרופות המשמשות לטיפול בדלקת כבד מסוג C:
 - טלפרביר-בוספרוויר
- נוגדי דיכאון, משמשים לטיפול בדיכאון:
 - תרופות המכילות טרזודון או אסציטלופרם
- תרופות הרגעה ותרופות משרות שינה, המשמשות לטיפול בחרדה:
 - בוספרון, קלוראזפאט, דיאזפם, אסטזולם, פלורזפם, זולפידם ולורזפם
- תרופות מדכאות מערכת החיסון, משמשות לשליטה בתגובת מערכת החיסון אחרי השתלה, כמו:
 - ציקלוספורין, סירולימוס וטקרולימוס

● **קורטיקוסטרואידים בשאיפה הכוללים** - המשמשים לטיפול בקדחת השחח (נזלת אלרגית):
- פלוטיקוזון, בטמטוזון, בודוזניד, פלוטיקוזון, מומטוזון, פרדניזון, טריאמקיניולון.
תרופות אלו משמשות לטיפול באלרגיות, אסטמה, מחלות מעי דלקתיות, דלקות עיניים, מפרקים ושרירים ודלקות אחרות. אם לא ניתן ליטול חלופה, השימוש יהיה רק לאחר בחינה רפואית ומעקב קפדני של רופאך לתופעות לוואי של קורטיקוסטרואידים.

נהיגה ושימוש במכונות
ג'נדברה עלולה לגרום סחרחורת. אם אתה חש סחרחורת בעת נטילת ג'נדברה, אין לנהוג או לרכב על אופניים או רכב אחרים.
להפעיל כלים חשמליים או מכונות חשמליות.

העלון לרופא ולצרכן בפורמט החדש נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

ניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לחברת גיליאד סיאנס ישראל בע"מ: רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון 4524075, ישראל

בברכה,
ענת גולדבוים, רוקחת ממונה