



תאריך: אוקטובר 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה
חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר:

<u>Darunavir Teva 800 mg</u>	<u>דרונאביר טבע 800 מ"ג</u>
<u>Darunavir Teva 600 mg</u>	<u>דרונאביר טבע 600 מ"ג</u>
Film coated Tablets	טבליות מצופות

Contains: *darunavir 600 mg, 800 mg per tablets*: כל טבליה מצופה מכילה:

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

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

ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן והעלון לרופא עודכנו עם החמרות, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):

עדכונים בעלון לצרכן

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

היוועץ ברופא, רוקח או אחות לפני נטילת דרונאביר טבע אם:

- הטיפול בדרונאביר טבע אינו מביא לריפוי זיהום ה-HIV. אתה עדין יכול להעביר את נגיף ה-HIV לאחרים בזמן נטילת התרופה, למרות שהסיכון קטן בנטילת טיפול אנטי-רטרווירלי יעיל. היוועץ עם הרופא שלך לגבי אמצעי הזהירות שעליך לנקוט על מנת למנוע הדבקה של אחרים.
- **בזמן הטיפול בתרופה, עדיין קיימת אפשרות לפתח זיהומים או מחלות אחרות הקשורות לזיהום ה-HIV, ולכן יש להמשיך בביקורת שגרתית אצל הרופא.**

[...]

תגובות בין תרופתיות

[...]

ההשפעה של דרונאביר טבע עלולה לרדת אם הינך נוטל את התרופות הבאות. ספר לרופא אם אתה נוטל:

- דקסמתאזון (קורטיקוסטרואיד).
- פנוברביטל, פניטואין (למניעת התקפים אפילפטיים).
- אפווירנז (לטיפול בזיהום ה-HIV).
- ~~בוספרוויר~~ [לטיפול בדלקת כבד נגיפית C (הפטיטיס C)].

[...]

ההשפעה של התרופות הבאות עלולה להשתנות אם אתה נוטל דרונאביר טבע. ספר לרופא אם אתה נוטל:

- אמלודיפין, דיילטאזם, דיזופיראמיד, קרוודילול, פלודיפין, פלקאיניד, לידוקאין, מטופרולול, מקסילטין, ניפדיפין, ניקרדיפין, פרופאפנון, טימולול, ורפמיל (לטיפול בבעיות לב); מאחר שההשפעה או תופעות הלוואי של תרופות אלו עלולות להתגבר.
- אפיקסבאן, אדוקסאבאן, ריברוקסבאן, וארפרין, קלופידוגרל (לטיפול בבעיות קרישה); תופעות הלוואי שלהן או ההשפעה שלהן עלולות להשתנות. ייתכן שהרופא יצטרך לבצע בדיקת דם.

[...]

- גלסאפרוויר/פיברנטאסוויר, ~~סימפרוויר~~ [לטיפול בדלקת כבד נגיפית C (הפטיטיס C)].

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

- אם הקאת לאחר נטילת דרונאביר טבע וריטונביר:

אם הקאת בתוך 4 שעות מנטילת התרופה, יש ליטול מנה נוספת של דרונאביר טבע וריטונביר מוקדם ככל האפשר. אם הקאת לאחר 4 שעות מנטילת התרופה, אין לקחת מנה נוספת של דרונאביר טבע וריטונביר עד מועד נטילת המנה הבאה בזמן המתוכנן.

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

[...]

עדכונים בעלון לרופא

4.2 Posology and method of administration

[...]

Advice on missed doses

If once daily dose of Darunavir Teva and/or ritonavir is missed within 12 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the prescribed dose of Darunavir Teva and ritonavir with food as soon as possible. If this is noticed later than 12 hours after the time it is usually taken, the missed dose should not be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.



If a patient vomits within 4 hours of taking the medicine, another dose of Darunavir Teva 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 Darunavir Teva 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~~).

[...]

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Interactions with medicinal products

[...]

Efavirenz in combination with **boosted** Darunavir Teva may result in sub-optimal darunavir C_{min} . If efavirenz is to be used in combination with Darunavir Teva, the Darunavir Teva/ritonavir 600/100 mg twice daily regimen should be used (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

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 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).

[...]

Interaction table

[...]



INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
---	--	--

[...]

ANTICOAGULANT/PLATELET AGGREGATION INHIBITOR

Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Not studied. Co-administration of boosted Darunavir Teva 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 Darunavir Teva and these anticoagulants is not recommended.
Dabigatran Ticagrelor	Not studied. Co-administration with boosted Darunavir Teva may lead to a substantial increase in exposure to dabigatran or ticagrelor.	Concomitant administration of boosted Darunavir Teva with dabigatran or ticagrelor is contraindicated (see section 4.3).
<u>Clopidogrel</u>	<u>Not studied. Co-administration of clopidogrel with boosted Darunavir Teva is expected to decrease clopidogrel active metabolite plasma concentration, which may reduce the antiplatelet activity of clopidogrel.</u>	<u>Co-administration of clopidogrel with boosted Darunavir Teva is not recommended.</u> Use of other antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended.

[...]

HEPATITIS C VIRUS (HCV) DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

NS3-4A protease inhibitors

Elbasvir/grazoprevir	Boosted Darunavir Teva may increase the exposure to grazoprevir. (CYP3A and OATP1B inhibition)	Concomitant use of boosted Darunavir Teva and elbasvir/grazoprevir is contraindicated (see section 4.3).
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 Darunavir Teva and boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	Based on theoretical considerations boosted Darunavir Teva may increase the exposure to glecaprevir and pibrentasvir. (P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3 inhibition)	It is not recommended to co-administer boosted Darunavir Teva with glecaprevir/pibrentasvir.



Simeprevir	<p>simeprevir AUC ↑ 159%</p> <p>simeprevir C_{min} ↑ 358%</p> <p>simeprevir C_{max} ↑ 79%</p> <p>darunavir AUC ↑ 18%</p> <p>darunavir C_{min} ↑ 31%</p> <p>darunavir C_{max} ↔</p> <p>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.</p>	<p>It is not recommended to co-administer boosted Darunavir Teva and simeprevir.</p>
------------	--	--

[...]

העלון לצרכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות
וניתן לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת טבע. <https://israeldrugs.health.gov.il>