

J-C Health Care Ltd.

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



27-02-2023

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 בפברואר 2023.

פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן בטקסט בחול עם קו-אמצע, 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

העדכון בעלון לרופא הינו:

4.2 Posology and method of administration

....

Paediatric population

The safety and efficacy of REZOLSTA in paediatric patients aged 3 to 11 years, or weighing < 40 kg~~17 years~~. have not been established, no data are available. Rezolsta is not indicated for paediatric patients aged 12 to 17 years (see sections 4.4 and 5.3). ~~No data are available.~~ REZOLSTA should not be used in paediatric patients below 3 years of age because of safety concerns (see sections 4.4 and 5.3).

....

4.4 Special warnings and precautions for use

~~While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.~~

...

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

...

Breast-feeding

It is not known whether darunavir or cobicistat are excreted in human milk. Studies in rats have demonstrated that darunavir is excreted in milk and at high levels (1,000 mg/kg/day) resulted in toxicity of the offspring. Studies in animals have demonstrated that cobicistat is excreted in milk. Because of ~~both the potential for HIV transmission and~~ the potential for adverse reactions in breast-fed infants, ~~mothers~~ women should be instructed not to breast-feed ~~under any circumstances~~ if they are receiving REZOLSTA.

In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that women living with HIV do not breast-feed.

....

4.8 Undesirable effects

....

Adverse reactions with darunavir/cobicistat in adult patients

MedDRA system organ class Frequency category	Adverse reaction
<i>Immune system disorders</i>	
Common	(drug) hypersensitivity
Uncommon	immune reconstitution inflammatory syndrome

<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	
Common	anorexia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia
Uncommon	diabetes mellitus, dyslipidaemia, hyperglycaemia, hyperlipidaemia
<i>Psychiatric disorders</i>	
Common	abnormal dreams
<i>Nervous system disorders</i>	
Very common	headache
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Very common	diarrhoea, nausea
Common	vomiting, abdominal pain, abdominal distension, dyspepsia, flatulence
Uncommon	pancreatitis acute, pancreatic enzymes increased
<i>Hepatobiliary disorders</i>	
Common	hepatic enzyme increased
Uncommon	hepatitis*, cytolytic hepatitis*
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Very common	rash (including macular, maculopapular, papular, erythematous, pruritic rash, generalised rash, and allergic dermatitis)
Common	pruritus
Uncommon	Stevens-Johnson syndrome [#] , angioedema, urticaria
Rare	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*
Not known	toxic epidermal necrolysis*, acute generalised exanthematous pustulosis*
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	
Common	myalgia
Uncommon	osteonecrosis*
<i>Renal and urinary disorders</i>	
Rare	crystal nephropathy* [§]
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	
Uncommon	gynaecomastia*
<i>General disorders and administration site conditions</i>	
Common	fatigue, asthenia
<i>Investigations</i>	
Common	increased blood creatinine

* These adverse drug reactions have not been reported in clinical trial experience with darunavir/cobicistat but have been noted with darunavir/ritonavir treatment and could be expected with darunavir/cobicistat too.

[#] When also taking into account the clinical trial data of DRV/COBI/emtricitabine/tenofovir alafenamide, Stevens-Johnson syndrome occurred rarely (in 1 out of 2,551 subjects) consistent with the DRV/rtv clinical trial program (see Severe skin reactions in Section 4.4).

§ Adverse reaction identified in the post-marketing setting. Per the guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), the frequency of this adverse reaction in the post-marketing setting was determined using the "Rule of 3".

....

Paediatric population

The safety and efficacy of REZOLSTA in paediatric patients aged 3 to 11 years, or weighing < 40 kg, 17 years have not been established, no data are available. Rezolsta- is not indicated for paediatric patients aged 12 to 17 years (see sections 4.4 and 5.3).

...

5.2 Pharmacokinetic properties

...

Paediatric population

The pharmacokinetics of REZOLSTA in paediatric patients aged 3 to 11 years, or weighing < 40 kg, have not been investigated established, no data are available. REZOLSTA is not indicated in paediatric patients aged 12 to 17 years.

....

העדכון בעלון לצרכן הינו:

1. למה מיועדת התרופה?

רזולסטטה היא תרופה אנטירטרוויראלית המשמשת לטיפול בזיהום הנגרם על ידי נגיף הכשל החיסוני (נגיף ה-HIV) בשילוב עם תרופות אנטירטרוויראליות אחרות במטופלים מבוגרים שלא קיבלו טיפול או שקיבלו טיפול בעבר ובתנאי שלא פיתחו עמידות לדרונאביר רזולסטטה. בשילוב עם תרופות אנטירטרוויראליות אחרות, משמשת לטיפול בזיהום הנגרם על ידי נגיף הכשל החיסוני (HIV-1), במטופלים מבוגרים שקיבלו או לא קיבלו טיפול אנטירטרוויראלי בעבר, ואין להם עמידות לדרונאביר (מסוג V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V).

קבוצה תרפויטית: דרונאביר שייך לקבוצת תרופות לטיפול ב לנגד-HIV ממשפחת מעכבי הפרוטאז. קוביסיסטט שייך למעכבי ציטוכרום P450.

....

2. לפני השימוש בתרופה

....

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

שוחח עם הרופא או האחיות טרם נטילת התרופה. אתה עדיין יכול להדביק אחרים ב-HIV גם אם הינך נוטל את התרופה, למרות שהסיכון פוחת על ידי טיפול אנטירטרוויראלי יעיל. דבר עם הרופא בנוגע לאמצעי הזהירות הנדרשים על מנת למנוע הדבקה אחרים.

....

לפני התחלת הטיפול ברזולסטטה ספר לרופא אם הינך סובל או סבלת בעבר: ודא שאתה בודק את המפורט מטה וספר לרופא אם אחד מהם קשור אליך:
לפני הטיפול ברזולסטטה ספר לרופא אם:

- סבלת בעבר מבעיות בכבד, כולל דלקת כבד זיהומית מסוג B או C. ייתכן שהרופא יעריך את חומרת מחלת הכבד על מנת להחליט אם תוכל לקבל טיפול ברזולסטטה.
- סבלת בעבר מבעיות בכליות. הרופא ישקול בזהירות אם תוכל לקבל את התרופה.
- יש לך מסוכרת, משום שרזולסטטה עלולה להעלות את רמת הסוכר בדם.
- יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום כלשהם (כגון בלוטות לימפה מוגדלות וחום). בחלק מנשאי נגיף ה-HIV בשלב מתקדם ובעלי עבר של זיהומים לא שגרתיים עקב מערכת חיסון מוחלשת (זיהומים גלויים (opportunistic infections), סימנים ותסמינים של דלקת שמקורה בזיהומים קודמים יכולים לבוא לידי ביטוי מייד אחרי התחלת הטיפול ב-HIV. סביר להניח שהתסמינים אלו מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להילחם בזיהומים שהיו קיימים בגוף ללא תסמינים בולטים.

.....

- אמור לרופא אם אתה מבחין בבעיות שריר שלד (musculoskeletal). מטופלים מסוימים הנוטלים שילוב של תרופות אנטירטרוויראליות עלולים לפתח מחלת עצם הנקראת אוסטאונקרוזיס (מוות של רקמת עצם הנגרם כתוצאה מאובדן אספקת דם לעצם). האפשרות הסבירות לכך עולה בטיפול ארוך טווח ב-HIV, נזק חמור יותר למערכת החיסון, משקל עודף, צריכת אלכוהול או שימוש בתרופות הנקראות בקורטיקוסטרואידים. תסמינים-סימנים של אוסטאונקרוזיס הינם קשיחות מפרקים, כאבים (בעיקר בירך, בברך ובכתף) וקושי בתנועה. אם הינך מבחין באחד מתסמינים אלה, עליך ליידע את הרופא.

ילדים ומתבגרים

התרופה אינה מיועדת לשימוש בילדים ובמתבגרים עד גיל 18 מאחר שלא נחקרה במטופלים מתחת לגיל 18.

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 אנטיביויראלית אחרת המכילה מנת דחף (booster) או תרופה אנטיביויראלית 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 ולקב **בזהירות** אחרי הוראותיו באשר לאילו תרופות ניתן לשלב.

....

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

- אמלודיפיין, קארבדילול, דילטיאזם, דיזופיראמיד, פלודיפיין, פלקאיניד, לידוקאין, מטופרולול, מקסיליטין, ניקרדיפיין, ניפדיפיין, פרופאפנון, טימולול, וראפאמיל (לטיפול במחלות לב), מכיוון שהשפעתן הרפואית או תופעות הלוואי שלהן **התרופות האלו** עלולות להתגבר.

....

- אטורבסטטין, פלובסטטין, פיטאבסטטין, פראבאסטטין, רוזובסטטין (להורדת רמת כולסטרול). הסיכון לנזק לשריר עלול להתגבר. הרופא יעריך איזה טיפול להורדת כולסטרול מתאים למצבך **הספציפי**.

- ציקלוספורין, אברולימוס, טקרולימוס, סירולימוס (לדיכוי המערכת החיסונית), מכיוון שהשפעתן הרפואית או תופעות הלוואי שלהן **תרופות אלה** עלולות להתגבר.

....

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

....

היריון והנקה

ידעי את הרופא מיידית אם הינך בהיריון **או** מתכננת היריון **או** אם את **מניקה**. אין להשתמש ברזולסטה בנשים בהיריון **או** באמהות מניקות. **מומלץ כי נשים עם זיהום HIV לא יניקו את תינוקן, הן בגלל האפשרות להדבקת התינוק ב-HIV דרך חלב האם והן כי לא ידועות השפעות התרופה על התינוק.**

בגלל האפשרות לתופעות לוואי אצל תינוקות יונקים, מומלץ לנשים לא להניק אם הן מקבלות רזולסטה.

הנקה אינה מומלצת לנשים שחיות עם HIV מכיוון שהזיהום ב-HIV יכול לעבור לתינוק בחלב אם. אם את מניקה, או חושבת להניק, עליך לדון בכך עם הרופא שלך בהקדם האפשרי.

....

3. כיצד תשתמש בתרופה?

....

- **אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב ונזכרת בטווח של עד 12 שעות** מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש ליטול מנה מייד כשנזכרת **(ותמיד יחד עם מזון)**. אם עברו יותר מ-12 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש לדלג על המנה שנשכחה. יש ליטול את המנה הבאה בזמן המתוכנן. בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד!

- **אם הקאת לאחר נטילת רזולסטה** אם הקאת בתוך 4 שעות מנטילת התרופה, יש ליטול מייד מנה נוספת של רזולסטה, **יחד עם מזון**. אם הקאת לאחר יותר מ-4 שעות מנטילת התרופה, אין לקחת מנה נוספת של רזולסטה עד מועד הנטילה הבא המתוכנן.

....

4. תופעות לוואי

....

ידע את הרופא אם אתה מפתח את אחת מתופעות הלוואי הבאות:

- דווחו בעיות בכבד העלולות לעיתים להיות חמורות. הרופא צריך לבצע בדיקות דם לפני התחלת הטיפול ברזולסטה.
אם אתה סובל מדלקת כבד זיהומית כרונית מסוג B או C, על הרופא לערוך לך בדיקות דם לעיתים קרובות יותר מפני שיש לך סיכוי גבוה יותר לפתח בעיות כבד. דבר עם הרופא על סימנים ותסמינים של בעיות כבד. אלו יכולים לכלול הצהבה של העור או של החלק הלבן בעיניים, שתן כהה (בצבע תה), צואה בצבע חיוור (**תנועות מעיים**), בחילה, הקאות, איבוד תיאבון או כאב, או כאב ואי נוחות בצד הימני מתחת לצלעות.
- תופעת לוואי נפוצה של רזולסטה היא פריחה עורית (נפוצה יותר בשימוש משולב עם ראלטגראביר), גרד. הפריחה בדרך כלל קלה עד בינונית. פריחה עורית עלולה להיות גם תסמין של **בעיה מצב נדירה וחמורה**. על כן חשוב לדבר עם הרופא במקרה שהינך מפתח פריחה. הרופא יעץ לך כיצד להתמודד עם התסמינים או אם יש להפסיק את הטיפול ברזולסטה.
- תופעת לוואי חמורה אחרת, שמופיעה **ב-10-1 משתמשים מתוך 100 בעד משתמש אחד מתוך 10 מטופלים**, היא סוכרת. דלקת של הלב (פנקריאטיטיס) דווחה **ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000 מטופלים-בעד משתמש אחד מתוך 100**.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (common very) – תופעות שמופיעות שעלולות להופיע ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה 10:

....

תופעות לוואי שכיחות (common) – תופעות שמופיעות שעלולות להופיע ב-10-1 משתמשים מתוך 400 בעד משתמש אחד מתוך 10:

....

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000 שעלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך 100:

....

תופעות לוואי נדירות (rare) – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 10,000 שעלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך 1,000:

....

• **גבישי דרונאביר בכליות הגורמים למחלת כליות.**

תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

....

התופעות הבאות אופייניות לתרופות לטיפול ב-HIV מאותה קבוצה עליה נמנית רזולסטה: כאבים, רגישות או חולשה בשרירים. במקרים נדירים הפרעות שרירים אלו עלולות להאזת הן חמורות.