

03.2022

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ועלון לצרכן של

PROGRAF 0.5mg capsules
PROGRAF 1mg capsules
PROGRAF 5mg capsules

חומר פעיל:

Tacrolimus 0.5mg
Tacrolimus 1mg
Tacrolimus 5mg

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן בצהוב משמעותו החמרה):

[...]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Prograf 0.5 mg capsules

Each capsule contains 0.5 mg of tacrolimus.

Excipient with known effect: 62.85 mg of lactose monohydrate.

~~Each capsule contains less than 1 mmol sodium (23mg)~~

The printing ink used to mark the capsule contains trace amounts of soya lecithin (0.48% of total printing ink composition).

Prograf 1 mg capsules

Each capsule contains 1 mg of tacrolimus.

Excipient with known effect: 61.35 mg of lactose monohydrate.

~~Each capsule contains less than 1 mmol sodium (23mg)~~

The printing ink used to mark the capsule contains trace amounts of soya lecithin (0.48% of total printing ink composition).

Prograf 5 mg capsules

Each capsule contains 5 mg of tacrolimus.

~~Each capsule contains less than 1 mmol sodium (23mg)~~

Excipient with known effect: 123.60 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

[...]

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Substances with potential for interaction

Inhibitors or inducers of CYP3A4 should only be co-administered with tacrolimus after consulting a transplant specialist, due to the potential for drug interactions resulting in serious adverse reactions including rejection or toxicity (see section 4.5).

CYP3A4 inhibitors

Concomitant use with CYP3A4 inhibitors may increase tacrolimus blood levels, which could lead to serious adverse reactions, including nephrotoxicity, neurotoxicity and QT prolongation. It is recommended that concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors (such as ritonavir, cobicistat, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, clarithromycin or josamycin) with tacrolimus should be avoided. If unavoidable, ~~When substances with a potential for interaction (see section 4.5) — particularly strong inhibitors of CYP3A4 (such as telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin or clarithromycin) or inducers of CYP3A4 (such as rifampicin, rifabutin) — are being combined with tacrolimus,~~ tacrolimus blood levels should be monitored frequently, starting within the first few days of co-administration, under the supervision of a transplant specialist, to adjust the tacrolimus dose ~~as~~ if appropriate in order to maintain similar tacrolimus exposure. Renal function, ECG including the QT interval, and the clinical condition of the patient should also be closely monitored.

Dose adjustment needs to be based upon the individual situation of each patient. An immediate dose reduction at the time of treatment initiation may be required (see section 4.5).

Similarly, discontinuation of CYP3A4 inhibitors may affect the rate of metabolism of tacrolimus, thereby leading to subtherapeutic blood levels of tacrolimus, and therefore requires close monitoring and supervision of a transplant specialist.

CYP3A4 inducers

Concomitant use with CYP3A4 inducers may decrease tacrolimus blood levels, potentially increasing the risk of transplant rejection. It is recommended that concomitant use of strong CYP3A4 inducers (such as rifampicin, phenytoin, carbamazepine), with tacrolimus should be avoided. If unavoidable, tacrolimus blood levels should be monitored frequently, starting within the first few days of co-administration, under the supervision of a transplant specialist, to adjust the tacrolimus dose if appropriate, in order to maintain similar tacrolimus exposure. Graft function should also be closely monitored (see section 4.5).

Similarly, discontinuation of CYP3A4 inducers may affect the rate of metabolism of tacrolimus, thereby leading to supratherapeutic blood levels of tacrolimus, and therefore requires close monitoring and supervision of a transplant specialist.

[...]

Other interactions

[...]

Certain combinations of tacrolimus with drugs known to have ~~nephrotoxic or~~ neurotoxic effects may increase the risk of these effects (see section 4.5).

[...]

Nephrotoxicity

Tacrolimus can result in renal function impairment in post-transplant patients. Acute renal impairment without active intervention may progress to chronic renal impairment. Patients with impaired renal function should be monitored closely as the dosage of tacrolimus may need to be reduced. The risk for nephrotoxicity may increase when tacrolimus is concomitantly administered with drugs associated with nephrotoxicity (see section 4.5). Concurrent use of tacrolimus with drugs known to have nephrotoxic effects should be avoided. When co-administration cannot be avoided, tacrolimus trough

blood level and renal function should be monitored closely and dosage reduction should be considered if nephrotoxicity occurs.

[...]

Infections including opportunistic infections

Patients treated with immunosuppressants, including Prograf are at increased risk for infections including opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal) such as **CMV infection**, BK virus associated nephropathy and JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). [...]

These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions **including graft rejection** that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating hepatic or renal function or neurological symptoms.

[...]

Excipients

As Prograf ~~capsules~~ contains lactose, ~~special care should be taken in patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.~~ patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

[...]

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Metabolic interactions

Systemically available tacrolimus is metabolised by hepatic CYP3A4. There is also evidence of gastrointestinal metabolism by CYP3A4 in the intestinal wall. Concomitant use of medicinal products or herbal remedies known to inhibit or induce CYP3A4 may affect the metabolism of tacrolimus and thereby increase or decrease tacrolimus blood levels. **Similarly, discontinuation of such products or herbal remedies may affect the rate of metabolism of tacrolimus and thereby the blood levels of tacrolimus.**

Pharmacokinetics studies have indicated that the increase in tacrolimus blood levels when co-administered with inhibitors of CYP3A4 is mainly a result of increase in oral bioavailability of tacrolimus owing to the inhibition of gastrointestinal metabolism. Effect on hepatic clearance is less pronounced.

It is ~~therefore strongly~~ recommended **strongly** to closely monitor tacrolimus blood levels **under supervision of a transplant specialist**, as well as, **monitor for graft function**, QT prolongation (with ECG), renal function and other side effects **including neurotoxicity**, whenever substances which have the potential to alter CYP3A4 metabolism are used concomitantly and to **adjust or** interrupt ~~or adjust~~ the tacrolimus dose **as** if appropriate in order to maintain similar tacrolimus exposure (see sections 4.2 and 4.4). **Similarly, patients should be closely monitored when using tacrolimus concomitantly with multiple substances that affect CYP3A4 as the effects on tacrolimus exposure may be enhanced or counteracted.**

Inhibitors of metabolism

~~Clinically the following substances have been shown to increase tacrolimus blood levels:~~

~~Strong interactions have been observed with antifungal agents such as ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole and isavuconazole, the macrolide antibiotic erythromycin, HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV protease inhibitors (e.g. telaprevir, boceprevir, and the combination of ombitasvir and paritaprevir with ritonavir, when used with and without dasabuvir), or the CMV antiviral letermovir, the pharmacokinetic enhancer cobicistat, and the tyrosine~~

kinase inhibitors nilotinib and imatinib. Concomitant use of these substances may require decreased tacrolimus doses in nearly all patients.

Weaker interactions have been observed with clotrimazole, clarithromycin, josamycin, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, amiodarone, danazol, ethinylestradiol, omeprazole, nefazodone and (Chinese) herbal remedies containing extracts of *Schisandra sphenanthera*.

In vitro the following substances have been shown to be potential inhibitors of tacrolimus metabolism: bromocriptine, cortisone, dapson, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, miconazole, midazolam, nilvadipine, norethisterone, quinidine, tamoxifen, troleandomycin.

Grapefruit juice has been reported to increase the blood level of tacrolimus and should therefore be avoided.

Lansoprazole and ciclosporin may potentially inhibit CYP3A4 mediated metabolism of tacrolimus and thereby increase tacrolimus whole blood concentrations.

Other interactions potentially leading to increased tacrolimus blood levels

Tacrolimus is extensively bound to plasma proteins. Possible interactions with other medicinal products known to have high affinity for plasma proteins should be considered (e.g., NSAIDs, oral anticoagulants, or oral antidiabetics).

Other potential interactions that may increase systemic exposure of tacrolimus include the prokinetic agent metoclopramide, cimetidine and magnesium-aluminium-hydroxide.

Inducers of metabolism

Clinically the following substances have been shown to decrease tacrolimus blood levels:

Strong interactions have been observed with rifampicin, phenytoin or St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) which may require increased tacrolimus doses in almost all patients. Clinically significant interactions have also been observed with phenobarbital. Maintenance doses of corticosteroids have been shown to reduce tacrolimus blood levels.

High dose prednisolone or methylprednisolone administered for the treatment of acute rejection have the potential to increase or decrease tacrolimus blood levels.

Carbamazepine, metamizole and isoniazid have the potential to decrease tacrolimus concentrations.

Medicinal products which have effects on tacrolimus are listed in the table below. The examples of drug-drug interactions are not intended to be inclusive or comprehensive and therefore, the label of each drug that is co-administered with tacrolimus should be consulted for information related to the route of metabolism, interaction pathways, potential risks, and specific actions to be taken with regards to co-administration.

Medicinal products which have effects on tacrolimus

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
Grapefruit or grapefruit juice	May increase tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of serious adverse reactions (e.g., neurotoxicity, QT prolongation) [see section 4.4].	Avoid grapefruit or grapefruit juice.

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
High potassium intake, potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride, triamterene, or spironolactone)	May increase tacrolimus associated hyperkalaemia or may increase pre-existing hyperkalaemia.	High potassium intake, or potassium-sparing diuretics should be avoided [see section 4.4].
Ciclosporin	May increase tacrolimus whole blood trough concentrations. In addition, synergistic/additive nephrotoxic effects can occur.	The simultaneous use of ciclosporin and tacrolimus should be avoided [see section 4.4].
Products known to have nephrotoxic or neurotoxic effects: aminoglycosides, gyrase inhibitors, vancomycin, sulfamethoxazole + trimethoprim, NSAIDs, ganciclovir, acyclovir, amphotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	May enhance nephrotoxic or neurotoxic effects of tacrolimus.	Concurrent use of tacrolimus with drugs known to have nephrotoxic effects should be avoided. When co-administration cannot be avoided, monitor renal function and other side effects and adjust tacrolimus dose if needed.
Strong CYP3A4 inhibitors: antifungal agents (e.g., ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), the macrolide antibiotics (e.g., telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV protease inhibitors (e.g., telaprevir, boceprevir, and the combination of ombitasvir and paritaprevir with ritonavir, when used with and without dasabuvir), nefazodone, the pharmacokinetic enhancer cobicistat and the kinase inhibitors idelalisib, ceritinib. Strong interactions have also been observed with the macrolide antibiotic erythromycin.	May increase tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of serious adverse reactions (e.g., nephrotoxicity, neurotoxicity, QT prolongation) which requires close monitoring [see section 4.4]. Rapid and sharp increases in tacrolimus levels may occur, as early as within 1-3 days after co-administration, despite immediate reduction of tacrolimus dose. Overall tacrolimus exposure may increase >5 fold. When ritonavir combinations are co-administered, tacrolimus exposure may increase >50 fold. Nearly all patients may require a reduction in tacrolimus dose and temporary interruption of tacrolimus may also be necessary. The effect on tacrolimus blood concentrations may remain for several days after co-administration is completed.	It is recommended that concomitant use should be avoided. If co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor is unavoidable, consider omitting the dose of tacrolimus the day the strong CYP3A4 inhibitor is initiated. Reinitiate tacrolimus the next day at a reduced dose based on tacrolimus blood concentrations. Changes in both tacrolimus dose and/or dosing frequency should be individualized and adjusted as needed based on tacrolimus trough concentrations, which should be assessed at initiation, monitored frequently throughout (starting within the first few days) and re-evaluated on and after completion of the CYP3A4 inhibitor. Upon completion, appropriate dose and dosing frequency of tacrolimus should be guided by tacrolimus blood concentrations. Monitor renal function, ECG for QT prolongation, and other side effects closely.

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
<p>Moderate or weak CYP3A4 inhibitors: antifungal agents (e.g., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), the macrolide antibiotics (e.g., azithromycin, calcium channel blockers (e.g., nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazol, ethinylestradiol, lansoprazole, omeprazole, the HCV antivirals elbasvir/grazoprevir and glecaprevir/pibrentasvir, the CMV antiviral letermovir, and the tyrosine kinase inhibitors nilotinib, crizotinib, imatinib, and (Chinese) herbal remedies containing extracts of <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>May increase tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of serious adverse reactions (e.g., neurotoxicity, QT prolongation) [see section 4.4]. A rapid increase in tacrolimus level may occur.</p>	<p>Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations frequently, starting within the first few days of co-administration. Reduce tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor renal function, ECG for QT prolongation, and other side effects closely.</p>
<p><i>In vitro</i> the following substances have been shown to be potential inhibitors of tacrolimus metabolism: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, midazolam, nilvadipine, norethisterone, quinidine, tamoxifen</p>	<p>May increase tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of serious adverse reactions (e.g., neurotoxicity, QT prolongation) [see section 4.4].</p>	<p>Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and reduce tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor renal function, ECG for QT prolongation, and other side effects closely.</p>
<p>Strong CYP3A4 inducers: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, or St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>May decrease tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of rejection [see section 4.4]. Maximal effect on tacrolimus blood concentrations may be achieved 1-2 weeks after co-administration. The effect may remain 1-2 weeks after completion of the treatment.</p>	<p>It is recommended that concomitant use should be avoided. If unavoidable, patients may require an increase in tacrolimus dose. Changes in tacrolimus dose should be individualized and adjusted as needed based on tacrolimus trough concentrations, which should be assessed at initiation, monitored frequently throughout (starting within the first few days) and re-evaluated on and after completion of the CYP3A4 inducer. After use of the CYP3A4 inducer has ended, tacrolimus dose may need to be adjusted gradually. Monitor graft function closely.</p>

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
Moderate CYP3A4 inducers: metamizole, phenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirine, nevirapine weak CYP3A4 inducers: flucloxacillin	May decrease tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of rejection [see section 4.4].	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and increase tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor graft function closely.
Products known to have high affinity for plasma proteins, e.g., NSAIDs, oral anticoagulants, oral antidiabetics	Tacrolimus is extensively bound to plasma proteins. Possible interactions with other active substances known to have high affinity for plasma proteins should be considered.	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and adjust tacrolimus dose if needed [see section 4.2].
Prokinetic agents: metoclopramide, cimetidine and magnesium-aluminium-hydroxide	May increase tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of serious adverse reactions (e.g., neurotoxicity, QT prolongation).	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and reduce tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor closely for renal function, for QT prolongation with ECG, and for other side effects.
Maintenance doses of corticosteroids	May decrease tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of rejection [see section 4.4].	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and increase tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor graft function closely.
High dose prednisolone or methylprednisolone	May have impact on tacrolimus blood levels (increase or decrease) when administered for the treatment of acute rejection.	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and adjust tacrolimus dose if needed.
Direct-acting antiviral (DAA) therapy	May have impact on the pharmacokinetics of tacrolimus by changes in liver function during DAA therapy, related to clearance of HCV virus. A decrease in tacrolimus blood levels may occur. However, the CYP3A4 inhibiting potential of some DAAs may counteract that effect or lead to increased tacrolimus blood levels.	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and adjust tacrolimus dose if needed to ensure continued efficacy and safety.

As tacrolimus treatment may be associated with hyperkalaemia, or may increase pre-existing hyperkalaemia, high potassium intake, or potassium-sparing diuretics (e.g. amiloride, triamterene, or spironolactone) should be avoided (see section 4.4). Care should be taken when tacrolimus is co-administered with other agents that increase serum potassium, such as trimethoprim and cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), as trimethoprim is known to act as a potassium-sparing diuretic like amiloride. Close monitoring of serum potassium is recommended.

[...]

Other interactions which have led to clinically detrimental effects

~~Concurrent use of tacrolimus with medicinal products known to have nephrotoxic or neurotoxic effects may increase these effects (e.g., aminoglycosides, gyrase inhibitors, vancomycin, sulfamethoxazole + trimethoprim, NSAIDs, ganciclovir or aciclovir).~~

~~Enhanced nephrotoxicity has been observed following the administration of amphotericin B and ibuprofen in conjunction with tacrolimus.~~

~~As tacrolimus treatment may be associated with hyperkalaemia, or may increase pre-existing hyperkalaemia, high potassium intake, or potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride, triamterene, or spironolactone) should be avoided (see section 4.4).~~

[...]

[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

Infections and infestations

[...]

Cases of **CMV infection**, BK virus associated nephropathy, as well as cases of JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Prograf.

[...]

Blood and lymphatic system disorders

[...]

not known: pure red cell aplasia, agranulocytosis, haemolytic anaemia, **febrile neutropenia**

[...]

Nervous system disorders

[...]

not known: **posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)**

[...]

General disorders and administration site conditions

[...]

~~not known: febrile neutropenia~~

[...]

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

[...]

In healthy subjects, Prograf 0.5 mg, Prograf 1 mg and Prograf 5 mg **hard** Capsules, **hard** have been shown to be bioequivalent, when administered as equivalent dose.

[...]

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements:

Based on immunosuppressive effects of tacrolimus, inhalation or direct contact with skin or mucous membranes by the formulations for injection, powder or granule contained in tacrolimus products should be avoided during preparation. If such contact occurs, wash the skin and flush the affected eye or eyes.

[...]

להלן העדכונים בעלון לצרכן (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן בצהוב משמעותו החמרה):

[...]

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

דווח לרופא באופן מיידי אם במהלך הטיפול אתה סובל מ:

עיינת בראייה כגון ראייה מטושטשת, שינויים בראייה של צבעים, קושי לראות פרטים או אם שדה הראייה שלך נהיה מוגבל.

אמצעי זהירות לטיפול:

במהלך הכנה, יש להימנע ממגע ישיר עם כל חלק בגופך כגון העור או העיניים, או משאיפה של תמיסה ההורקה, אבקה או גרגירים הכלולים בתכשירי טקרולימוס. אם מתרחש מגע כזה, שטפו את העור והעיניים.

תגובות בין תרופתיות

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

● אין ליטול פרוגרף יחד עם ציקלוספורין.

בכל ביקור של רופא שאינו מומחה ההשתלות שלך, ספר לרופא שאתה נוטל טקרולימוס. ייתכן והרופא יצטרך להתייעץ עם מומחה ההשתלות שלך אם עליך להשתמש בתרופה אחרת שעלולה להעלות או להפחית את רמת הטקרולימוס בדם.

רמת הפרוגרף בדם עלולה להיות מושפעת מתרופות אחרות שאתה נוטל, ורמות של תרופות אחרות בדם עלולות להיות מושפעות מפרוגרף. דבר זה עלול לחייב הפסקה, עלייה או ירידה במינון של פרוגרף. חלק מהמטופלים חוו עלייה ברמות הטקרולימוס בדם בזמן נטילת תרופות אחרות. עלייה ברמות הטקרולימוס בדם עלולה להוביל לתופעות לוואי חמורות, כגון בעיות בכליות, בעיות במערכת העצבים והפרעות בקצב הלב (ראה סעיף 4).

השפעה על רמות פרוגרף בדם עשויה להתרחש זמן קצר מאוד לאחר התחלת השימוש בתרופה אחרת, לכן ייתכן שיהיה צורך במעקב תכוף אחר רמת פרוגרף בדם במהלך הימים הראשונים של תחילת תרופה אחרת ולעתים קרובות בזמן שהטיפול בתרופה האחרת נמשך. קיימות תרופות אחרות אשר עלולות לגרום לירידה ברמות הטקרולימוס בדם, דבר העלול להגביר את הסיכון לדחיית האיבר המשתל. במיוחד, עליך לספר לרופא שלך אם אתה לוקח או לקחת לאחרונה תרופות עם חומרים פעילים כגון:

● תרופות נגד פטריות ואנטיביוטיקות, במיוחד אנטיביוטיקות מקבוצת המקרוליידים, המשמשות לטיפול בזהומים כגון קטקונזול, פלוקונאזול, איטראקונזול, פוסאקונזול, ווריקונזול, קלוטרימזול, איסאקובונאזול, **מיקונזול**, **טליתרומיצין**, אריתרומיצין, קלריתרומיצין, ג'וסמיצין, **אזיתרומיצין**, ריפאפיצין, **ריפאבוטין**, **איונאויד**, **פלוקוקסצילין**.

● לטרמבויר, המשמש למניעת מחלה הנגרמת על-ידי נגיף CMV (ציטומגלו-וירוס אנושי, human cytomegalovirus).

● מעכבי פרוטאז HIV (כגון ריטונאביר, נלפינאביר וסאקווינאביר), התרופה המגבירה קוביסטטט וטבליות משולבות, או מעכבי רוורס טרנסקריפטאז שאינם נוקלזאזידים

● **אפאבירנז**, **אטראבירין**, **ביראפין**, המשמשים לטיפול בזהום HIV (נגיף הכשל החיסוני האנושי).

● מעכבי פרוטאז HCV (כגון טלפרביר, בוצפרביר, השילוב אומביטאסביר/פאריתאפרביר/ריטונאביר עם או ללא דאסאבוויר, **אלבסביר/גרוספרביר/גלקפרביר/פיברנטסביר**), המשמשים לטיפול בזהום דלקת כבד C (הפטיטיס C).

● נילוטניב ואימאטיניב, **אדלאליסב**, **סרטיניב**, **קרוזטניב**, **אפלוטמיד**, **אנולוטמיד** או **מיטוטא** (המשמשים לטיפול בסוגי סרטן מסוימים).

● חומצה מיקופנולית (mycophenolic acid) המשמשת לדיכוי מערכת החיסון על מנת למנוע דחיית שתל.

● תרופות לטיפול בכיב קיבה ולהחזר ושטי (reflux acid) (כגון אומפרזול, לנסופרזול או סימטידין).

● תרופות לטיפול בבחילות ובהקאות (כגון מתוקלופראמיד).

● נוגדי חומצה המכילים מגנזיום-אלומיניום-הידרוקסיד המשמשים לטיפול בצרבת.

● טיפולים הורמונליים המכילים אתנילאסטראדיול (כגון גלולות למניעת היריון) או דאנאזול.

● תרופות לטיפול ביתר לחץ דם או בבעיות לב כגון ניפדיפין, ניקרדיפין, דילטיאזם ווראפמיל.

● תרופות אנטי-אריטמיות (אמידארון) המשמשות לטיפול בהפרעות בקצב הלב (אריטמיה).

● תרופות הנקראות סטטינים המשמשות לטיפול ברמות גבוהות של כולסטרול וטריגליצרידים.

● התרופות נוגדות הפרוסים (אנטי אפילפסיות) **הארבאמזין**, פניטואין או פנוברביל.

● מטמיזול, המשמשת לטיפול בחום ובכאבים.

[...]

ספר לרופא שלך אם אתה מקבל טיפול בהפטיטיס C, הטיפול התרופתי בהפטיטיס C עשוי לשנות את תפקודי הכבד שלך ועלול להשפיע על רמות הטקרולימוס בדם. רמות הטקרולימוס בדם עשויות לרדת או לעלות בהתאם לתרופות שגרשמו לטיפול עבור הפטיטיס C. ייתכן שהרופא שלך יצטרך לעקוב מקרוב אחר רמות הטקרולימוס בדם ולבצע התאמות נחוצות של מינון פרוגרף לאחר התחלת הטיפול בהפטיטיס C.

ספר לרופא אם אתה לוקח או צריך לקחת איבופרופן, אמפוטריצין B, אנטיביוטיקות (קוטרמקסול, ונקמיצין, אנטיביוטיקות מסוג אמינוגליקוזידים כמו גנטמיצין), או תרופות נגד נגיפים (כגון אציקלוביר, **נציקלוביר**, **סידופביר** ו**פוסקרבט**). תרופות אלה עלולות להחמיר בעיות בכליות או במערכת העצבים כאשר הן נלקחות יחד עם פרוגרף.

בנוסף, ספר לרופא שלך אם אתה לוקח תוספי אשלגן או משתנים משמרי אשלגן (כגון אמילוריד, טריאמטרין, או ספירונולקטון), או את האנטיביוטיקות טרימטופריים או קוטרמוקסזול שעלולות להעלות את רמות האשלגן בדם. משככי כאבים פסיכיים (מסוג נוגדי דלקת לא סטרואידים (NSAIDs) כגון איבופרופן), המשמשים לטיפול בחום, דלקת וכאב, נוגדי קרישה, או תרופות לטיפול בסוכרת הניתנות דרך הפה, בזמן שאתה נוטל פרוגרף. אם אתה צריך לקבל חיסונים כלשהם, ידע את הרופא שלך מראש.

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

פרוגרף מפחיתה את מנגנון ההגנה של גופך על מנת למנוע את החיית האיבר המושתל. כתוצאה מכך, גופך לא יוכל להילחם בזיהומים כמו במצבו הרגיל. לכן, כאשר אתה נוטל פרוגרף, אתה עלול לחלות יותר מהרגיל במחלות זיהומיות, כגון זיהומים של העור, הפה, הקיבה, המעינים, הריאות ודרכי השתן. (מערכת חיסון). אשר פוגע ביכולת הגוף להילחם בזיהומים. לכן ייתכן שאתה נוטל יותר לפתח זיהומים בזמן שאתה נוטל פרוגרף. זיהומים מסוימים עלולים להיות חמורים או קטלניים ועשויים לכלול זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים, וירוסים, פטריות, טפילים או זיהומים אחרים. יש לספר לרופא מיד אם אתה מזהה סימנים המעידים על זיהום הכוללים:

- חום, שיעול, כאב גרון, חולשה או תחושה כללית לא טובה.
- אובדן זיכרון, קושי בחשיבה, קושי בהליכה או אובדן ראייה - אלה עשויים לנבוע מזיהום מוחי מאד נדיר, שעלול להיות קטלני (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy או PML).

מנה לרופא באופן מיידי אם יש לך או אם אתה חושד שיש לך אחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות:

- זיהומים אופורטוניסטיים (זיהום חיידקי, פטרייתי, נגיפי או טפילי): שלשול ממושך, חום וכאב גרון.
- נידולים שפירים וממאירים דווחו בעקבות טיפול כתוצאה מדיכוי מערכת החיסון.
- ארגננט (פורפורה) של קרישה חסרת טסיות (thrombotic thrombocytopenic purpura [TTP]): מצב המאופיין בחום, חבורות תת-עוריות שעשויות להופיע כנקודות אדומות קטנות, עם או ללא עייפות קיצונית בלתי מוסברת, בלבול, הצהבה של העור או העיניים (צהבת), עם תסמינים של אי-ספיקת כליות חריפה (מיעוט או עצירת שתן).
- דווחו מקרים של אפליזה של תאי הדם האדומים (pure red cell aplasia, ירידה חמורה מאוד בספירת תאי הדם האדומים), אנמיה המוליטית (ירידה במספר תאי הדם האדומים בעקבות הרס חריג המלווה בעייפות) וחום נייטרופני (ירידה בתאי הדם הלבנים מהסוג אשר נלחם בזיהום, מלווה בחום). לא ידוע בדיוק באיזו תדירות תופעות לוואי אלה מופיעות. ייתכן ולא תחושה כלל בתסמינים, או תלעות בחומרת מצבך ייתכן ותחושה ב: עייפות, אדישות, חיוורון חריג של העור, קוצר נשימה, סחרחורת, כאב ראש, כאב בחזה ותחושת קור בידיים ובכפות הרגליים.
- מקרים של אגרנולוציטוזיס (ירידה חמורה במספר תאי הדם הלבנים המלווה בכיבים בפה, חום וזיהומים). ייתכן ולא יהיו לך תסמינים כלל או שתחושה בחום פתאומי, צמרמורות וכאב גרון.
- תגובות אלרגיות ואנפילקטיות עם התסמינים הבאים: פריחה פתאומית מגדלת (סרפדת), נפיחות של הידיים, כפות הרגליים, הקרסול, הפנים, השפתיים, הפה או הגרון (שעלולה לגרום לקשיי בליעה או נשימה) ואתה עשוי להרגיש על סף עילפון.
- תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפכה (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES): כאב ראש, שינוי במצב הנפש, פרנסיים והפרעות ראייה.
- הרענות בקצב הלב מסוג Torsades de Pointes: שינויים בתדירות קצב הלב שעשויים להופיע עם או ללא תסמינים כגון כאב בחזה (תעוקת חזה), עילפון, ורטיגו או בחילה, פלפיטציות (תחושה של דפיקות לב) וקושי בנשימה.
- התנקבות במערכת העיכול: כאב בטן חזק המלווה או שאינו מלווה בתסמינים נוספים, כגון צמרמורות, חום, בחילה או הקאה.
- תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (Stevens-Johnson syndrome): כאבים לא מוסברים נרחבים בעור, נפיחות בפנים, חולי קשה עם שלפוחיות בעור, בפה, בעיניים ובאברי המין, סרפדת, נפיחות בלשון, התפשטות של פריחה אדומה או סגולה בעור, נשירה של העור.
- תסמונת Toxic epidermal necrolysis: כרסום (ארוזיה) ושלפוחיות בעור או ברקמות ריריות, עור אדום ונפוח שעלול להינתק בחלקים גדולים של הגוף.
- תסמונת המוליטית אוראמית (Haemolytic uraemic syndrome), מצב המאופיין בתסמינים הבאים: מיעוט או עצירת שתן (אי-ספיקת כליות חריפה), עייפות קיצונית, הצהבה של העור או העיניים (צהבת), חבורות חריגות או דימום וסימנים של זיהום.
- תפקוד לקוי של האיבר המושתל שלך.

תופעות לוואי חמורות שכוחות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים):

- נקב במערכת העיכול: מתבטא בכאבי בטן עזים העלולים להיות מלווים או לא מלווים בתופעות נוספות כגון צמרמורת, חום, בחילה או הקאה.
- ליקויים בתפקוד האיבר המושתל.
- טשטוש ראייה.

תופעות לוואי חמורות לא שכוחות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים):

- תסמונת המוליטית אוראמית (Haemolytic uraemic syndrome) מתבטאת בתופעות הבאות: מיעוט או אי-מתן שתן (אי-ספיקת כליות חריפה), עייפות קיצונית, הצהבה של העור או העיניים (צהבת) וחבורות חריגות או דימום וסימנים של זיהום.

תופעות לוואי חמורות נדירות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 1,000 אנשים):

- ארגננט (פורפורה) של קרישה חסרת טסיות (thrombotic thrombocytopenic purpura [TTP]) זהו מצב המתבטא בחום, חבורות תת-עוריות העשויות להופיע כנקודות אדומות קטנות, עם או בלי עייפות קיצונית בלתי מוסברת, בלבול, הצהבה של העור או העיניים (צהבת), עם תסמינים של אי-ספיקת כליתית חריפה (מיעוט או אי-מתן שתן).

- תסמונת טוקסיק אפידרמל נקרוליזיס (Toxic epidermal necrolysis): כרסום (ארוזיה) ושלפוחיות בעור או ברקמות ריריות, עור אדום ונפוח העלול להינתק מחלקים גדולים של הגוף.

- עיוורון.

תופעות לוואי חמורות נדירות מאוד (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10,000 אנשים):

- תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (Stevens-Johnson syndrome): כאבים לא מוסברים נרחבים בעור, נפיחות בפנים, מחלה חמורה עם שלפוחיות בעור, בפה, בעיניים ובאברי המין, סרפדת, נפיחות בלשון, התפשטות של פריחה אדומה או סגולה בעור, השלת עור.

- הרענות בקצב הלב מסוג Torsades de Pointes: שינויים בתדירות קצב הלב העלולים להיות מלווים או לא מלווים בתופעות כגון כאבים בחזה (תעוקת חזה), עילפון, ורטיגו או בחילה, פלפיטציות (תחושה של דפיקות לב) וקושי בנשימה.

תופעות לוואי חמורות ששכיחותן אינה ידועה (תופעות שיש צהבה לא ניתן להעריך את שכיחותן על פי המידע הקיים):

- זיהומים אופורטוניסטיים (זיהום חיידקי, פטרייתי, נגיפי או טפילי): שלשול ממושך, חום וכאב גרון.
- נידולים שפירים וממאירים דווחו בעקבות טיפול כתוצאה מדיכוי מערכת החיסון.
- דווחו מקרים של אפליזה של תאי הדם האדומים (pure red cell aplasia, ירידה חמורה מאוד בספירת תאי הדם האדומים), אנמיה המוליטית (ירידה במספר תאי הדם האדומים בעקבות הרס חריג המלווה בעייפות) וחום נייטרופני (ירידה בתאי הדם הלבנים מהסוג אשר נלחם בזיהום, מלווה בחום). לא ידוע בדיוק באיזו תדירות תופעות לוואי אלה מופיעות. ייתכן ולא תחושה כלל בתסמינים, או תלעות בחומרת מצבך ייתכן ותחושה ב: עייפות, אדישות, חיוורון חריג של העור, קוצר נשימה, סחרחורת, כאב ראש, כאב בחזה ותחושת קור בידיים ובכפות הרגליים.
- מקרים של אגרנולוציטוזיס (ירידה חמורה במספר תאי הדם הלבנים המלווה בכיבים בפה, חום וזיהומים). ייתכן ולא יהיו לך תסמינים כלל או שתחושה בחום פתאומי, צמרמורות וכאב גרון.
- תגובות אלרגיות ואנפילקטיות עם התסמינים הבאים: פריחה פתאומית מגדלת (סרפדת), נפיחות של הידיים, כפות הרגליים, הקרסול, הפנים, השפתיים, הפה או הגרון (שעלולה לגרום לקשיי בליעה או נשימה) ואתה עשוי להרגיש על סף עילפון.

- תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה (PRES) (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome): כאב ראש, בלבול, שינויים במצבי הרוח, פרטוסים והפרעות ראייה. אלה יכולים להיות סימנים של תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה, אשר דווחו במספר מטופלים אשר טופלו בטקורולימוס.
- נזירופתיה אופטית (פגיעה בעצב הראייה): בעיות בראיה כגון ראייה מטושטשת, שינויים בראיית הצבע, קושי לראות פרטים או הגבלה של שדה הראייה שלך.

תופעות הלוואי המפורטות להלן עלולות להתרחש לאחר קבלת פרוגרף **עלולות להיות חמורות:**

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):

- עלייה ברמת הסוכר בדם, סוכרת, עלייה ברמת האשלגן בדם
- קשיי שינה
- רעד, כאב ראש
- עלייה בלחץ הדם

● תוצאות לא תקינות בבדיקות של תפקוד כבד:

- שלשול, בחילה
- בעיות בכליה

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 מטופלים):

- **ורידה בספירת כדוריות דם (טסיות, כדוריות דם אדומות או לבנות), עלייה בספירת כדוריות דם לבנות, שינויים בספירת כדוריות דם אדומות (הנראים בבדיקות דם)**
- **שינויים בראייה**, רגישות מוגברת לאור, בעיות בעיניים
- **טינטון** (צלצולים באוזניים)

[...]

תופעות לוואי נדירות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 1,000 מטופלים):

- דימומים קלים בעור כתוצאה מקרישי דם
- נזקקות מוגברת של השרירים
- **עיוורון**

[...]

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את השכיחות מהמידע הקיים):

- **הריגה בעצב הראייה (נזירופתיה אופטית)**

[...]

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות www.health.gov.il לצורך העלאתם לאתר וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום אסטלס פארמה אינטרנשונל בי.וי., ראש העין, מספר טלפון: 03-7501166.

בברכה

גל פרידמן
רוקח ממונה