

05.08.2018

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

ADVAGRAF 0.5 MG -153 07 34071 00
ADVAGRAF 1 MG- 153 08 34073 00
ADVAGRAF 3 MG- 153 09 34074 00
ADVAGRAF 5 MG- 153 10 34075 00

חומר פעיל :

TACROLIMUS AS MONOHYDRATE 0.5 mg
TACROLIMUS AS MONOHYDRATE 1 mg
TACROLIMUS AS MONOHYDRATE 3 mg
TACROLIMUS AS MONOHYDRATE 5 mg

להלן עדכונים/החמרות בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה):

[...]

4.2 Posology and method of administration

[...]

***Elderly patients* Older peoples**

There is no evidence currently available to indicate that dosing should be adjusted in **elderly patients** **older people**.

[...]

Method of administration

Advagraf is a once-a-day oral formulation of tacrolimus. It is recommended that the oral daily dose of Advagraf be administered once daily in the morning. Advagraf prolonged-release hard capsules should be taken immediately following removal from the blister. Patients should be advised not to swallow the desiccant. The capsules **must not be chewed or crushed and** should be swallowed **whole** with fluid (preferably water). Advagraf should generally be administered on an empty stomach or at least 1 hour before or 2 to 3 hours after a meal, to achieve maximal absorption (see section 5.2). A forgotten morning dose should be taken as soon as possible on the same day. A double dose should not be taken on the next morning.

[...]

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Cardiac disorders

Ventricular hypertrophy or hypertrophy of the septum, reported as cardiomyopathies, have been observed in Prograf treated patients on rare occasions and may also occur with Advagraf. Most cases have been reversible, occurring with tacrolimus blood trough concentrations much higher than the recommended maximum levels. Other factors observed to increase the risk of these clinical conditions included pre-existing heart disease, corticosteroid usage, hypertension, renal or hepatic dysfunction, infections, fluid overload, and oedema. Accordingly, high-risk patients receiving substantial immunosuppression should be monitored, using such procedures as echocardiography or ECG pre- and post-transplant (e.g. initially at 3 months and then at 9 - 12 months). If abnormalities develop, dose reduction of Advagraf, or change of treatment to another immunosuppressive agent should be considered. Tacrolimus may prolong the QT interval **but at this time lacks substantial evidence for causing and may cause** *Torsades de Pointes*. Caution should be exercised in patients with risk factors for QT prolongation, including patients with a personal or family history of QT prolongation, congestive heart failure, bradyarrhythmias and electrolyte abnormalities. Caution should also be

exercised in patients diagnosed or suspected to have Congenital Long QT Syndrome or acquired QT prolongation or patients on concomitant medications known to prolong the QT interval, induce electrolyte abnormalities or known to increase tacrolimus exposure (see section 4.5).

[...]

Opportunistic infections

Patients treated with immunosuppressants, including Advagraf are at increased risk for opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal). Among these conditions are 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 that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms.

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.

[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: arthralgia, back pain, muscle spasms, pain in limb extremity
uncommon: joint disorders
rare: mobility decreased

[...]

Description of selected adverse reactions

Pain in extremity has been described in a number of published case reports as part of Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). This typically presents as a bilateral and symmetrical, severe, ascending pain in the lower extremities and may be associated with supra-therapeutic levels of tacrolimus. The syndrome may respond to tacrolimus dose reduction. In some cases, it was necessary to switch to alternative immunosuppression.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

(<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.il>) or by email (adr@MOH.HEALTH.GOV.IL).

[...]

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials, 3 years

[...]

להלן עדכונים/החמרות בעלון לצרכן (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה):

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

אופן השימוש:

- יש ליטול את התרופה פעם ביום, בשעות הבוקר על קיבה ריקה או 2-3 שעות לאחר ארוחה.
- יש להמתין שעה אחת לפחות מלקיחת התרופה עד לארוחה.
- יש לבלוע את התרופה מיד לאחר הוצאתה מאריזתה.
- אין ללעוס או לנסק את הקפסולה.**
- יש ליטול את הקפסולה **בשלמותה** עם כוס מים.
- אין לבלוע את סופח הלחות המצורף לאריזה.

[...]

4. תופעות לוואי:

[...]

תופעות לוואי שכיחות- תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- ירידה בספירת כדוריות דם (טסיות, כדוריות דם אדומות או לבנות) , עלייה בספירת כדוריות דם לבנות, שינויים בספירת כדוריות דם אדומות (הנראים בבדיקות דם).
- ירידה ברמות בדם של מגנזיום, פוספט, אשלגן, סידן או נתרן, העמסת נוזלים, עלייה בחומצת שתן או בשומנים בדם, ירידה בתאבון, עליה בחומציות הדם, שינויים אחרים במלחי הדם (נראים בבדיקות דם)
- תסמינים של חרדה, בלבול וחוסר התמצאות, דכאון, שינויים במצב הרוח , סיוטים, הזיות, הפרעות נפשיות.
- פרוסים, הפרעות במצב ההכרה, עקצוץ ונימול (לפעמים מכאיב) בכפות הידיים ובכפות הרגליים, סחרחורת, פגיעה ביכולת הכתיבה, הפרעות במערכת העצבים.
- ראייה מטושטשת, רגישות מוגברת לאור, הפרעות בראייה.
- טנטון (צלצולים באזניים).
- ירידה בזרימת הדם בכלי הדם של הלב, דפיקות לב מואצות.
- דימום, חסימה חלקית או מלאה של כלי דם, ירידה בלחץ הדם.
- קוצר נשימה, הפרעות ברקמות הנשימה בריאה, הצטברות נוזלים מסביב לריאה, דלקת של הלוע, שיעול, תסמינים דמויי שפעת.
- בעיות בקיבה כמו דלקות או כיבים שגורמים לכאבי בטן או לשלשול, דימום בקיבה, דלקת או כיב בפה, הצטברות נוזלים בבטן, הקאות, כאבי בטן, קשיי עיכול, עצירות, פליטות גזים, נפיחות, צואה רכה.
- פגיעה בדרכי המרה, הצהבה של העור עקב בעיות כבד, נזק לרקמת הכבד ודלקת בכבד.
- גוד, פריחה, נשירת שיער, אקנה, הזעת יתר.
- כאבי מפרקים, גפיים ~~אג~~ גב, **וכפות רגליים**. התכווצויות שרירים.

[...]

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות **"חיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב המפנה לנופס המקוון www.health.gov.il (טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות לדיווח על תופעות לוואי** ~~הטופס המקוון~~ **לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות www.health.gov.il או ע"י כניסה לקישור :** <https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

[...]

6. מידע נוסף:

נוסף על החומר(ים) הפעיל(ים) התרופה מכילה גם: **הרכב הכמותי**

Hypromellose, Ethylcellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate

[...]

העלון לרופא נשלח למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות www.health.gov.il לצורך העלאתו לאתר וניתן לקבלו מודפס על ידי פניה לבעל הרישום אסטלס פארמה אינטרנשונל בי.וי., ת.ד. 11458, ראש העין.

בברכה
גאי וגנר
רוקח ממונה