

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adport, 0,5 mg hårda kapslar
Adport, 0,75 mg hårda kapslar
Adport, 1 mg hårda kapslar
Adport, 2 mg hårda kapslar
Adport, 5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Adport, 0,5 mg, hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 46,1 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 0,75 mg, hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 0,75 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 69,1 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 1 mg, hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 45,0 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 2 mg, hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 2 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 90,0 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 5 mg, hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 225,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

0,5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och elfenbensvit hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

0,75 mg hårda kapslar

Ljusgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med "0,75 mg" tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

1 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och ljusbrun hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

2 mg hårda kapslar

Mörkgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med "2 mg" tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och orange hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 15,8 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos lever-, njur- eller hjärttransplanterade personer.

Behandling av avstötning av allogent transplantat som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med takrolimus kräver att noggrann monitorering genomförs av adekvat kvalificerad och erfaren personal.

Läkemedlet ska endast förskrivas, och förändringar i immunsuppressiv behandling inledas, av läkare med erfarenhet av behandling med immunsuppressiva medel och av vård av patienter som genomgått transplantation.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning är riskabelt. Detta kan leda till transplantatavstötning eller till ökad incidens av biverkningar, inklusive under- eller överimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienterna bör fortsätta underhållsbehandling med en enda beredningsform av takrolimus och därtill hörande daglig doseringsregim. Förändringar i beredningsform eller regimen bör endast äga rum under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter byte till någon alternativ beredningsform måste terapeutisk läkemedelsmonitorering och dosanpassning genomföras för att säkerställa bibehållen systemisk exponering för takrolimus.

För att uppnå en mer noggrann dosjustering finns även styrkorna 0,75 mg och 2 mg av Adport tillgängliga.

Allmänna överväganden

De rekommenderade inledande doseringarna som presenteras nedan är endast avsedda som vägledning. Dosering av takrolimus bör primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan angående rekommenderade dalvärden av helblodskoncentrationer). Vid tydliga kliniska tecken på avstötning bör man överväga att ändra den immunsuppressiva regimen.

Takrolimus kan tillföras intravenöst eller oralt. I allmänhet kan doseringen inledas oralt. Vid behov kan kapselinnehållet administreras upplöst i vatten, via nasogastrisk sond.

Takrolimus ges rutinmässigt samtidigt med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Takrolimusdosen kan variera beroende på vilken immunsuppressiv regimen som valts.

Administreringssätt

Rekommendationen är att den orala dygnsdosen ges uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas omedelbart efter uttagande från blistret. Patienten ska informeras om att

inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas med vätska (helst vatten).

Kapslarna ska i allmänhet ges på fastande mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid, för att uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).

Behandlingens längd

För suppression av transplantatavstötning måste immunsuppressionen bibehållas. Följaktligen kan ingen tidsbegränsning ges angående hur länge den orala behandlingen ska pågå.

Dosrekommendationer – levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Oral takrolimusbehandling bör inledas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas cirka 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, bör intravenös behandling med 0,01-0,05 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

En startdos om 0,30 mg/kg/dygn bör administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd omöjliggör oral dosering bör en intravenös startdos om 0,05 mg/kg/dygn administreras som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskas vanligen under tiden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med takrolimus. Förbättring av patientens tillstånd under tiden efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken för takrolimus och kan göra det nödvändigt att anpassa dosen ytterligare.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn

Ökade doser med takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Om tecken på toxicitet noteras (t.ex. uttalade allvarliga biverkningar, se avsnitt 4.8) kan man behöva minska takrolimusdosen.

Vid byte till takrolimus bör behandlingen inledas med den rekommenderade startdosen för primär immunsuppression.

För information angående byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – njurtransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Oral takrolimusbehandling bör inledas med 0,20-0,30 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, bör intravenös behandling om 0,05-0,10 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

En startdos om 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat i två doser (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering bör en intravenös startdos om 0,075-0,100 mg/kg/dygn administreras som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskas oftast under tiden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till takrolimusbaserad behandling

två gånger dagligen. Förbättring av patientens tillstånd under tiden efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken för takrolimus och kan göra det nödvändigt med ytterligare dosanpassningar.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn

Ökade takrolimusdoser, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera episoder av avstötning. Om tecken på toxicitet noteras (t.ex. uttalade biverkningar – se avsnitt 4.8) kan takrolimusdosen behöva minskas.

Vid byte till takrolimus bör behandlingen inledas med den rekommenderade orala startdosen för primär immunsuppression.

För information angående byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – hjärttransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Takrolimus kan användas tillsammans med induktion av antikroppar (vilket möjliggör fördröjd insättning av takrolimusbehandling) eller alternativt hos kliniskt stabila patienter utan induktion av antikroppar.

Efter induktion av antikroppar bör oral takrolimusbehandling inledas med en dos om 0,075 mg/kg/dygn, administrerat som två doser per dygn (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas inom 5 dagar efter avslutad kirurgi, så snart patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01-0,02 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

En alternativ strategi har publicerats där oralt takrolimus administrerades inom 12 timmar efter transplantationen. Detta försök var reserverat för patienter utan organdysfunktion (t.ex. njurdysfunktion). I detta fall användes en initial oral takrolimusdos om 2 till 4 mg per dygn, i kombination med mykofenolatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

Takrolimus har använts med eller utan induktion av antikroppar i samband med hjärttransplantation på barn.

Hos patienter utan induktion av antikroppar, om takrolimusbehandlingen sätts in intravenöst, är den rekommenderade startdosen 0,03-0,05 mg/kg/dygn, som kontinuerlig 24-timmars infusion, där målet är att nå en helblodskoncentration av takrolimus på 15-25 ng/ml. Patienterna bör konverteras till oral behandling så snart detta är kliniskt praktiskt. Den första dosen i den orala behandlingen bör vara 0,30 mg/kg/dygn, med början 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter induktion av antikroppar, om takrolimusbehandlingen inleds oralt, är den rekommenderade startdosen 0,10-0,30 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskas oftast under tiden efter transplantationen. Förbättring av patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken av takrolimus och kan nödvändiggöra ytterligare dosanpassningar.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn

Ökade takrolimusdoser, tillägg av kortikosteroidbehandling och introduktion av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för hantering av episoder med avstötning.

Hos vuxna patienter som bytt till takrolimus bör en oral startdos om 0,15 mg/kg/dygn administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Hos barn som bytt till takrolimus bör en oral startdos om 0,20-0,30 mg/kg/dygn administreras, uppdelat på två dosstillfällen (t.ex. morgon och kväll).
För information om byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – behandling mot avstötning, övriga allogena transplantat

Dosrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantationer baseras på begränsade data från prospektiva kliniska prövningar. Hos lungtransplanterade patienter har takrolimus använts med en oral startdos om 0,10-0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter har takrolimus använts med en oral startdos på 0,2 mg/kg/dygn och hos tarmtransplanterade patienter med en oral startdos om 0,3 mg/kg/dygn.

Dosanpassning hos specifika patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosminskning kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla dalvärden för takrolimus inom det rekommenderade målintervall.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken av takrolimus är opåverkad av njurfunktionen krävs ingen dosanpassning. På grund av den nefrotoxiska risken med takrolimus rekommenderas emellertid noggrann monitorering av njurfunktionen (inklusive seriella serumkreatininkoncentrationer, beräkning av kreatininclearance och kontroll av urinutflöde).

Pediatrisk population

I allmänhet kräver barn doser som är 1½ - 2 gånger högre än doserna för vuxna för att nå liknande blodnivåer.

Äldre

Det finns idag inga belägg för att dosen bör anpassas hos äldre patienter.

Byte från ciklosporin

Försiktighet bör iaktas vid byte från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad behandling (se avsnitt 4.4. och 4.5). Takrolimusbehandling bör sättas in när man beaktat ciklosporinblodkoncentrationerna och patientens kliniska tillstånd. Doseringen bör skjutas upp om ciklosporinnivåerna är förhöjda. I praktiken innebär detta att takrolimusbehandling har satts in 12-24 timmar efter utsättning av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinblodnivåer bör fortgå efter bytet eftersom clearance av ciklosporin kan påverkas.

Målkoncentrationer, rekommendationer för dalvärden av helblod

Doseringen bör främst baseras på klinisk bedömning av avstötning och toleransen hos varje enskild patient.

Som ett hjälpmedel för att optimera dosen finns ett flertal immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod, inklusive en halvautomatiserad immunologisk mikropartikelenzymmetod (MEIA). Jämförelser mellan koncentrationer från publicerad litteratur och individuella värden i klinisk praxis bör utvärderas med försiktighet och man bör känna till den använda mätmetoden. I rådande klinisk praxis monitoreras helblodnivåer med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den postoperativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena för takrolimus bestämmas cirka 12 timmar efter den senaste dosen, alldeles före nästa dos. Frekvensen av kontrollen av blodnivån baseras på det kliniska behovet. Eftersom takrolimus är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan anpassningar i dosregimen syns i blodnivåerna. Dalvärden för blodet bör monitoreras cirka två gånger i veckan under den tidiga postoperativa perioden och sedan med jämna mellanrum under underhållsbehandlingen. Dalvärden för takrolimus i blodet bör också kontrolleras efter dosanpassning,

efter förändringar i den immunsuppressiva regimen eller efter samtidig tillförsel av substanser som kan förändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5).

Kliniska analysstudier tyder på att majoriteten av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att beakta patientens kliniska tillstånd vid tolkning av helblodnivåer.

Vid kliniskt bruk har helblodnivåerna i allmänhet varit mellan 5 och 20 ng/ml hos levertransplanterade patienter och mellan 10 och 20 ng/ml hos njur- och hjärtransplanterade patienter i den tidiga postoperativa perioden. Därefter, vid underhållsbehandling, har blodkoncentrationerna i allmänhet varit mellan 5 och 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärtransplanterade patienter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot andra makrolider.
Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive oaktsamt, oavsiktligt eller oöversakat utbyte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning har observerats. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive transplantatavstötning, eller andra biverkningar som skulle kunna vara en följd av antingen under- eller överexponering av takrolimus. Patienterna bör fortsätta med en enda beredningsform av takrolimus med motsvarande daglig dosregim. Förändringar i beredning eller regim bör endast ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Under den tidiga postoperativa perioden bör monitorering av följande parametrar genomföras rutinmässigt: blodtryck, EKG, neurologisk och visuell status, fastebloodsockernivå, elektrolyter (särskilt kalium), lever- och njurfunktionsprov, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Om kliniskt relevanta förändringar ses bör anpassning av den immunsuppressiva regimen övervägas.

Substanser med potential för interaktion

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den simultana administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimUSDosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-hämmare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till subterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket potentiellt kan öka risken för transplantatavstötning. Det rekommenderas att samtidig användning av

starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Transplantatets funktion ska också övervakas noga (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till supratherapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationspecialist.

P-glykoprotein

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimusdosen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Växtbaserade produkter

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra naturmedel bör undvikas vid användning av takrolimus på grund av risken för interaktioner som leder till minskning av blodets koncentration av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimustoxicitet (se avsnitt 4.5).

Övriga interaktioner

Kombinerad tillförsel av ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet iakttas vid tillförsel av takrolimus till patienter som tidigare har givits ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Vissa kombinationer av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan öka risken för dessa effekter (se avsnitt 4.5).

Vaccination

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas.

Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant eftersom takrolimusdosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Eftersom gastrointestinal perforation är en medicinskt signifikant händelse som kan leda till ett livshotande eller allvarligt tillstånd, bör lämpliga behandlingar övervägas omedelbart efter att misstänkta symtom eller tecken uppstår.

Eftersom blodnivåerna av takrolimus kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Vänsterkammarhypertrofi eller septumhypertrofi, rapporterat som kardiomyopati, har observerats i sällsynta fall. De flesta fallen har varit reversibla och har främst inträffat hos barn med dalvärden för blodkoncentrationer av takrolimus som varit mycket högre än de rekommenderade högsta nivåerna.

Andra faktorer som visat sig öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar redan existerande hjärtsjukdom, användning av kortikosteroider, hypertoni, njur- eller leverdysfunktion, infektioner, vätskeansamling och ödem. Följaktligen bör högriskpatienter, särskilt små barn och de som står på avsevärd immunsuppression, monitoreras genom användning av sådana metoder som EKG, pre- och postoperativt (t.ex. initialt vid tre månader och därefter vid 9-12 månader). Om abnormiteter utvecklas bör dosminskning av takrolimus eller ändring av behandlingen till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de Pointes*. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, bl.a. QT-förlängning i anamnesen eller i släkten, kongestiv hjärtsvikt, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iaktas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT- intervallet, elektrolytrubbningar eller ökning av takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Det finns rapporter om att patienter som behandlas med takrolimus utvecklar Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa tillstånd och andra maligniteter, inklusive hudcancer och Kaposi sarkom (se avsnitt 4.8). Patienter som bytt till takrolimusbehandling bör inte samtidigt få antilymfocytbehandling. Mycket unga (<2 år) EBV-VCA-negativa barn har rapporterats ha ökad risk för att utveckla lymfoproliferativa tillstånd. Därför bör man tillförsäkra sig om EBV-VCA serologi innan behandling med takrolimus inleds i denna patientgrupp. Under behandling rekommenderas noggrann kontroll av EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå i månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Kaposi sarkom, inklusive fall med aggressiv sjukdom och dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått takrolimus. I vissa fall har tillbakagång av Kaposi sarkom observerats efter att intensiteten av immunsuppressionen har minskats.

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponering för solljus och UV-ljus begränsas genom användning av täckande klädsel och solkräm med hög skyddsfaktor på grund av den möjliga risken för elakartade hudförändringar.

Liksom för andra potenta immunsuppressiva medel är risken för sekundär cancer okänd.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlats med takrolimus har rapporterats utveckla bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus uppvisar symptom som indikerar PRES, såsom huvudvärk, förändrad mental status, kramper och synrubbningar bör radiologisk undersökning genomföras (t.ex. MRI). Om PRES fastställs rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll samt omedelbar utsättning av systemiskt takrolimusbehandling. De flesta patienter blir helt återställda efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa fall har tillbakagång rapporterats efter byte till annan immunsuppression. Patienten skall uppmanas att rapportera förändringar i synskärpa eller färgseende, vid dimsyn eller synfältsdefekt, och i sådana fall rekommenderas en snabb utvärdering med remiss till en ögonläkare vid behov.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, inklusive takrolimus, löper ökad risk för infektioner inklusive opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer), t.ex. CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Patienter har också ökad risk för infektioner med virushepatit (t.ex. reaktivering av hepatit B och C och ny infektion samt hepatit E, som kan bli kronisk). Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller dödliga tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkaren bör överväga i

differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktion eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och trombotisk trombocytopen purpura (TTP))

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura).

Ren erythrocytopeni

Fall av ren erythrocytopeni (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus.

Hos samtliga patienter rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidigt läkemedel som associerats med PRCA.

Hjälpämnen

Adport innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras genom leverenzymet CYP3A4. Det finns även belägg för gastrointestinal metabolism genom CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller naturmedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och kan genom detta öka eller minska blodnivåerna av takrolimus. På samma sätt kan utsättande av sådana läkemedel eller växtbaserade läkemedel påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus, och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet.

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Det rekommenderas starkt att såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har potential att förändra CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusedosen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att bibehålla liknande takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4). På samma sätt ska patienter övervakas noga när takrolimus används samtidigt med flera substanser som påverkar CYP3A4 eftersom effekterna på exponeringen för takrolimus kan förstärkas eller motverkas.

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på

metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med takrolimus

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4].	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice.
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas [se avsnitt 4.4].
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats.	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning [se avsnitt 4.4]. Snabba och kraftiga ökningar av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1–3 dagar efter samtidig administrering, trots en omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponeringen kan öka > 5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusexponeringen öka > 50-faldigt. En sänkning av takrolimusdosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning

		och andra biverkningar noggrant.
Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4]. En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimUSDosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
In vitro har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapsone, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen.	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimUSDosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4]. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1–2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1–2 veckor efter att behandlingen avslutats.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimUSDosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimUSDos ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimUSDosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.

Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Kasprofungin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2 och 4.4].
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2].
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cimetidin och magnesiumaluminiumhydroxid	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Underhållsdoser med kortikosteroider	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Höga doser prednisolon eller metylprednisolon	Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.
Direktverkande antiviraler (DAA)	Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå. Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.

	effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	
--	--	--

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura) (se avsnitt 4.4).

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iakttas när takrolimus administreras tillsammans med andra substanser som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol, eftersom trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Noggrann övervakning av serumkalium rekommenderas.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andra läkemedel

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare. Vid samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att metaboliseras via CYP3A4, kan således metabolismen av dessa läkemedel påverkas.

Halveringstiden för ciklosporin förlängs när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppkomma. Av dessa anledningar rekommenderas inte kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus, och försiktighet bör iakttas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har använt ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visat sig öka blodnivån av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance av steroidbaserade preventivmedel, vilket leder till ökad hormonexponering, bör särskild försiktighet iakttas när man bestämmer preventivmetod.

Det finns begränsad kunskap om interaktioner mellan takrolimus och statiner. Tillgängliga data tyder på att farmakokinetiken hos statiner till stor del är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurdata har visat att takrolimus eventuellt kan minska clearance och öka halveringstiden av pentobarbital och fenazon.

Mykofenolsyra

Försiktighet skall iakttas vid byte av kombinationsbehandling från ciklosporin, som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra, till takrolimus, som saknar denna effekt, eftersom detta kan leda till förändringar av mykofenolsyraexponeringen. Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra kan potentiellt sänka plasmanivåerna och även effekten av mykofenolsyra. Terapeutisk läkemedelsövervakning av mykofenolsyra kan vara lämplig vid byte från ciklosporin till takrolimus eller vice versa.

Immunosuppressiva medel kan påverka svar på vaccination och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användning av levande vacciner bör undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från kvinnor visar att takrolimus passerar placentan. Det finns en risk för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (t.ex. incidens hos nyfödda på 7,2 %, dvs. 8 av 111) vilken tenderar att normaliseras spontant. Takrolimus kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering in utero rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekterna på njurarna).

Resultat från en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning [EUPAS37025]

I en säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning analyserades 2 905 graviditeter från Transplant Pregnancy Registry International (TPRI) där man bedömde utfallet hos kvinnor som behandlades med takrolimus (383 rapporterade prospektivt, inklusive 247 njurtransplanterade patienter och 136 levertransplanterade patienter) och hos kvinnor som stod på andra immunsuppressiva medel. Baserat på begränsade data (289 prospektivt rapporterade graviditeter med exponering för takrolimus under den första trimestern) tydde studieresultaten inte på någon ökad risk för allvarliga missbildningar. En ökad förekomst av spontana aborter observerades hos kvinnor som behandlades med takrolimus jämfört med andra immunsuppressiva medel. Bland de njurtransplanterade patienterna fanns det även en ökad förekomst av havandeskapsförgiftning hos kvinnor som behandlades med takrolimus. Sammantaget fanns det dock inte tillräckligt med evidens för att dra slutsatser om risken för dessa utfall. Bland de njur- och levertransplanterade patienterna som exponerades för takrolimus var 45 %–55 % av deras levandefödda barn prematura, varav 75 %–85 % hade en normal födelsevikt för gestationsåldern. Liknande resultat observerades för andra immunsuppressiva medel, även om slutsatserna försvårades av begränsad evidens.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas, bör kvinnor inte amma under tiden de får takrolimus.

Fertilitet

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och motilitet sågs hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Takrolimus kan ge synrubbingar och neurologiska störningar. Dessa effekter kan förstärkas om takrolimus ges i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Den biverkningsprofil som associeras med immunsuppressiva läkemedel är ofta svår att fastställa på grund av den underliggande sjukdomen och samtidig användning av flera olika läkemedel.

Många av läkemedelsbiverkningarna som nämns nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering verkar vara associerad med lägre incidens av läkemedelsbiverkningar jämfört med intravenös användning.

Lista över biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Liksom är välkänt från andra potenta immunsuppressiva medel, har patienter som använder takrolimus ofta en ökad infektionsrisk (virus, bakterier, svamp, protozoer). Förloppet hos redan existerande infektioner kan förvärras. Både generella och lokala infektioner kan uppkomma.

Fall av CMV-infektion, BK-virusassocierad nefropati, liksom fall av JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive takrolimus.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Patienter som får behandling med immunsuppressiva medel har ökad risk för att utveckla maligniteter. Benigna såväl som maligna neoplasier inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa tillstånd, hudtumörer och Kaposi sarkom har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormalt prov på röda blodkroppar
Mindre vanliga: koagulopatier, onormala prov på koagulation och blödning, pancytopeni, neutropeni, trombotisk mikroangiopati
Sällsynta: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypo-protrombinemi
Ingen känd
frekvens: ren erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som använder takrolimus (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet

Sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi
Vanliga: hypomagnesemi, hypofosfatem, hypokalemi, hypokalcemi, hyponatremi, vätskeansamling, hyperurikemi, minskad aptit, metabolisk acidosis, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, andra onormala elektrolyter
Mindre vanliga: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatem, hypoglykemi

Psykiska störningar

Mycket vanliga: sömnlöshet
Vanliga: ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, håglöshet, humörförändringar och -svängningar, mardrömmar, hallucinationer, psykiska problem
Mindre vanliga: psykotiska störningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: tremor, huvudvärk
Vanliga: kramper, förändrat medvetande, parestesi och dysestesi, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, störningar i nervsystemet
Mindre vanliga: koma, blödningar i centrala nervsystemet och cerebrovasculära händelser, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språksvårigheter, amnesi
Sällsynta: hypertoni
Mycket sällsynta: myasteni
Ingen känd
frekvens: posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

Vanliga: dimsyn, fotofobi, ögonproblem
Mindre vanliga: grå starr
Sällsynta: blindhet
Ingen känd
frekvens: optisk neuropati

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus

Mindre vanliga: hypoakusi
Sällsynta: neurosensorisk dövhet
Mycket sällsynta: nedsatt hörsel

Hjärtat

Vanliga: ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
Mindre vanliga: ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopier,
ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärklappning
Sällsynta: perikardiell effusion
Mycket sällsynta: *Torsades de Pointes*

Blodkärl

Mycket vanliga: hypertoni
Vanliga: blödning, tromboemboliska och ischemiska händelser, perifera kärlproblem,
hypotensiva kärlproblem
Mindre vanliga: infarkt, djup ventrombos i arm eller ben, chock

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, parenkymala lungproblem, pleuraeffusion, faryngit, hosta, nästäppa och
inflammationer
Mindre vanliga: andnöd, problem i andningsvägarna, astma
Sällsynta: akut svår andningsinsufficiens (ARDS)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré, illamående
Vanliga: inflammatoriska tillstånd i magtarmkanalen, blödning och perforering i
magtarmkanalen, blödning i magtarmkanalen, stomatit och sår, ascites, kräkningar,
smärta i magtarmkanalen och buken, dyspeptiska tecken och symtom, förstoppning,
flatulens, uppblåsthet och utspänd buk, lös avföring, tecken och symtom i
magtarmkanalen
Mindre vanliga: paralytisk ileus, akut och kronisk pankreatit,
gastroesofageal refluxsjukdom, nedsatt tömning av magsäcken
Sällsynta: subileus, pankreatiska pseudocyster

Lever och gallvägar

Vanliga: kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och
hepatit, kolangit
Sällsynta: leverartärtrombos, venocklusiv leversjukdom
Mycket sällsynta: leversvikt, gallvägsstenos

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pruritus, hudutslag, alopeci, akne, ökad svettning
Mindre vanliga: dermatit, ljuskänslighet
Sällsynta: toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom)
Mycket sällsynta: Stevens Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, muskelspasmer, smärta i extremitet, ryggsmärta
Mindre vanliga: ledproblem
Sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: nedsatt njurfunktion
Vanliga: njursvikt, akut njursvikt, oliguri, renal tubulär nekros, toxisk nefropati, onormal
urinering, hemolytiskt uremiskt syndrom
Mindre vanliga: anuri, hemolytiskt-uremiskt syndrom
Mycket sällsynta: nefropati, blödande cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: dysmenorré och uterin blödning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet, feber, ödem, smärta och obehag, rubbad uppfattning om kroppstemperaturen

Mindre vanliga: multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, dålig temperaturtolerans, tryck över bröstet, ryckningar, sjukdomskänsla

Sällsynta: törst, fall, känsla av tränga luftvägar, sår

Mycket sällsynta: ökad fettvävnad

Undersökningar

Mycket vanliga: onormala leverfunktionstester

Vanlig: ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Mindre vanlig: ökat blodamylas, avvikande EKG, avvikande hjärtfrekvens och puls, viktninskning, ökat laktatdehydrogenas i blodet

Mycket sällsynt: avvikande ekokardiogram, QT-förlängning i elektrokardiogram

Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer

Vanliga: primär transplantatdysfunktion

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning har observerats. Ett antal associerade fall av transplantatavstötning har rapporterats (frekvensen kan inte uppskattas från tillgängliga data).

Beskrivning av speciella biverkningar

Smärta i extremiteter har beskrivits i ett antal publicerade rapporter som en del av Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). Detta visar sig vanligtvis som en bilateral och symmetrisk, svår, uppåtstigande smärta i nedre extremiteterna. Tillståndet kan vara associerat med supratherapeutiska nivåer av takrolimus och kan förbättras av minskad takrolimus dos. I vissa publicerade fall var det nödvändigt att byta till annan immunsuppression.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Flera fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkningar, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt S-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering ska gängse understödande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I enstaka fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan ventrikelsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (såsom medicinskt kol) vara av värde, om detta genomförs kort tid efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kalcineurinhämmare
ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

På molekylnivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12), vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till samt hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal lymfokgener.

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*.

Takrolimus hämmar särskilt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälpcellberoende proliferation av B-celler, liksom bildningen av lymfokiner (såsom interleukin-2, 3 och gamma-interferon) samt uttrycket av interleukin-2 receptorn.

Resultat från publicerade data för övriga primära organtransplantationer

Takrolimus har utvecklats till en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt läkemedel efter pankreas-, lung- och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effektsresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

I en interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus sattes in som intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5% mot 22,6%) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86% mot 8,57%). Överlevnaden efter 1 år var 80,8% i takrolimus- och 83% i ciklosporingruppen (Treede et al., 3rd CIC San Diego, US, 2004; Abstract 22).

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus sattes in som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till rekommenderade dalvärden på 10 till 20 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83% i takrolimus- och 71% i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76% respektive 66%. Den akuta avstötningfrekvensen per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimus- (0,85 episoder) än i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Obliterativ bronkiolit utvecklades hos 21,7% av patienterna i takrolimusgruppen jämfört med 38,0% av patienterna i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant fler ciklosporinbehandlade patienter ($n = 13$) krävde överföring till takrolimus än takrolimusbehandlade patienter som krävde överföring till ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporingrupp. Takrolimus sattes in som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och

oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn, med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1% i takrolimus- mot 79,2% i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstöttningsreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7% mot 45,8%) och vid 1 år efter lungtransplantation (50% mot 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolitis obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie omfattande 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades dessa till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5, och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus; 91,3% mot 74,5% med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75% vid 1 år, 54% vid 5 år och 42% vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år.

Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr- (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Efter oral administrering av takrolimuskapslar nås maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter verkar takrolimus absorberas kontinuerligt under en längre period med relativt flack absorptionsprofil. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20-25%.

Efter oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till levertransplanterade patienter nåddes steady-state koncentrationer av takrolimus inom 3 dagar för majoriteten av patienterna.

Hos friska vuxna har Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg och Tacrolimus 5 mg hårda kapslar visat sig vara bioekvivalenta vid administrering av ekvivalent dos.

Både hastighet och absorptionsgrad för takrolimus är störst under tillstånd med fasta. Närvaro av föda minskar både hastighet och absorptionsgrad av takrolimus, effekten är mest uttalad efter måltid med högt fettinnehåll. Effekten av måltid med mycket kolhydrater är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplanterade patienter minskades den orala biotillgängligheten av takrolimus när medlet administrerades efter en måltid med måttligt fettinnehåll (34% av kalorierna). Minskningar i AUC (27%) och C_{max} (50%) och ökning till t_{max} (173%) i helblod var tydliga.

I en studie på stabila njurtransplanterade patienter som administrerats takrolimus omedelbart efter en standardmässig kontinental frukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad.

Minskningar i AUC (2 till 12%) och $C_{\max}$ (15 till 38%) och en ökning till $t_{\max}$ (38 till 80%) i helblod var tydlig.

Gallflödet påverkar inte absorptionen av takrolimus.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state. Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution och elimination

Blodkoncentrationen av takrolimus kan beskrivas som ett bifasiskt förlopp efter intravenös infusion hos människa.

Takrolimus är starkt bundet till erythrocyter i systemcirkulationen. Förhållandet helblod/plasma är ca 20:1. Takrolimus har hög plasmaproteinbindningsgrad (>98,8%) och binds huvudsakligen till serumalbumin och alfa-1-syraglykoprotein.

Takrolimus har hög distributionsvolym i kroppen. Distributionsvolymen vid steady-state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1 300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Takrolimus är en substans med lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknat från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärtransplanterade patienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Barn som genomgått levertransplantation har en ungefär dubbelt så hög totalclearance som vuxna levertransplanterade patienter. Faktorer som låga hematokrit- och proteinnivåer, vilka resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance värden som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är den genomsnittliga halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation var genomsnittet 11,7 timmar respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplanterade patienter. Ökad clearance hastighet bidrar till den kortare halveringstiden som observerats hos transplanterade patienter.

Metabolism och biotransformation

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus metaboliseras också i betydande omfattning i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Utsöndring

Efter intravenös och oral administrering av ^{14}C -märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2% av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1% oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råttor och babian. Hos råttor gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

När takrolimus administreras intravenöst som en snabb infusion/bolusinjektion med en dos på 0,1–1,0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras hos några djurarter. De högsta koncentrationerna i blod med dessa doser var över 150 ng/ml, vilket är mer än 6 gånger högre än de genomsnittliga högsta koncentrationerna som observerats med takrolimus vid kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råtta sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och viktökning.

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos (E464)

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Hård gelatinkapsel:

0,5 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Sorbitanlaurat

Gul järnoxid (E172)

0,75 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Briljantblått FCF (E133)

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Kaliumhydroxid (E525)

Svart järnoxid (E172)

1 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Sorbitanlaurat

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

2 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Briljantblått FCF (E133)

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

5 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaurat
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC (polyvinylklorid). Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att bereda en suspension av innehållet i Adport – kapslar får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet av påsen: 12 månader. Förvaras vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/Aluminium-blister med torkmedel i aluminiumpåse.

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

På grund av de immunsupprimerande effekterna hos takrolimus ska inhalation eller direktkontakt med hud eller slemhinnor med beredningsformerna för injektion, pulver eller granulat som finns i takrolimusprodukter undvikas vid beredning. Vid sådan kontakt ska hud och ögon sköljas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 26764
0,75 mg: 49112
1 mg: 26765
2 mg: 49111

5 mg: 26766

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-03-26 (0,5 mg, 1 mg och 5 mg)

Datum för det första godkännandet: 2014-07-24 (0,75 mg och 2 mg)

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-05-31 (0,5 mg, 1 mg och 5 mg)

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-06-05 (0,75 mg och 2 mg)

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-11