

11.2022

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 צהוב משמעותו החמרה):

[...]

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

##### *P-glycoprotein*

Caution should be observed when co-administering tacrolimus with drugs that inhibit P-glycoprotein, as an increase in tacrolimus levels may occur. Tacrolimus whole blood levels and the clinical condition of the patient should be monitored closely. An adjustment of the tacrolimus dose may be required (see section 4.5).

[...]

##### Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

Patients treated with tacrolimus have been reported to develop posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). If patients taking tacrolimus present with symptoms indicating PRES such as headache, altered mental status, seizures, and visual disturbances, a radiological procedure (e.g. MRI) should be performed. If PRES is diagnosed, adequate blood pressure and seizure control and immediate discontinuation of systemic tacrolimus is advised. Most patients completely recover after appropriate measures are taken.

[...]

##### Thrombotic microangiopathy (TMA) (including haemolytic uraemic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP))

The diagnosis of TMA, including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and haemolytic uraemic syndrome (HUS), sometimes leading to renal failure or a fatal outcome, should be considered in patients presenting with haemolytic anaemia, thrombocytopenia, fatigue, fluctuating neurological manifestation, renal impairment, and fever. If TMA is diagnosed, prompt treatment is required, and discontinuation of tacrolimus should be considered at the discretion of the treating physician.

The concomitant administration of tacrolimus with a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor (e.g. sirolimus, everolimus) may increase the risk of thrombotic microangiopathy (including haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura).

[...]

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

Medicinal products which have effects on tacrolimus

Drug/Substance Class or Name	Drug interaction effect	Recommendations concerning co-administration
Caspofungin	May decrease tacrolimus whole blood trough concentrations and increase the risk of rejection. Mechanism of interaction has not been confirmed	Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and increase tacrolimus dose if needed [see section 4.2]. Monitor graft function closely.
Cannabidiol (P-gp inhibitor)	There have been reports of increased tacrolimus blood levels during concomitant use of tacrolimus with cannabidiol. This may be due to inhibition of intestinal P-glycoprotein, leading to increased bioavailability of tacrolimus.	Tacrolimus and cannabidiol should be co-administered with caution, closely monitoring for side effects. Monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and adjust the tacrolimus dose if needed [see sections 4.2 and 4.4].

Concomitant administration of tacrolimus with a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor (e.g. sirolimus, everolimus) may increase the risk of thrombotic microangiopathy (including haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura) (see section 4.4).

[...]

#### 4.8 Undesirable effects

[...]

##### Blood and lymphatic system disorders

[...]

uncommon: coagulopathies, coagulation and bleeding analyses abnormal, pancytopenia, neutropenia, thrombotic microangiopathy

rare: thrombotic thrombocytopenic purpura, hypoprothrombinaemia, thrombotic microangiopathy

[...]

##### Investigations

very common: liver function tests abnormal blood alkaline phosphatase increased, weight increased

[...]

## 5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

### Metabolism and biotransformation

Tacrolimus is widely metabolised in the liver, primarily by the cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) and the cytochrome P450-3A5 (CYP3A5).

[...]

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

[...]

### 2. לפני השימוש בתרופה

[...]

לפני הטיפול בפרוגרף ספר לרופא:

[...]

• אם יש לך או נגרם לך נזק לכלי הדם הקטנים ביותר, המכונה מיקרואנגיופטיה טרומבוטית (thrombotic microangiopathy) // ארגמנת (פרפוריה) של קרישה וחסר טסיות (thrombotic thrombocytopenic purpura) // תסמונת אורמיה המוליטית (Haemolytic uraemic syndrome). עדכן את הרופא אם אתה מפתח חום, חבורות מתחת לעור (עשויות להופיע כנקודות אדומות), עייפות בלתי מוסברת, בלבול, הצהבה של העור או העיניים, תפוקת שתן מופחתת, אובדן ראייה ופרוסים (ראה סעיף 4 - תופעות לוואי). כאשר טקרולימוס נלקח יחד עם סירולימוס או אברולימוס, הסיכון לפתח תסמינים אלו עלול לעלות.

[...]

### תגובות בין תרופתיות

\* תרופות נגד פטריות ואנטיביוטיקות, במיוחד אנטיביוטיקות מקבוצת המקרוליידים, המשמשות לטיפול בזיהומים כגון קטוקונזול, פלוקונאזול, איטראקונזול, פוסאקונזול, ווריקונזול, קלוטרימזול, איסאבוקונאזול, מיקונזול, קספופונגין, טליתרומיצין, אריתרומיצין, קלריתרומיצין, ג'וסמיצין, אזיתרומיצין, ריפאפיצין, ריפאבוטין, איזוניאזיד ופלוקלוקסצילין.

\* קנאבידיול (השימושים כוללים בין היתר טיפול בפרוסים)

[...]

ספר לרופא אם אתה נוטל סירולימוס או אברולימוס. כאשר טקרולימוס נלקח יחד עם סירולימוס או אברולימוס, הסיכון לפתח מיקרואנגיופטיה טרומבוטית (thrombotic microangiopathy) // ארגמנת (פרפוריה) של קרישה וחסר טסיות (thrombotic thrombocytopenic purpura) ותסמונת אורמיה המוליטית (Haemolytic uraemic syndrome), עלול לעלות (ראה סעיף 4 - תופעות לוואי).

[...]

### 4. תופעות לוואי

[...]

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

- מיקרואנגיופטיה טרומבוטית (פגיעה בכלי הדם הקטנים ביותר), כולל תסמונת אורמיה המוליטית (Haemolytic uraemic syndrome), מצב המתבטא - תסמונת המוליטית אוראמית (Haemolytic uraemic syndrome) - מתבטא 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** ) : **תז-מצב** של נזק לכלי הדם הקטנים ביותר **מתבטא** 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), **אבדן ראייה ופרכוסים**.

[...]

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