

03.2022

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

**ADVAGRAF 0.5mg capsules**  
**ADVAGRAF 1mg capsules**  
**ADVAGRAF 3mg capsules**  
**ADVAGRAF 5mg capsules**

חומר פעיל:

Tacrolimus 0.5mg  
Tacrolimus 1mg  
Tacrolimus 3mg  
Tacrolimus 5mg

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

[...]

#### 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 suprathereapeutic 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 Advagraf 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. Prevention and management should be in accordance with appropriate clinical guidance.

[...]

## Excipients

As Advagraf capsules contain lactose, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

The printing ink used to mark Advagraf capsules contains soya lecithin. In patients who are hypersensitive to peanut or soya, the risk and severity of hypersensitivity should be weighed against the benefit of using Advagraf. This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

[...]

## 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.

### CYP3A4 inhibitors potentially leading to increased tacrolimus blood levels

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. Pharmacokinetics studies have indicated that the increase in blood levels 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.~~

~~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, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephénytoin, miconazole, midazolam, nilvadipine, norethindrone, quinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.~~

~~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 active substances 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 prokinetic agents (such as metoclopramide and cisapride), cimetidine and magnesium-aluminium hydroxide.

*CYP3A4 inducers potentially leading to decreased tacrolimus blood levels*

Clinically the following substances have been shown to decrease tacrolimus blood levels: Strong interactions have been observed with rifampicin, phenytoin, 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.
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.

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
<p>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.</p> <p>Strong interactions have also been observed with the macrolide antibiotic erythromycin.</p>	<p>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].</p> <p>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 &gt;5 fold. When ritonavir combinations are co-administered, tacrolimus exposure may increase &gt;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.</p>	<p>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.</p>

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 and 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>

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
<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>
<p>Moderate CYP3A4 inducers: metamizole, phenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirine, nevirapine; weak CYP3A4 inducers: flucloxacillin</p>	<p>May decrease tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of rejection [see section 4.4].</p>	<p>Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and increase tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor graft function closely.</p>
<p>Products known to have high affinity for plasma proteins, e.g., NSAIDs, oral anticoagulants, oral antidiabetics</p>	<p>Tacrolimus is extensively bound to plasma proteins. Possible interactions with other active substances known to have high affinity for plasma proteins should be considered.</p>	<p>Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and adjust tacrolimus dose if needed [see section 4.2].</p>
<p>Prokinetic agents: metoclopramide, cimetidine and magnesium-aluminium-hydroxide</p>	<p>May increase tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of serious adverse reactions (e.g., neurotoxicity, QT prolongation).</p>	<p>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.</p>
<p>Maintenance doses of corticosteroids</p>	<p>May decrease tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of rejection [see section 4.4].</p>	<p>Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and increase tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor graft function closely.</p>

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
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 hepatitis 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 leading 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, cotrimoxazole, 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

[...]

Both generalised and localised infections can occur.

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 Advagraf.

[...]

### 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

[...]

### 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 צהוב משמעותו החמרה):

#### 2. לפני השימוש בתרופה

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

[...]

~~ספר לרופא שלך מייד אם במהלך הטיפול אתה סובל~~

~~מבעיות בראייה כגון טשטוש ראייה, שינויים בראיית צבעים, קושי בהבחנה בפרטים או צמצום שדה הראייה.~~

יש להימנע מנטילת כל תכשיר ממקור צמחי כגון היפריקום - St. John's wort (*Hypericum perforatum*) או כל מוצר אחר ממקור צמחי, מאחר והדבר עלול להשפיע על יעילות הטיפול ועל המנה הנדרשת של אדברגף שאתה צריך לקבל. במקרה של ספק עליך לפנות לרופא שלך לפני נטילת כל מוצר או תרופה ממקור צמחי.

[...]

### אמצעי זהירות לטיפול:

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

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

לא מומלץ לקחת אדבגרף יחד עם ציקלוספורין (תרופה נוספת המיועדת למניעת דחיית איבר מושתל).

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

רמות אדבגרף בדם עלולות להיות מושפעות מתרופות אחרות שהינך נוטל, ואדבגרף עלולה להשפיע על הרמות בדם של תרופות אחרות שהינך נוטל, דבר העלול להביא להפסקה, עלייה או ירידה במינון של אדבגרף. 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 אדבגרף בדם עשויה להתרחש זמן קצר מאוד לאחר התחלת השימוש בתרופה אחרת, לכן ייתכן שיהיה צורך במעקב תכוף אחר רמת אדבגרף 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 להעלות את הסיכון לדחיית האיבר המושתל.

### עליך ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- תרופות ואנטיביוטיקה לטיפול בזיהומים פטרייתיים כמו קטוקונזול, פלוקונזול, איטראקונזול, פוסאקונזול ווריקונזול, קלוטרימזול, איסאבוקונזול ומיקונזול.
- אנטיביוטיקה, במיוחד ממשפחת המקרולידים לטיפול בזיהומים, כמו טליתרומיצין, אריתרומיצין, קלריתרומיצין, ג'וזמיצין, אזיתרומיצין, ריפמיצין, ריפבוטין, איזוניאזיד ופלוקוקסצילין.
- לטרמוביר, משמשת למניעת תחלואה הנגרמת על ידי CMV (ציטומגאלווירוס).
- מעכבי HIV פרוטאז (כמו ריטונביר, נלפינביר, סאקווינביר), התרופה התומכת קוביסיסטאט, טבליות לטיפול משולב, או מעכבי רוורס טרנסקריפטאז שאינם נוקלאוזידים (אפאבירנז, אטראברין, נביראפין) המשמשים לטיפול בזיהום HIV.
- מעכבי HCV פרוטאז (כמו טלאפרביר, בוספרביר, הטיפול המשולב אומביטסביר/פריטפרביר/ריטונביר עם או ללא דאסאבוביר, אלבסביר/גרזופרביר וגלקפרביר/פירנטסביר) המשמשים לטיפול בזיהום הפטיטיס C (דלקת כבד נגיפית מסוג C).
- נילוטיניב ואימטיניב, אידלאליסיב, סרטיניב, קריזוטיניב, אפלוטמיד, אנזלוטמיד או מיטוטאן (המשמשים לטיפול בסוגי סרטן מסוימים).

[...]

- קארבאמזפין, פניטואין או פנוברביטל המשמשות לטיפול באפילפסיה.
- 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 הטקורולימוס בדם. רמות הטקורולימוס בדם עשויות לרדת או לעלות בהתאם לתרופות שנרשמו לטיפול עבור הפטיטיס C. ייתכן שהרופא שלך יצטרך לעקוב מקרוב אחר רמות הטקורולימוס בדם ולבצע התאמות נחוצות של מינון אדבגרף לאחר התחלת הטיפול בהפטיטיס C.

יש לעדכן את הרופא אם אתה לוקח או צריך לקחת איבופרופן (לטיפול בחום, בדלקת ובכאבים) אנטיביוטיקות (קוטרימוקסזול, ונקומיצין, אנטיביוטיקות מסוג אמינוגליקוזידים כמו גנטמיצין), אמפוטריצין B (לטיפול בזיהומים פטריתיים) או תרופות נגד נגיפים (לטיפול בזיהומים נגיפיים, כמו אציקלוביר, גנציקלוביר, סידופוביר ופוסקרנט), מכיוון שהן עלולות להחמיר בעיות בכליות או במערכת העצבים כאשר הן ניטלות יחד עם אדבגרף.

הרופא צריך לדעת גם אם אתה נוטל יחד עם אדבגרף תוספי אשלגן או משתנים מסוימים לטיפול באי ספיקת לב, יתר לחץ דם ומחלות כליה (כמו אמילוריד, טריאמטרן או ספירונולקטון), או את האנטיביוטיקות טרימתופרים או קוטרימוקסזול העלולות להגביר את רמות האשלגן בדם, תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs, כמו איבופרופן) המשמשות לטיפול בחום, דלקת וכאבים, [...].

מידע חשוב על חלק ממרכיבי התרופה :

התכשיר מכיל לקטוז, נתרן וסויה (לציטין).

אדבגרף מכילה לקטוז. יש לעדכן את הרופא אם ידוע לך שאתה סובל מאי-סבילות לסוגים מסוימים של סוכר.

תרופה זו מכילה פחות מ-1 מילימול נתרן (23 מ"ג) לכמוסה ולכן מוגדרת כ"ללא נתרן".

#### 4. תופעות לוואי:

זיהומים מסוימים עלולים להיות חמורים או קטלניים ועשויים לכלול זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים, יורוסים, 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).

דווחו גם מקרים של אפלזיה של כדוריות דם אדומות (ירידה חמורה בספירת כדוריות הדם האדומות); אגרנולוציטוזיס (ירידה חמורה בספירת כדוריות הדם הלבנות), אנמיה המוליטית (ירידה בספירת כדוריות הדם האדומות עקב התפרקותן) וחום נייטרופני (Febrile neutropenia, ירידה בספירת כדוריות הדם הלבנות הנלחמות בזיהומים בליווי חום גבוה). לא ידוע בדיוק מהי תדירות הופעת תופעות לוואי אלו.

תופעות לוואי חמורות עלולות להתרחש, כולל תגובות אלרגיות ואנפילקטיות. גידולים שפירים וממאירים דווחו לאחר נטילת אדבגרף.

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

**תופעות לוואי חמורות שכיחות (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 שכיחות (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):**

- ארגמנת (פורפורה) של קרישה וחסר 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 ספיקה כלייתית 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.

- הפרעות 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 שלא ניתן להעריך את שכיחותן על פי המידע הקיים):**

- זיהומים אופורטוניסטיים (זיהום חיידקי, פטרייתי, נגיפי או טפילי): שלשול ממושך, חום וכאב גרון.

- דווחו מקרים של גידולים שפירים וממאירים כתוצאה מדיכוי מערכת החיסון.

- דווחו מקרים של אפלזיה של תאי דם אדומים (pure red cell aplasia, ירידה חמורה מאוד בספירת תאי הדם האדומים), אנמיה המוליטית (ירידה במספר תאי הדם האדומים בעקבות הרס חריג המלווה בעייפות) וחום נויטרופני (ירידה בתאי הדם הלבנים מהסוג אשר נלחם בזיהום, מלווה בחום) לא ידוע בדיוק באיזו תדירות תופעות לוואי אלה מופיעות. ייתכן ולא תחוש כלל בתסמינים, או כתלות בחומרת מצבך ייתכן ותחוש ב: עייפות, אדישות, חיוורון חריג של העור, קוצר נשימה, סחרחורת, כאב ראש, כאב בחזה ותחושת קור בידיים ובכפות הרגליים.

- מקרים של אגרנולוציטוזיס (agranulocytosis) (ירידה חמורה במספר תאי הדם הלבנים המלווה בכיבים בפה, חום וזיהומים). ייתכן ולא יהיו לך תסמינים כלל או שתחוש בחום פתאומי, צמרמורת וכאב גרון.

- תגובות אלרגיות ואנפילקטיות המתבטאות בתסמינים הבאים: פריחה פתאומית מגרדת (סרפדת), נפיחות בידיים, בכפות הרגליים, בקרסוליים, בפנים, בשפתיים, בפה או בגרון (העלולה לגרום לקשיי בליעה או נשימה) ואתה עלול להרגיש על סף עילפון.

- תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) (PRES): מתבטאת בכאבי ראש, בילבול, שינויים במצבי הרוח, פרכוסים והפרעות ראייה. אלה יכולים להיות סימנים של תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה, אשר דווחו במספר מטופלים אשר טופלו בטקרולימוס.

- 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 כמו כן להתרחש לאחר קבלת אדבגרף ועלולות להיות חמורות:

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

[...]

- קוצר נשימה, הפרעות ברקמות מערכת הנשימה-בריאות שינויים ברקמת הריאה, הצטברות נוזלים מסביב לריאה, דלקת של הלוע, שיעול, תסמינים דמויי שפעת.
- דלקות או כיבים הגורמים לכאבי בטן או לשלשול, דימומים בקיבה, דלקות או כיבים בפה, הצטברות נוזלים בבטן, הקאות, כאבי בטן, קשיי עיכול, עצירות, גזים, נפיחות, צואה רכה, בעיות בקיבה.

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

[...]

- ירידה בחלבון או בסוכר בדם, עלייה בפוספט בדם.
- עיירות בעדשת העין.
- חוסר יכולת להטיל שתן, כאבי וסת ודימום וסת לא תקין.
- קריסת מערכות, מחלה דמוית שפעת, עלייה ברגישות לחום ולקור, הרגשת לחץ בחזה, עלייה ברמות האנזים לקטט דהידרוגנאז בדם, מתח או הרגשה לא רגילה, ירידה במשקל.

[...]

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

[...]

• ~~עיזרון~~, חירשות.

[...]

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

• ~~בעיות בעצב הראייה (נירופתיה אופטית):~~

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות [www.health.gov.il](http://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