

J-C Health Care Ltd.

Kibbutz Shefayim 6099000, ISRAEL
tel +972-9-959-1111
fax +972-9-958-3636



14-08-2022

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

הנדון: רזולסטה, Rezolsta

חברת J-C Health Care Ltd מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר שבנדון התעדכנו באוגוסט 2022. פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן בטקסט בחול עם קו-חוצה, טקסט המהווה החמרה מודגש ברקע צהוב), אך קיימים עדכונים נוספים.

ההתוויות המאושרות לתכשיר בישראל:

REZOLSTA is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV 1) infection in treatment-naïve and treatment-experienced adults with no darunavir resistance-associated substitutions (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

מרכיב פעיל:

Darunavir (as ethanolate) 800mg; Cobicistat 150 mg

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, מצורפים לפרסום זה וניתן לקבל העתק מודפס שלהם באמצעות פנייה לבעל הרישום: J-C Health Care Ltd, קיבוץ שפיים, 6099000, טל': 09-9591111.

בברכה,

יעל לפידות מללי
רוקחת ממונה

J-C Health Care Ltd

4.3 Contraindications

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

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

Co-administration with strong CYP3A inducers such as the medicinal products listed below due to the potential for loss of therapeutic effect (see section 4.5):

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- St John's Wort, (*Hypericum perforatum*).

Co-administration with medicinal products such as those products listed below due to the potential for serious and/or life-threatening adverse reactions (see section 4.5):

- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- colchicine, when used in patients with renal and/or hepatic impairment (see section 4.5)
- rifampicin
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozone, quetiapine, sertindole (see section 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- 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.

....

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As REZOLSTA contains darunavir and cobicistat, interactions that have been identified with darunavir (in combination with cobicistat or with low dose ritonavir) or with cobicistat determine the interactions that may occur with REZOLSTA. Interaction trials with darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir and with cobicistat have only been performed in adults.

Medicinal products that may be affected by darunavir/cobicistat

Darunavir is an inhibitor of CYP3A, a weak inhibitor of CYP2D6 and an inhibitor of P-gp. Cobicistat is a mechanism based inhibitor of CYP3A, and a weak CYP2D6 inhibitor. Cobicistat inhibits the transporters p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 and OATP1B3. ~~Co-administration of cobicistat with medicinal products that are substrates of these transporters can result in increased plasma concentrations of the co-administered medicinal~~

products. Cobicistat is not expected to inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19. Cobicistat is not expected to induce CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, or P-gp (MDR1). Co-administration of darunavir/cobicistat and medicinal products primarily metabolised by CYP3A **or transported by P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 and OATP1B3** may result in increased systemic exposure to such medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions (see section 4.3 or table below).

REZOLSTA must ~~therefore~~ not be combined with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which increased systemic exposure is associated with serious and/or life-threatening events (~~see section 4.3~~).

Co-administration of REZOLSTA with medicinal products that have active metabolite(s) formed by CYP3A may result in reduced plasma concentrations of these active metabolite(s) potentially leading to loss of their therapeutic effect. These interactions are described in the interaction table below.

....

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal product examples by therapeutic area	Interaction	Recommendations concerning co-administration
....		
ANTICOAGULANT/PLATELET AGGREGATION INHIBITOR		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Based on theoretical considerations co-administration of REZOLSTA with these anticoagulants may increase concentrations of the anticoagulant. which may lead to an increased bleeding risk. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition)	Co-administration of REZOLSTA and these anticoagulants is not recommended. with a direct oral anticoagulant (DOAC) that is metabolised by CYP3A4 and transported by P-gp is not recommended as this may lead to an increased bleeding risk.

<p>Dabigatran <u>etexilate</u> <u>Edoxaban</u></p>	<p><u>dabigatran etexilate (150 mg):</u> <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg</u> <u>single dose:</u> <u>dabigatran AUC ↑ 164%</u> <u>dabigatran C_{max} ↑ 164%</u></p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg</u> <u>once daily:</u> <u>dabigatran AUC ↑ 88%</u> <u>dabigatran C_{max} ↑ 99%</u></p>	<p><u>Clinical monitoring and dose</u> <u>reduction is required when a</u> <u>DOAC transported by P-gp but</u> <u>not metabolised by CYP3A4,</u> <u>including dabigatran etexilate</u> <u>and edoxaban, is</u> <u>co-administered with</u> <u>REZOLSTA.</u></p>
<p>Ticagrelor</p>	<p>Based on theoretical considerations co-administration of REZOLSTA with <u>dabigatran-or</u> ticagrelor may increase concentrations of <u>the anticoagulant ticagrelor</u>. (CYP3A and/or P-glycoprotein inhibition).</p>	<p>Concomitant administration of REZOLSTA with <u>dabigatran-or</u> ticagrelor is contraindicated. <u>(see section 4.3).</u></p>
<p>Clopidogrel</p>	<p>Based on theoretical considerations co-administration of REZOLSTA with clopidogrel is expected to decrease clopidogrel active metabolite plasma concentration, which may reduce the antiplatelet activity of clopidogrel.</p>	<p>Co-administration of REZOLSTA with clopidogrel is not recommended.</p> <p>Use of other antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended (see section 4.3).</p>
<p>Warfarin</p>	<p>Based on theoretical considerations REZOLSTA may alter warfarin plasma concentrations.</p>	<p>It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is co-administered with REZOLSTA.</p>

העדכון בעלון לצרכן הינו:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לאחד מהחומרים הפעילים או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (מפורטים בסעיף 6).
 - אתה סובל מבעיות כבד חמורות. שאל את הרופא אם אינך בטוח לגבי חומרת מחלת הכבד. ייתכן שיידרשו בדיקות נוספות.
 - התרופה אסורה לשימוש במהלך היריון והנקה.
- ספר לרופא על כל התרופות שאתה נוטל כולל תרופות שנלקחות דרך הפה, בשאיפה, בהזרקה או במריחה על העור.
- אין ליטול רזולסטה ביחד עם התרופות הבאות, אם אתה לוקח את אחת התרופות הללו, שאל את הרופא בנוגע להחלפה לתרופה אחרת:
 - אלפוזוסין (לטיפול בבלוטת ערמונית (פרוסטטה) מוגדלת).
 - אמידודין, בפרידיל, דרונדארון, איבאבראדין, כינידין או רנולאזין (לטיפול בהפרעות לב מסוימות כגון קצב לב לא רגיל).
 - קרבאמזפין, פנוברביטל ופניטואין (למניעת פרכוסים).
 - אסטמיזול או טרפנדין (לטיפול בתסמיני אלרגיה).
 - קולכיצין (אם יש לך בעיות בכליות/בכבד) (לטיפול בשיגדון או בקדחת ים תיכונית משפחתית).
 - תכשיר משולב המכיל לופינאביר/ריטונאביר (לטיפול בנגיף ה-HIV).
 - ריפמפיצין (לטיפול בזיהומים כגון שחפת).
 - לוראסידין, פימוזיד, קוטיאפין או סרטינדול (לטיפול במצבים פסיכיאטריים).
 - תרופות ממשפחת הארגוט אלקלואידים, כגון ארגוטמין, דיהידרוארגוטמין, ארגוטמין ומתילארגוטמין (לטיפול בכאבי ראש על רקע מיגרנה).
 - ציסאפריד (לטיפול בבעיות בקיבה).
 - St. John's Wort (היפריקום פרפורטום) (תכשיר צמחי המשמש לטיפול בדיכאון).
 - אלבאסביר או גראזופריביר (לטיפול בדלקת כבד זיהומית מסוג C (הפאטיטיס)).
 - לובסטאטין, סימבסטאטין ולומיטאפיד (להורדת רמות כולסטרול).
 - טריאזולם או מידאזולם (שנלקח דרך הפה) – (להשריית שינה ו/או להרגעה במצבי חרדה).
 - סילדנאפיל (לטיפול בבעיה בלב ובריאות הנקראת יתר לחץ דם ריאטי עורקי. ישנם שימושים נוספים לסילדנאפיל. ראה סעיף "רזולסטה ותרופות אחרות").
 - אבאנאפיל (לטיפול בבעיות זקפה).
 - דאבאגאטרה, טיקאגלור (מסייע לעצור התקבצות טסיות דם בטיפול במטופלים בעלי היסטוריה של התקף לב).
 - נאלוקסגול (לטיפול בעצירות הנגרמת מאופיואידים).
 - דאפוקסטין (לטיפול בשפיכה מוקדמת).
 - דומפרידון (לטיפול בבחילה והקאות).

....

תגובות בין-תרופתיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

- ישנן תרופות מסוימות אותן אסור לשלב יחד עם רזולסטה. התרופות הללו מפורטות בסעיף 2 "לפני השימוש בתרופה" – "אין ליטול רזולסטה ביחד עם התרופות הבאות".
- אין להשתמש ברזולסטה ביחד עם תרופה אנטיביוטית אחרת המכילה מנת דחף (booster) או תרופה אנטיביוטית אחרת הדורשת מנת דחף (boosting). במקרים מסוימים המנה של התרופה האחרת צריכה לעבור התאמה. על כן תמיד יש לדווח לרופא על כל תרופה נוגדת HIV אחרת ולעקוב אחרי הוראותיו באשר לאילו תרופות ניתן לשלב.

– התרופות הבאות עלולות להוריד את ההשפעה של רזולסטה. ספר לרופא אם אתה נוטל:

- בוסנטן (טיפול במחלת לב).
- דקסאמתאזון (בהזרקה) (קורטיקוסטרואיד).
- אפווירנד, אטראבירין, נביראפין (לטיפול בזיהום ה-HIV).
- ריפאנטין, ריפאבוטין (לטיפול בזיהומים חיידקיים).

– השפעתן של התרופות הבאות עלולה להשתנות אם נלקחות יחד עם רזולסטה. ייתכן ורופאך ירצה לבצע בדיקות דם נוספות. ספר לרופא אם אתה נוטל:

- אמלודיפין, קארבדילול, דילטיאזם, דיזופיראמיד, פלודיפין, פלקאיניד, לידוקאין, מטופרולול, מקסילטין, ניקרדיפין, ניפדיפין, פרופאפנון, טימולול, וראפאמיל (לטיפול במחלות לב), מכיוון שהשפעתן הרפואית או תופעות הלוואי שלהן עלולות להתגבר.
- אפיקסבן, **דאביגטראן אטקסילאט**, אדוקסבן, ריברוקסבאן, וארפרין, קלופידוגרל (להפחתת קרישיות הדם), מכיוון שהשפעתן הרפואית או תופעות הלוואי שלהן עלולות להשתנות. **ייתכן שהרופא יבצע בדיקות דם.**
- קלונאזפאם (למניעת פרכוסים).
- תכשירים המבוססים על אסטרוגן המשמשים למניעת היריון וכטיפול הורמונלי חלופי, רזולסטה עלולה להפחית מעילותם. בשימוש למניעת היריון מומלץ להשתמש באמצעי מניעה חלופיים לא הורמונליים.
- אתיניל אסטרדיול/דרוספירנון. רזולסטה עלולה להגביר את הסיכון לעליית רמת אשלגן בשל דרוספירנון.
- אטורבסטאטין, פלבוסטטין, פיטאבאסטטין, פראבאסטאטין, רזובסטטין (להורדת רמת כולסטרול). הסיכון לנזק לשריר עלול להתגבר. הרופא יעריך איזה טיפול להורדת כולסטרול מתאים למצבך.
- ציקלוספורין, אברולימוס, טקרולימוס, סירולימוס (לדיכוי המערכת החיסונית), מכיוון שהשפעתן הרפואית או תופעות הלוואי שלהן עלולות להתגבר. **ייתכן שהרופא יצטרך לבצע בדיקות נוספות.**
- קורטיקוסטרואידים כולל בטאמתאזון, בודסוניד, פלוטיקאזון, מומטאזון, פרדניזון, טריאמצינולון. תרופות אלה משמשות לטיפול באלרגיות, אסתמה, מחלות מעי דלקתיות, מצבים דלקתיים של העור, העיניים, המפרקים והשרירים ובמצבים דלקתיים אחרים. תרופות אלה נלקחות בדרך כלל דרך הפה, בשאיפה, בהזרקה או במריחה על העור. אם אין אפשרות טיפול אחרת, יש להשתמש בהם רק לאחר הערכה רפואית ותחת ניטור צמוד של הרופא לתופעות לוואי של קורטיקוסטרואידים.
- בופרנופין/נאלוקסון, מתאדון (תרופות לטיפול בתלות באופיואידים).
- סאלמטרול (לטיפול באסתמה).
- ארטמטר/לומפנטרין (תרופה משולבת לטיפול במלריה).
- דזאטיניב, אירינוטקאן, נלוטיניב, ויבלסטין, וינקריסטין (תרופות לטיפול בסרטן).
- פרנאזין, ריספרידון, תיורידאזין (תרופות פסיכיאטריות).
- קלואזפאט, דיאזפאם, אסטאזולאם, פלואזפאם (לטיפול בבעיות שינה או חרדה).
- סילדנאפיל, טאדאלאפיל, וארדנאפיל (לטיפול בבעיות זקפה או לטיפול בהפרעה בלב ובריאות הנקראת יתר לחץ דם ריאתי עורקי).
- גלקפרוויר/פיברנטאסוויר (לטיפול בדלקת כבד זיהומית מסוג C).
- פסוטורדין, סוליפנאזין (לטיפול בבעיות אורולוגיות).

– ייתכן והרופא ירצה לבצע בדיקות דם נוספות וייתכן שיהיה צורך לשנות את המינון של התרופות הבאות, כיוון שהשפעה הטיפולית או תופעות הלוואי שלהן או של רזולסטה יכולות להשתנות כאשר הן נלקחות במקביל. ספר לרופא אם אתה נוטל:

- **דאביגטראן אטקסילאט, אדוקסבן, וארפארין (להפחתת קרישיות הדם)**
- אלפנטאניל (בהזרקה, משכך כאבים חזק וקצר-טווח המשמש בפרוצדורות ניתוחיות).
- דיגוקסין (לטיפול בבעיות מסוימות בלב).
- קלאריטרומיצין (אנטיביוטיקה).
- קלוטרימזול, פלוקונאזול, איטראקונאזול, איסאבוקונאזול, פוסאקונאזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים). יש לקחת ווריקונאזול רק לאחר הערכה רפואית.
- ריפאבוטין (נגד זיהומים חיידקיים).
- טאדאלאפיל, סילדנאפיל, וארדנאפיל (לטיפול בבעיות זקפה או לחץ דם גבוה במחזור הדם הריאתי).
- אמטרופיטילין, דזיפראמין, אימיפראמין, נורטרופיטילין, פארוקסטין, סרטראלין, טראזודון (לטיפול בדיכאון וחרדה).
- מאראבירוק (לטיפול בזיהום ה-HIV).
- קולכיצין (לטיפול בשיגדון או בקדחת ים תיכונית משפחתית). אם הינך סובל מליקוי בתפקוד הכליות או הכבד, ראה סעיף 2 "לפני השימוש בתרופה" – "אין ליטול רזולסטה ביחד עם התרופות הבאות".
- בוסנטן (לטיפול בלחץ דם גבוה במחזור הדם הריאתי).
- בוספירון, קלואזפאט, דיאזפאם, אסטאזולאם, פלואזפאם, זולפידם, מיאזולם בהזרקה (לטיפול בבעיות שינה ו/או חרדה).
- מטפורמין (לטיפול בסוכרת סוג 2).
- פנטניל, אוקסיקודון, טראמאדול (לטיפול בכאב).

זו אינה הרשימה המלאה. יש לדווח לרופא או לרוקח על כל תרופה שהינך לוקח.

....