

11.2022

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

[...]

##### *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).

[...]

##### 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).

[...]

#### 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, pancytopenia, neutropenia, coagulation and bleeding analyses, abnormal, thrombotic microangiopathy

rare: thrombotic thrombocytopenic purpura, hypoprothrombinaemia thrombotic microangiopathy

[...]

## 5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

### Metabolism

Tacrolimus is widely metabolised in the liver, primarily by the cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) and the cytochrome P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus is also considerably metabolised in the intestinal wall. There are several metabolites identified. Only one of these has been shown *in vitro* to have immunosuppressive activity similar to that of tacrolimus. The other metabolites have only weak or no immunosuppressive activity. In systemic circulation only one of the inactive metabolites is present at low concentrations. Therefore, metabolites do not contribute to the pharmacological activity of tacrolimus.

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

## 2. לפני השימוש בתרופה

[...]

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

[...]

: עליך לעדכן את הרופא או את הרוקח במקרים הבאים

- אם אתה נוטל תרופה מהרשימה המופיעה בסעיף הבא ("אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות...").
- אם אתה סובל או סבלת בעבר מבעיות בכבד.
- אם אתה סובל משלשול במשך יותר מיום אחד.
- אם אתה סובל מכאבי בטן חמורים, בין שהם מלווים בתסמינים כמו צמרמורת, חום, בחילות או הקאות ובין שלא.
- אם יש שינוי בפעילות החשמלית של הלב שלך בשם "הארכת QT".
- אם יש לך או נגרם לך נזק לכלי הדם הקטנים ביותר, המכונה מיקרואנגיופטיה טרומבוטית (thrombotic microangiopathy) / ארגמנת (פורפורה) של קרישה וחסר טסיות (thrombotic thrombocytopenic purpura) / תסמונת אורמיה המוליטית (Haemolytic uraemic syndrome). עדכן את הרופא אם אתה מפתח חום, חבורות מתחת לעור (שעשויות להופיע כנקודות אדומות), עייפות בלתי מוסברת, בלבול, הצהבה של העור או העיניים, תפוקת שתן מופחתת, אובדן ראייה ופרכוסים (ראה סעיף 4). כאשר טקרולימוס נלקח יחד עם סירולימוס או אברולימוס, הסיכון לפתח תסמינים אלו עלול לעלות.

[...]

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

[...]

- תרופות ואנטיביוטיקה לטיפול בזיהומים פטרייתיים כמו קטוקונזול, פלוקונזול, איטראקונזול, פוסאקונזול ווריקונזול, קלוטרימיזול, איסאבוקונזול, מיקונזול וקספופונגין.

[...]

- קנאבידיול (השימושים כוללים בין היתר טיפול בפרכוסים).

[...]

יש לעדכן את הרופא שלך אם אתה נוטל סירולימוס או אברולימוס. כאשר טקרולימוס נלקח יחד עם סירולימוס או אברולימוס, הסיכון לפתח מיקרואנגיופטיה טרומבוטית (thrombotic microangiopathy), ארגמנת (פורפורה) של קרישה וחסר טסיות (thrombotic thrombocytopenic purpura), תסמונת אורמיה המוליטית (Haemolytic uraemic syndrome), עלול לעלות (ראה סעיף 4).

[...]

[...]

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)** - **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 של **נזק לכלי הדם הקטנים ביותר ומתבטא** 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 ביו.י., ראש העין, מספר טלפון: 03-7501166.

בברכה,

גל פרידמן  
רוקח ממונה