

מרץ 2021

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים:

Prezista 400mg **Prezista 600mg**

המאושר להתוויה הבאה:

Prezista, co-administered with 100 mg ritonavir (Prezista/rtv), and with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection for over 18 years of age.

השינויים המהותיים בעלונים לרופא (Prezista 400mg, Prezista 600mg) מופיעים בסעיפים הבאים:

עלון לרופא Prezista 400mg

4.3 CONTRAINDICATIONS

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

Patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Concomitant treatment with any of the following medicinal products given the expected decrease in plasma concentrations of darunavir ritonavir and the potential for loss of therapeutic effect (see sections 4.4 and 4.5).

- ~~Applicable~~ Applicable to darunavir boosted with ritonavir
- ~~The combination~~ The combination product lopinavir/ritonavir (see section 4.5).
- ~~The strong~~ Strong CYP3A inducers such as rifampicin and herbal preparations containing St John's ~~W~~wort (*Hypericum perforatum*). Co-administration is expected to reduce plasma concentrations of darunavir ritonavir, which could lead to loss of therapeutic effect and possible development of resistance (see sections 4.4 and 4.5).

Darunavir boosted with ritonavir inhibits the elimination of active substances that are highly dependent on CYP3A for clearance, which results in increased exposure to the co-administered medicinal product. Therefore, concomitant treatment with such medicinal products for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated (applies to darunavir boosted with ritonavir). These active substances include e.g.:

- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine, astemizole, terfenadine
- colchicine when used in patients with renal and/or hepatic impairment (see section 4.5)
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- elbasvir/grazoprevir
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole (see section 4.5)
- triazolam, midazolam administered orally (for caution on parenterally administered midazolam, see section 4.5)
- sildenafil - when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin and lomitapide (see section 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

...

Pharmacokinetic enhancer and concomitant medications

- Concomitant use of darunavir/ritonavir with **strong CYP3A inducers such as** lopinavir/ritonavir, rifampicin and herbal products containing St John's **Wort**, *Hypericum perforatum*, is contraindicated (see section 4.5).

Efavirenz in combination with boosted PREZISTA may result in sub-optimal darunavir C_{min}. If efavirenz is to be used in combination with PREZISTA, the PREZISTA/ritonavir 600/100 mg twice daily regimen should be used. See the Summary of Product Characteristics for PREZISTA 600 mg tablets (see section 4.5).

....

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal products examples by therapeutic area	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co administration
...		
ANTINEOPLASTICS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Not studied. Boosted PREZISTA is expected to increase these antineoplastic plasma concentrations. (CYP3A inhibition)	Concentrations of these medicinal products may be increased when co-administered with boosted PREZISTA resulting in the potential for increased adverse events usually associated with these agents. Caution should be exercised when combining one of these antineoplastic agents with boosted PREZISTA.
Everolimus Irinotecan		Concomitant use of everolimus and/or irinotecan and boosted PREZISTA is not recommended.
....		

Studies have been performed at lower than recommended doses of darunavir or with a different dosing regimen (see section 4.2 Posology).

† The efficacy and safety of the use of PREZISTA with 100 mg ritonavir and any other HIV PI (e.g. (fos)amprenavir, **nelfinavir** and tipranavir) has not been established in HIV patients. According to current treatment guidelines, dual therapy with protease inhibitors is generally not recommended.

‡ Study was conducted with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily.

...

5.2 Pharmacokinetic properties**Biotransformation**

In vitro experiments with human liver microsomes (HLMs) indicate that darunavir primarily undergoes oxidative metabolism. Darunavir is extensively metabolized by **CYP** the **hepatic** CYP system and almost exclusively by isozyme CYP3A4. A ¹⁴C-darunavir trial in healthy volunteers showed that a majority of the radioactivity in plasma after a single 400/100 mg darunavir with ritonavir dose was due to the parent active substance. At least 3 oxidative metabolites of darunavir have been identified in humans; all showed activity that was at least 10-fold less than the activity of darunavir against wild-type HIV.

עלון לרופא Prezista 600mg**4.3 Contraindications**

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

Patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Combination of **strong CYP3A inducers such as** rifampicin with PREZISTA with concomitant low dose ritonavir (see section 4.5).

Co-administration with the combination product lopinavir/ritonavir (see section 4.5).

Co-administration with herbal preparations containing St John's **W**ort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

Co-administration of PREZISTA with low dose ritonavir, with active substances that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events. These active substances include e.g.:

- alfuzosin amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine,
- astemizole, terfenadine
- colchicine when used in patients with renal and/or hepatic impairment (see section 4.5)
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozone, quetiapine, sertindole (see section 4.5)
- triazolam, midazolam administered orally (for caution on parenterally administered midazolam, see section 4.5)
- sildenafil - when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin and lomitapide (see section 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal products <u>examples</u> by therapeutic area	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
...	...	...

Studies have been performed at lower than recommended doses of darunavir or with a different dosing regimen (see section 4.2 Posology).

† The efficacy and safety of the use of PREZISTA with 100 mg ritonavir and any other HIV PI (e.g. (fos)amprenavir and **and** tipranavir) has not been established in HIV patients. According to current treatment guidelines, dual therapy with protease inhibitors is generally not recommended.

‡ Study was conducted with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily.

השינויים המהותיים בעלון לצרכן (המשותף) מופיעים בסעיפים הבאים:

...

כל טבליה מכילה:

Darunavir darunavir 400 mg (corresponding to 433.64 mg of darunavir as ethanolate)

דרונאביר 400 מ"ג (אקוויולנט ל-433.64 מ"ג דרונאביר-אתנולאט)

Darunavir darunavir 600 mg (corresponding to 650.46 mg of darunavir as ethanolate)

דרונאביר 600 מ"ג (אקוויולנט ל-650.46 מ"ג דרונאביר-אתנולאט)

....

1. למה מיועדת התרופה?

פריסטה, בשילוב עם ריטונאביר 100 מ"ג ועם תרופות אחרות נוגדות HIV, מיועדת לטיפול בזיהום בנגיף ה-HIV, במטופלים מעל גיל 18.

קבוצה תרופוטיית: נוגדי HIV ממשפחת מעכבי הפרוטאז.

פריסטה-מכילה את החומר הפעיל דרונאביר- פריסטה היא תרופה אנטי-רטרוויראלית המשמשת לטיפול בזיהום ה-HIV. היא שייכת לקבוצת תרופות הנקראות **מעכבי פרוטאז**. פריסטה פועלת על ידי הקטנת כמות נגיף HIV **בגופך בגוף**. פעילות זו **תשפר משפרת** את המערכת החיסונית **תוריד ומוריד** את הסיכון להתפתחות מחלה הקשורה לזיהום ה-HIV.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה פרק 6) או לריטונאביר.
- אתה **סובל מבעיות כבד חמורות**. שאל את הרופא אם אינך בטוח לגבי חומרת מחלת הכבד. ייתכן שיידרשו בדיקות נוספות.
- ספר לרופא על **כל** התרופות שאתה נוטל, כולל תרופות שנלקחות דרך הפה, בשאיפה, בהזרקה או במריחה על העור.
- **אין ליטול פריסטה ביחד עם התרופות הבאות:** אם אתה נוטל אחת מהן, שאל את הרופא לגבי אפשרות החלפה לתרופה אחרת.
 - אוונאפיל (לטיפול בבעיות זקפה)
 - אסטמיזול או טרפנדין (לטיפול בתסמינים של אלרגיה)
 - טריאזולם ומיזאזולם (שנלקח דרך הפה) (להשריית שינה ו/או להרגעה)
 - ציסאפריד (לטיפול בבעיות בקיבה),
 - קולכיצין (אם יש לך בעיות כליה ו/או כבד) (לטיפול בשיגדון או בקדחת ים תיכונית משפחתית)
 - לורידון, פימוזיד, קוטיאפין או סרטינודול (לטיפול במצבים פסיכיאטריים)
 - ארגוט אלקלואידים כמו ארגוטמין, דיהידרוארגוטמין, ארגומטרין ומתילארגונובין (לטיפול בכאבי ראש על רקע מיגרנה)
 - אמיודרון, בפרידיל, דרונדרון, איבאברדין, קינידין, רנולין (לטיפול בהפרעות לב מסוימות, כמו למשל קצב לב לא תקין)
 - לובסטאטין, סימבסטאטין ולומיטאפיד (להורדת רמות כולסטרול בדם)
 - ריפאמפיצין (לטיפול במספר זיהומים כמו שחפת)
 - התכשיר המשולב לופינאביר/ריטונאביר (תרופה זו נגד HIV שייכת לאותה קבוצה כמו פריסטה)
 - אלבסוויר/גרופורוויר (לטיפול בדלקת כבד נגיפית [הפטיטיס] C)
 - אלפוזסין (לטיפול בפרוסטטה מוגדלת)
 - סילדנאפיל (לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי)
 - דאביגאטרן, טיקגלור (לסייע בעצירת התקבצות של תסיות דם בטיפול בחולים עם היסטוריה של התקף לב)
 - נלוקסגול (לטיפול בעצירות הנגרמת על ידי אופיואידים)
 - דאפוקסטין (לטיפול בשפיכה מוקדמת)
 - דומפרידון (לטיפול בבחילות והקאות).
- אין לשלב פריסטה יחד עם תכשירים המכילים St. John's Wort (היפריקום פרפורטום).

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6) או לריטונאביר.
- אין להשתמש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 שנים.
- הינך סובל מבעיות כבד חמורות. שאל את הרופא אם אינך בטוח לגבי חומרת מחלת הכבד שלך. ייתכן שידרשו בדיקות נוספות.
- ספר לרופאך על כל התרופות שאתה נוטל, כולל תרופות שנלקחות דרך הפה, בשאיפה, בהזרקה או במריחה על העור.
- אין ליטול פרדיסטת ביחד עם התרופות הבאות: אם אתה נוטל אחת מהן, שאל את הרופא לגבי אפשרות החלפה לתרופה אחרת.
 - אוזנאפיל (לטיפול בבעיות זקפה);
 - אסטמיזול או טרפנדין (לטיפול בסימפטומים בתסמינים של אלרגיה);
 - טראמאדול ומידאזולם (שנלקח דרך הפה) (להשריית שינה ו/או להרגעה);
 - ציסאפריד (לטיפול בבעיות בקיבה);
 - קולכיצין (אם יש לך בעיות כליות ו/או כבד) (לטיפול בשיגדון או בקדחת ים תיכונית משפחתית);
 - לורידון, פמוזיד, קוטיאפין או סרטיננדול (לטיפול במצבים פסיכיאטריים);
 - ארגוט אלקלואידים כמו ארגוטמין, דיהידרארגוטמין, ארגומטרין ומתילארגונובין (לטיפול בכאבי ראש על רקע מיגרנה);
 - אמידרון, בפרדיל, דרונדרון, איבאברדין, קינידין, רנולזין (לטיפול בהפרעות לבביות מסוימות, כמו למשל קצב לב לא תקין);
 - לובסטטאטין, סימבסטטאטין ולומיטאפיד (להורדת רמות כולסטרול בדם);
 - ריפאמפיצין (לטיפול במספר זיהומים כמו שחפת);
 - התכשיר המשולב לופינאביר/ריטונאביר (תרופה זו נגד HIV שייכת לאותה קבוצה כמו פרדיסטת);
 - אלבסאביר/גרופרנור (לטיפול בדלקת כבד נגיפית [הפטיטיס] C);
 - אלפוזוסין (לטיפול בפרוסטטה מוגדלת);
 - סילדנאפיל (לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי);
 - דאביגאטן, טיקגלור (לסייע בעצירת התקבצות של תסיות דם בטיפול בחולים עם היסטוריה של התקף לב);
 - נלוקסגול (לטיפול בעצירות הנגרמת על ידי אופיאידים);
 - דאפוקסטין (לטיפול בשפיכה מוקדמת);
 - דומפרידון (לטיפול בבחילות והקאות).
- אין לשלב פרדיסטת יחד עם תכשירים המכילים Wort s'John-St (היפריקום פרפורטום).

...

4. תופעות לוואי

...

ספר לרופא שלך אם תפתח תופעת לוואי כלשהי. תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת מבין הבאות:

- דווחו בעיות כבד העלולות להיות לעיתים חמורות. על הרופא שלך לערוך לך בדיקות דם לפני תחילת הטיפול בפרדיסטת. אם אתה סובל מהפטיטיס B או C כרוניים, על הרופא שלך לערוך לך בדיקות דם לעיתים קרובות יותר מפני שיש לך סיכוי גבוה יותר לפתח בעיות כבד.
- פנה לרופא אם הינך מבחין בסימנים ובתסמינים היכולים להעיד על בעיות כבד, כגון הצהבה של העור או לובן העיניים, שתן כהה (בצבע תה), צואה בצבע חיוור (תנועות בצבע), בחילה, הקאות, איבוד תיאבון, או כאב או כאב ואי נוחות בצד הימני מתחת לצלעות.
- פריחה בעור (שכיח יותר כאשר בשימוש יחד עם רלטגראביר), גרד. הפריחה בדרך כלל היא בדרגת חומרה קלה עד בינונית. פריחה בעור יכולה להיות גם תסמין למצב חמור נדיר. לכן חשוב שתדבר עם הרופא אם מופיעה פריחה. הרופא שלך יעץ לך כיצד להתמודד עם התסמינים או אם להפסיק את השימוש בפרדיסטת.
- תופעות לוואי חמורות נוספות הן סוכרת (שכיח), דלקת לבלב (לא שכיח).

....

תופעות לוואי שכיחות – (common) תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- הקאות, בחילה, כאב בטן או נפיחות, קשיי עיכול, גזים
- כאבי ראש, עייפות, סחרחורת, נמנום, חוסר תחושה, עקצוץ או כאב ב**כפות הידיים** או ב**רגליים הרגליים**, חולשה, קושי להירדם

תופעות לוואי שאינן שכיחות – (uncommon) תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000:

- כאב בחזה, שינויים באק"ג, קצב לב מהיר
 - ירידה או שינוי ברגישות העור, עקצוצים, הפרעות קשב, אובדן זיכרון, בעיות בשיווי משקל
 - קשיי נשימה, שיעול, דימום מהאף, גירוי בגרון
 - דלקת בקיבה או בפה, צרבת, ניסיון להקיא ללא הצלחה, יובש בפה, חוסר נוחות בבטן, עצירות, גיהוק
 - **בשל בליטת אי ספיקת כליות**, אבנים בכליות, בעיות במתן שתן, עלייה בתדירות מתן שתן או בכמות שתן, לעיתים בלילה
 - פריחה בעור (אורטיקריה), נפיחות חמורה של העור ורקמות אחרות (במיוחד השפתיים או העיניים), אקזמה, הזעת יתר, הזעת לילה, נשירת שיער, אקנה, עור קשקשי, שינוי צבע הציפורניים
 - כאבי שרירים, התכווצויות או חולשת שרירים, כאב בגפיים, אוסטאופורוזיס
 - האטה בתפקוד בלוטת התריס. ניתן לראות זאת בבדיקת דם.
 - לחץ דם גבוה, הסמקה
 - עיניים אדומות או יבשות
 - חום, התנפחות של הגפיים התחתונות עקב צבירת נוזלים, תחושת חולי, עצבנות, כאב
 - תסמיני זיהום, הרפס סימפלקס
 - בעיות זקפה, הגדלת שדיים
 - בעיות שינה, ישנוניות, דיכאון, חרדה, חלומות לא שגרתיים, ירידה בדחף המיני
-

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

פרייסטה 400 מ"ג:

ליבת הטבלה:

PROSOLV[®] SMCC HD90, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

ציפוי הטבלה:

OPADRY[®] II (light) (Orange85 F93377 contains: polyvinyl alcohol – partially hydrolyzed, titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, FD&C Yellow No/6, Sunset Yellow FCF aluminum lake.

התרופה מכילה פחות מ-1 מילימול סודיום (23 מ"ג) ליחידת מינון, ולכן למעשה ניתן לומר כי היא "ללא נתרן".

פרייסטה 600 מ"ג:

ליבת הטבלה:

Silicified Microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate.

ציפוי הטבלה:

OPADRY[®] II Orange85 F 13962 contains: polyvinyl alcohol – partially hydrolyzed, titanium dioxide, macrogol/PEG, titanium dioxide, talc, FD&C Yellow No/6, Sunset Yellow FCF aluminum lake.

התרופה מכילה פחות מ-1 מילימול סודיום (23 מ"ג) ליחידת מינון, ולכן למעשה ניתן לומר כי היא "ללא נתרן".

....

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במלואם למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. כמו כן, ניתן לקבלם מודפסים בפניה אלינו לטלפון 09-9591111.

בברכה,

מירי חזן
רוקחת ממונה