

מאי 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

4.2 Posology and method of administration

....

If a patient vomits within 4 hours of taking the medicine, another dose of PREZISTA with ritonavir should be taken with food as soon as possible. If a patient vomits more than 4 hours after taking the medicine, the patient does not need to take another dose of PREZISTA with cobicistat or ritonavir until the next regularly scheduled time.

4.3 CONTRAINDICATIONS

...

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 ~~either ritonavir or cobicistat~~). These active substances include e.g.:

...

4.4 Special warnings and precautions for use

...

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).

~~PREZISTA 400mg tablets contain sunset yellow FCF (E110) which may cause an allergic reaction.~~

Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and strong inhibitors of CYP3A and P-glycoprotein (P-gp; see sections 4.3 and 4.5).

PREZISTA 400mg tablets contain sunset yellow FCF (E110) which may cause an allergic reaction.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Co-administration of boosted darunavir with drugs 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 (see the Interaction table below).

Darunavir co-administered with low dose ritonavir must 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 (narrow therapeutic index) (see section 4.3).

Co-administration of boosted darunavir with drugs 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 (see the Interaction table below).

The overall pharmacokinetic enhancement effect by ritonavir was an approximate 14-fold increase in the systemic exposure of darunavir when a single dose of 600 mg darunavir was given orally in combination with ritonavir at 100 mg twice daily. Therefore, darunavir must only be used in combination with a pharmacokinetic enhancer (see sections 4.4 and 5.2).

A clinical study utilising a cocktail of medicinal products that are metabolised by cytochromes CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 demonstrated an increase in CYP2C9 and CYP2C19 activity and inhibition of CYP2D6 activity in the presence of darunavir/ritonavir, which may be attributed to the presence of low dose ritonavir. Co-administration of darunavir and ritonavir with medicinal products which are primarily metabolised by CYP2D6 (such as flecainide, propafenone, metoprolol) may result in increased plasma concentrations of these medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions. Co-administration of darunavir and ritonavir and with medicinal products primarily metabolised by CYP2C9 (such as warfarin) and CYP2C19 (such as methadone) may result in decreased systemic exposure to such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

...

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration

...

Dabigatran Ticagrelor <u>Clopidogrel</u>	Not studied. Co-administration with boosted PREZISTA may lead to a substantial increase in exposure to dabigatran or ticagrelor. <u>Not studied. Co-administration of clopidogrel with boosted PREZISTA is expected to decrease clopidogrel active metabolite plasma concentration, which may reduce the antiplatelet activity of clopidogrel</u>	Concomitant administration of boosted PREZISTA with dabigatran or ticagrelor is contraindicated (see section 4.3). <u>Co-administration of clopidogrel with boosted PREZISTA is not recommended.</u> Use of other antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended.
Boceprevir 800 mg three times daily	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{min} ↓ 35% boceprevir C _{max} ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{min} ↓ 59% darunavir C _{max} ↓ 36%	It is not recommended to co-administer boosted PREZISTA and boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	Based on theoretical considerations boosted PREZISTA may increase the exposure to glecaprevir and pibrentasvir. (P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3 inhibition)	It is not recommended to co-administer boosted PREZISTA with glecaprevir/pibrentasvir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C _{min} ↑ 358% simeprevir C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C _{min} ↑ 31% darunavir C _{max} ↔ <u>The dose of simeprevir in this interaction study was 50 mg when co-administered in combination with darunavir/ritonavir, compared to 150 mg in the simeprevir alone treatment group.</u>	It is not recommended to co-administer boosted PREZISTA and simeprevir.

...

Prezista 600mg עלון לרופא**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 600 mg of darunavir (as ethanolate).

Excipient with known effect: Each tablet contains a maximum of 1.3752.751 mg sunset yellow FCF.

For the full list of excipients, see section 6.1.

4.2 Posology and method of administration

....

If a patient vomits within 4 hours of taking the medicine, another dose of PREZISTA with ritonavir should be taken with food as soon as possible. If a patient vomits more than 4 hours after taking the medicine, the patient does not need to take another dose of PREZISTA with ritonavir until the next regularly scheduled time.

...

~~PREZISTA tablets contain sunset yellow FCF (E110) which may cause an allergic reaction.~~

Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and strong inhibitors of CYP3A and P-glycoprotein (P-gp; see sections 4.3 and 4.5).

PREZISTA tablets contain sunset yellow FCF (E110) which may cause an allergic reaction.

PREZISTA 600 mg tablets contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Medicinal products that may be affected by darunavir boosted with ritonavir

Darunavir and ritonavir are inhibitors of CYP3A, CYP2D6 and P-gp.

Co-administration of darunavir ritonavir with medicinal products primarily metabolised by CYP3A and/or CYP2D6 or transported by P-gp may result in increased systemic exposure to such medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions.

Co-administration of darunavir/ritonavir with drugs 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 (see the Interaction table below).

...

INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS		
Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration

Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Not studied. Co-administration of PREZISTA with these anticoagulants may increase concentrations of the anticoagulant, which may lead to an increased bleeding risk. (CYP3A and/or P-gp inhibition).	The use of boosted PREZISTA co-administered with low-dose ritonavir and these anticoagulants is not recommended.
Dabigatran Ticagrelor <u>Clopidogrel</u>	Not studied. Co-administration with boosted PREZISTA may lead to a substantial increase in exposure to dabigatran or ticagrelor. <u>Not studied. Co-administration of clopidogrel with boosted PREZISTA is expected to decrease clopidogrel active metabolite plasma concentration, which may reduce the antiplatelet activity of clopidogrel.</u>	Concomitant administration of boosted PREZISTA with dabigatran or ticagrelor is contraindicated (see section 4.3). <u>Co-administration of clopidogrel with boosted PREZISTA is not recommended.</u> Use of other antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended.
... Clonazepam	Not studied. Co-administration of boosted PREZISTA with clonazepam may increase concentrations of clonazepam. (CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering boosted PREZISTA with low-dose ritonavir and clonazepam.
ANTIDEPRESSANTS		

Boceprevir 800 mg three times daily	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{min} ↓ 35% boceprevir C _{max} ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{min} ↓ 59% darunavir C _{max} ↓ 36%	It is not recommended to co-administer PREZISTA with low dose ritonavir and boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	Based on theoretical considerations boosted PREZISTA may increase the exposure to glecaprevir and pibrentasvir. (P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3 inhibition)	It is not recommended to co-administer boosted PREZISTA with glecaprevir/pibrentasvir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C _{min} ↑ 358% simeprevir C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C _{min} ↑ 31% darunavir C _{max} ↔ The dose of simeprevir in this interaction study was 50 mg when co-administered in combination with darunavir/ritonavir, compared to 150 mg in the simeprevir alone treatment group.	It is not recommended to co-administer PREZISTA with low dose ritonavir and simeprevir.

...

Fentanyl Oxycodone Tramadol	Based on theoretical considerations boosted PREZISTA may increase plasma concentrations of these analgesics. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering boosted PREZISTA with low dose ritonavir with these analgesics.
---	--	--

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.

השינויים המהותיים בעלון לצרכן (המשותף) מופיעים בסעיפים הבאים:

תגובות בין תרופתיות

...

- ההשפעה של פרזיסטה עלולה לרדת אם הינך נוטל את התרופות הבאות. ספר לרופא אם אתה נוטל:
- פנוברביטל, פניטואין (למניעת התקפים אפילפטיים)

- דקסמטזון (קורטיקוסטרואיד)
 - אפווירנו (לטיפול בזיהום ה-HIV)
 - **בוספנוויר (לטיפול בזיהום צהבת נגיפית מסוג C)**
 - ריפאנטין, ריפבוטין (לטיפול בזיהומים מסוימים כגון שחפת)
 - סקווינוויר (לטיפול בזיהום ה-HIV)
- ההשפעה של התרופות הבאות עלולה להשתנות אם אתה נוטל פרזיסטה. ספר לרופא אם אתה נוטל:
- אמלודיפין, דילטיאזם, דיזופיראמיד, קרוודילול, פלודיפין, פלקאיניד, לידוקאין, מטופרולול, מקסילטין, ניפדיפין, ניקרדיפין, פרופאנון, טימולול, ורפמיל (לטיפול בבעיות לב); מאחר שההשפעה או תופעות הלוואי של תרופות אלו עלולות להתגבר.
 - אפיקסבאן, אדוסקאבאן, ריברוקסבאן, וארפרין, **קלופידוגרל** (לטיפול בבעיות קרישה); תופעות הלוואי שלהם או ההשפעה שלהם עלולים להשתנות. ייתכן שהרופא יצטרך לבצע בדיקת דם.
 - תכשירים הורמונליים מבוססי אסטרוגן המשמשים למניעת הריון וכטיפול הורמונלי חלופי. פרזיסטה עלולה לפגוע ביעילותם. כאשר התכשירים משמשים למניעת הריון, מומלץ להשתמש בשיטות אחרות לא הורמונליות למניעת הריון.
 - אתנילאסטרדיול/דרוספירנון. פרזיסטה עלולה להגביר את הסיכון להעלאת רמות פוטסיום על ידי דרוספירנון.
 - אטורוסטטין, פרווסטטין, רוזוסטטין (להורדת רמות כולסטרול). הסכנה לנזק ברקמת השריר עלולה לעלות. הרופא יחליט איזה משטר הורדת כולסטרול מתאים ביותר עבורך.
 - קלאריטרומיצין (אנטיביוטיקה)
 - ציקלופורין, אורוליומס, טקרוליומס, סירוליומס (לדיכוי המערכת החיסונית) מאחר שההשפעה או תופעות הלוואי של תרופות אלה עלולות להתגבר. ייתכן שהרופא יצטרך לבצע בדיקות נוספות.
 - קורטיקוסטרואידים לרבות בטאמטאזון, בודסוניד, פלוטיקאזון, מומטאזון, פרדניזון, טריאמצינולון. תרופות אלו משמשות לטיפול באלרגיות, אסתמה, מחלות מעי דלקתיות, מצבים דלקתיים בעיניים, במפרקים ובשרירים ומצבים דלקתיים אחרים. אם לא ניתן לטפל באמצעים חלופיים, יש להשתמש בהן רק לאחר הערכה רפואית ותחת ניטור צמוד של הרופא לתופעות לוואי של קורטיקוסטרואידים.
 - בופרופורין/נאלוקסון (תרופות לטיפול בתלות באופיואידים)
 - סלמטרול (לטיפול באסתמה)
 - ארטמטר/לומפנטרין (תרופה משולבת לטיפול במלריה)
 - דסאטיניב, אורוליומס, אירינוטקאן, נילוטניניב, וינבלסטין, וינקריסטין (לטיפול בסרטן)
 - סילדנאפיל, טדאלאפיל, וארדנאפיל (לטיפול בבעיות זקפה או לטיפול בבעיה בלב ובריאות הנקראת יתר לחץ דם ריאטי)
 - גלקפריביר/פירנאסטרב **סימפרייז** (לטיפול בדלקת כבד נגיפית [הפטיטיס C])
 - פנטניל, אוקסיקודון, טראמדול (לטיפול בכאב)
 - פסוטורידין, סוליפנאסין (לטיפול בבעיות אורולוגיות)
- ייתכן שיהיה צורך לשנות את המינון של תרופות אחרות כיוון שההשפעה הטיפולית שלהן או של פרזיסטה או תופעות הלוואי יכולות להשתנות כאשר הן נלקחות במקביל:
- אלפנטניל (משכך כאב חזק וקצר טווח הניתן בזריקה בשימוש בפרוצדורות ניתוחיות)
 - דיגוקסין (לטיפול בבעיות מסוימות בלב)
 - קלאריטרומיצין (אנטיביוטיקה)
 - איטרקונאזול, איסבוקונאזול, פלוקונאזול, פוסאקונאזול, קלוטרימאזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים); יש ליטול ווריקונאזול רק לאחר הערכה רפואית.
 - ריפאבוטין (לטיפול בזיהומים חיידקיים)
 - סילדנאפיל, וארדנאפיל, טדאלאפיל (לטיפול בבעיות זקפה או לטיפול ביתר לחץ דם ריאטי)
 - אמיתריפטילין, דזיפרמין, אימפראמין, נורטריפטילין, פארוקסטין, סרטראלין, טרזודון (לטיפול בדיכאון וחרדה)
 - מרווירוק (לטיפול בזיהום ה-HIV)
 - מתאדון (לטיפול בתלות באופיאטים)
 - קרבמפין, קלונאזפאם (למניעת התקפים אפילפטיים או לטיפול בכאבים מסוימים ממקור עצבי)
 - קולכיצין (לטיפול בשיגדון [גאווט] או בקדחת ים תיכונית משפחתית)
 - בוסנטן (לטיפול ביתר לחץ דם ריאטי)
 - בוספירון, קלורזפאט, דיאופם, אסטזולאם, פלורזפאם, מידזולם הניתן בזריקה, **זולדיפם-זולפידם** (חומרים מרגיעים)
 - פרפנאזין, ריספרידון, תיורידאזין (לטיפול במצבים פסיכיאטריים)
 - מטפורמין (לטיפול בסוכרת מסוג 2).

....

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

טבליות פרזיסטה 400 מ"ג ופרזיסטה 600 מ"ג מכילות FCF yellow sunset (110E) אשר עלול לגרום לתגובה אלרגית.

פרזיסטה מכילה נתרן

התרופה מכילה פחות מ 1 מילימול נתרן (23 מ"ג) לטבליה, כלומר למעשה "ללא נתרן".

...

3. כיצד תשתמש בתרופה?

....

אם הקאת לאחר נטילת פרזיסטה וריטונאביר:

אם הקאת בתוך 4 שעות מנטילת התרופה, יש ליטול מנה נוספת של פרזיסטה וריטונאביר מוקדם ככל האפשר.

אם הקאת לאחר 4 שעות מנטילת התרופה, אין לקחת מנה נוספת של פרזיסטה וריטונאביר עד מועד נטילת

המנה הבאה בזמן המתוכנן.

צור קשר עם הרופא אם אינך בטוח מה לעשות אם שכחת ליטול את התרופה או הקאת.

...

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

בברכה,
צפריר כהן
רוקח ממונה