

18. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Roltisa, hårde depotkapsler**

**0. D.SP.NR.**

32535

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roltisa

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Roltisa 0,5 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0,5 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 44.673 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0.00175 mg Allura Red AC.

Roltisa 1 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 89.346 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0.00175 mg Allura Red AC.

Roltisa 3 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 3 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 268.0384 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0.0035 mg Allura Red AC.

Roltisa 5 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 5 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 446.7306 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0.0035 mg Allura Red AC.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler

Roltisa 0,5 mg hårde depotkapsler

Gul uigennemsigtig hætte-orange uigennemsigtige hårde gelatinekapsler størrelse 5, med en længde på 11,2±0,5 mm, præget med "0,5 mg" i rødt blæk på låget.

Roltisa 1 mg hårde depotkapsler

Hvid uigennemsigtig hætte-orange uigennemsigtige hårde gelatinekapsler størrelse 4, med en længde på 14.1±0.5 mm, præget med "1 mg" i rødt blæk på låget.

Roltisa 3 mg hårde depotkapsler

Orange uigennemsigtig hætte-orange uigennemsigtige hårde gelatinekapsler størrelse 1, med en længde på 19.1±0.5 mm, præget med "3 mg" i rødt blæk på låget.

Roltisa 5 mg hårde depotkapsler

Grårød uigennemsigtig hætte-orange uigennemsigtige hårde gelatinekapsler størrelse 0, med en længde på 21.4±0.5 mm, præget med "5 mg" i rødt blæk på låget.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Profylakse af transplantatafstødning hos voksne nyre- eller levertransplanterede patienter.

Behandling af transplantatafstødning, der er resistent for behandling med andre immunsuppressive lægemidler hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Roltisa er en oral formulering af tacrolimus, som skal tages en gang daglig. Behandling med Roltisa kræver omhyggelig monitorering af velkvalificeret og specielt uddannet personale. Kun læger med erfaring i immunsuppressiv behandling og behandling af organtransplanterede patienter bør ordinere dette lægemiddel og initiere ændringer i den immunsuppressive behandling.

Forskellige orale formuleringer af tacrolimus bør ikke substitueres uden klinisk overvågning. Utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution mellem forskellige orale formuleringer af tacrolimus med forskellige udløsningskarakteristika er farligt. Dette kan føre til transplantatafstødning eller øget forekomst af bivirkninger, herunder under- og overimmunsuppression på grund af klinisk relevante forskelle i systemisk eksponering for tacrolimus. Patienter bør fastholdes på én lægemiddelform af tacrolimus med det tilsvarende daglige dosisregime; ændringer i lægemiddelform eller regime bør kun ske under nøje supervision fra en transplantationsspecialist (se pkt. 4.4. og 4.8). Ved skift til andre lægemiddelformer uanset type bør terapeutisk monitorering og dosisjusteringer finde sted for at sikre, at systemisk eksponering for tacrolimus opretholdes.

Dosering

De anbefalede begyndelsesdoser angivet nedenfor er kun vejledende. Roltisa administreres rutinemæssigt sammen med andre immunsuppressive stoffer i den initiale, postoperative periode. Dosis kan variere afhængig af det valgte immunsuppressive regime. Doseringen af Roltisa bør primært baseres på en klinisk bedømmelse af afstødning og tolerans for hver enkelt patient vejledt af overvågninger af blodkoncentrationer (se nedenfor under ”Terapeutisk lægemiddelovervågning”). I tilfælde af tydelige kliniske tegn på afstødning, bør man overveje at ændre det immunsuppressive regime.

Hos *de novo* nyre- og levertransplanterede patienter var AUC0-24 af tacrolimus for depotkapsler på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere, når den blev sammenlignet med en tilsvarende dosis af den umiddelbart udløste kapsel. På dag 4 var den systemiske eksponering for begge formuleringer, målt som dalværdi, sammenlignelig for både nyre- og levertransplanterede patienter. For at sikre en fyldestgørende eksponering i begyndelsen af den posttransplanterede periode anbefales det at overvåge tacrolimus’ dalværdier omhyggeligt og hyppigt de første to uger med Roltisa efter transplantationen. Da tacrolimus er et stof med lav clearance, kan det tage flere dage, inden *steady state* opnås efter justering af dosis.

For at undertrykke transplantatafstødning skal immunsuppression vedligeholdes. Man kan derfor ikke angive nogen tidsbegrænsning for den orale behandling.

*Profylakse mod nyretransplantatafstødning*

Behandling med Roltisa bør påbegyndes med en dosis på 0,20 – 0,30 mg/kg/dag administreret én gang daglig om morgenen. Administrationen bør indledes inden for 24 timer efter afslutningen af indgrebet.

Doseringen af Roltisa reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i visse tilfælde muligt at seponere anden samtidig immunsuppressiv behandling, som resulterer i Roltisa - monoterapi. Ændringer i patientens tilstand efter transplantation kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

*Profylakse mod levertransplantatafstødning*

Behandling med Roltisa bør påbegyndes med en dosis på 0,10 – 0, 20 mg/kg/dag administreret én gang daglig om morgenen. Administrationen bør indledes cirka 12 – 18 timer efter afslutningen af indgrebet.

Doseringen af Roltisa reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i visse tilfælde muligt at seponere anden samtidig immunsuppressiv behandling, som resulterer i Roltisa - monoterapi. Forbedring i patientens tilstand efter transplantation kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjustering.

*Overførsel af patienter behandlet med tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse til tacrolimus depotkapsler*

Transplanterede patienter på vedligeholdelsesdosis med tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse 2 gange daglig, som skal overføres til tacrolimus depotkapsler én gang daglig, bør overføres på en 1:1 (mg:mg) total daglig basisdosis. Roltisa bør gives om morgenen.

Hos stabile patienter, som overførtes fra tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse (to gange daglig) til tacrolimus depotkapsler (en gang daglig) i forholdet 1:1 (mg:mg) total daglig dosis, var den systemiske eksponering for tacrolimus (AUC0-24) for tacrolimus depotkapsler cirka 10 % lavere end for tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse. Forholdet mellem dalværdierne (C24) og systemisk eksponering (AUC0-24) af tacrolimus depotkapsler er sammenligneligt med det for tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse. Ved omstilling fra tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse til tacrolimus depotkapsler bør tacrolimus-dalværdierne måles før omstillingen og inden for to uger efter omstillingen. Efter omstillingen bør tacolimus’ dalværdier overvåges, og om nødvendigt justeres dosis for at opretholde den systemiske eksponering. Dosis bør justeres for at sikre, at den systemiske eksponering opretholdes.

*Skift fra behandling med ciclosporin til tacrolimus*

Man bør udvise forsigtighed, når patienter skifter fra behandling med ciclosporin til tacrolimusbaseret behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administration af ciclosporin og tacrolimus kan ikke anbefales. Blodkoncentrationerne af ciclosporin og patientens tilstand skal tages i betragtning, før man indleder behandling med Roltisa. I tilfælde af forhøjede ciclosporin-blodkoncentrationer bør doseringen udsættes. I praksis kan behandling med tacrolimus starte 12-24 timer efter seponering af ciclosporinbehandlingen. Man bør fortsætte med at måle ciclosporins blodkoncentrationer efter skiftet, da ciclosporinets clearance kan være påvirket.

*Afstødningsbehandling*

Øgede doser af tacrolimus, supplerende kortikosteroidbehandling og indsættelse af korte behandlingsperioder med mono-/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Ved tegn på toksicitet såsom alvorlige hændelser (se pkt. 4.8) kan det være nødvendigt at reducere dosis af Roltisa.

*Afstødningsbehandling efter nyre- eller levertransplantation*

Ved overførelse til Roltisa én gang daglig fra andre immunsuppressive midler bør behandlingen påbegyndes med henholdsvis den anbefalede orale startdosis for nyre- og levertransplantater og dosisprofylakse for transplantatafstødning.

*Afstødningsbehandling efter hjertetransplantation*

Den initiale orale dosis på 0,15 mg/kg/dag bør gives én gang daglig om morgenen til patienter, som er blevet overført til Roltisa.

*Afstødningsbehandling efter andre allotransplantater*

Selvom der ikke er nogen klinisk erfaring med Roltisa hos lunge-, pancreas- eller intestinaltransplanterede patienter, er tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse blevet anvendt hos lungetransplanterede patienter med en initial oral dosis på 0,10 – 0,15 mg/kg/dag, i pancreastransplanterede patienter med en initial oral dosis på 0,2 mg/kg/dag og ved intestinaltransplantation med en initial dosis på 0,3 mg/kg/dag.

Terapeutisk lægemiddelovervågning

Dosering skal baseres primært på kliniske vurderinger af afstødning og tolerans hos den enkelte patient og ved overvågning af tacrolimusdalniveauet i fuldblod.

Som en hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunoassays til bestemmelse af koncentrationer af tacrolimus i fuldblod. Man skal være varsom med at sammenligne koncentrationer nævnt i publicerede undersøgelser med individuelle værdier i klinikken, uden at vide hvilket assay og hvilken metode, der blev benyttet. I nuværende klinisk praksis måles koncentrationer i fuldblod med immunoassay-metoder. Forholdet mellem tacrolimusdalniveauerne (C24) og systematisk eksponering (AUC0-24) er sammenligneligt for de to formuleringer tacrolimus øjeblikkelig frigivelse og forlænget frigivelse.

Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør måles under den postoperative fase. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør tages ca. 24 timer efter Roltisa-dosering, umiddelbart før næste dosering. Det anbefales at overvåge koncentrations-dalniveauerne hyppigt de to første uger efter transplantation og at følge op med periodisk overvågning under vedligeholdelsesbehandlingen. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationerne i blodet bør også monitoreres nøje i følgende tilfælde: ved overgang fra tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse til tacrolimus depotkapsler, ved dosisjusteringer, ved ændring i den immunsuppressive behandling samt ved administration sammen med stoffer, som kan ændre koncentrationen af tacrolimus i fuldblod (se pkt. 4.5). Målingernes hyppighed bør afhænge af det kliniske behov. Da tacrolimus er et lægemiddelstof med lav clearance, kan det tage adskillige dage efter en dosisjustering af Roltisa, før den ønskede *steady state* er opnået.

Data fra kliniske undersøgelser viser, at behandlingen forløber godt hos de fleste patienter, hvis tacrolimus’ bloddalkoncentrationer holdes under 20 ng/mL. Det er imidlertid også nødvendigt at tage den kliniske tilstand i betragtning ved vurdering af blodkoncentrationerne. I klinisk praksis har dalværdierne for koncentrationer i fuldblod generelt ligget fra 5 - 20 ng/mL for levertransplanterede og fra 10 - 20 ng/mL for nyre- og hjertetransplanterede i den tidlige postoperative periode. Efterfølgende har koncentrationerne i fuldblod generelt ligget på 5 - 15 ng/mL for lever-, nyre- og hjertetransplanterede patienter ved vedligeholdelsesbehandling.

*Specielle patientgrupper*

*Nedsat leverfunktion*

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion for at holde bloddalkoncentrationerne af tacrolimus inden for de anbefalede grænser.

*Nedsat nyrefunktion*

Da farmakokinetikken for tacrolimus er uafhængig af nyrefunktionen (se pkt. 5.2), er dosisjustering ikke nødvendig. Imidlertid anbefales det at overvåge nyrefunktionen omhyggeligt på grund af den potentielle nefrotoksicitet (inkl. målinger af serum-kreatininkoncentrationer, beregning af kreatinin-clearance og kontrol af diurese).

*Race*

Sammenlignet med kaukasider, kræver sorte patienter en højere dosis af tacrolimus for at opretholde samme dalniveau.

*Køn*

Der er ikke evidens for at mandlige og kvindelige patienter kræver forskellig dosis for at opretholde samme dalniveau.

*Ældre*

På nuværende tidspunkt er der intet, der tyder på, at doseringen skal justeres hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Roltisa s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Begrænsede data er tilgængelig, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Roltisa er en oral formulering af tacrolimus, som skal tages en gang daglig. Det anbefales, at den daglige orale dosis af Roltisa administreres én gang daglig om morgenen. Roltisa depotkapsler, hårde, bør tages umiddelbart efter, at de er fjernet fra blisterkortet. Patienter bør informeres om ikke at indtage tørremidlet. Kapslerne skal synkes **hele** med væske (helst vand). Roltisa bør som regel indtages på tom mave eller mindst 1 time før eller 2-3 timer efter et måltid for at opnå maksimal absorption (se pkt. 5.2). En glemt dosis om morgenen bør indtages så hurtigt som muligt den samme dag. Der må ikke tages dobbelt dosis den næste morgen.

Til patienter, som ikke kan tage oral medicin i den umiddelbare posttransplanterede periode, kan tacrolimus gives intravenøst med en dosis på cirka 1/5 af den anbefalede orale dosis til den tilsvarende indikation.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Overfølsomhed over for andre makrolider.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af umiddelbart udløste- eller depotformuleringer af tacrolimus, er set. Dette har ført til alvorlige bivirkninger herunder transplantatafstødning eller andre bivirkninger, som mulig konsekvens af enten over- eller undereksponering for tacrolimus. Patienter bør fastholdes på én lægemiddelform af tacrolimus med det tilsvarende daglige dosisregime; ændringer i lægemiddelform eller regime bør kun ske under nøje supervision fra en transplantationsspecialist (se pkt. 4.2. og 4.8).

Roltisa anbefales ikke til børn under 18 år på grund af begrænsede sikkerheds- og effektdata.

Til behandling af afstødning af allograf hos voksne patienter, som er resistente over for andre immunsuppressive medicinske produkter, er de kliniske data endnu ikke tilgængelige for depotformuleringen af tacrolimus.

Der er endnu ingen kliniske data tilgængelige for Roltisa ved profylaktisk behandling mod transplantatafstødning hos hjertetransplanterede voksne.

I den første postoperative periode kontrolleres regelmæssigt med måling af blodtryk, EKG, neurologisk status og synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (specielt kalium), lever- og nyrefunktion, hæmatologiske parametre, koagulationsstatus og plasmaprotein. Man skal overveje at justere den immunsuppressive behandling, hvis der forekommer klinisk relevante ændringer.

Stoffer med interaktionspotentiale

CYP3A4-hæmmere eller -induktorer må kun administreres sammen med tacrolimus efter konsultation med en transplantationsspecialist på grund af risikoen for lægemiddelinteraktioner, som kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder afstødning eller toksicitet (se pkt. 4.5).

*CYP3A4-hæmmere*

Samtidig brug af CYP3A4-hæmmere kan øge blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder nefrotoksicitet, neurotoksicitet og QT-forlængelse. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere (såsom ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin, clarithromycin eller josamycin) og tacrolimus bør undgås. Hvis det ikke kan undgås, bør tacrolimus’ blodkoncentration overvåges hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering. Nyrefunktionen, EKG, herunder QT-intervallet, og patientens kliniske tilstand skal også monitoreres nøje.

En dosisjustering skal baseres på den enkelte patients situation. Der kan være behov for en øjeblikkelig dosisreduktion på det tidspunkt, hvor behandlingen indledes (se pkt. 4.5).

Ligeledes kan seponering af CYP3A4-hæmmere påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed medføre subterapeutiske blodkoncentrationer af tacrolimus, og dette kræver derfor tæt monitorering samt supervision fra en transplantationsspecialist.

*CYP3A4-induktorer*

Samtidig brug af CYP3A4-induktorer kan reducere blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket potentielt kan øge risikoen for transplantatafstødning. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer (såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin) og tacrolimus bør undgås. Hvis det ikke kan undgås, skal blodkoncentrationen af tacrolimus monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering. Transplantatfunktionen skal også monitoreres nøje (se pkt. 4.5).

Ligeledes kan seponering af CYP3A4-induktorer påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed medføre supraterapeutiske blodkoncentrationer af tacrolimus, og dette kræver derfor tæt monitorering samt supervision fra en transplantations­specialist.

*P-glykoprotein*

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af tacrolimus med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein, da dette kan medføre en stigning i indholdet af tacrolimus. Indholdet af tacrolimus i fuldblod og patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af tacrolimus (se pkt. 4.5).

*Naturlægemidler*

Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), eller anden naturmedicin bør undgås ved behandling med Roltisa pga. risikoen for interaktioner, som kan medføre enten et fald i blodkoncentrationen af tacrolimus og reduceret terapeutisk effekt af tacrolimus eller en stigning i blodkoncentrationen af tacrolimus og risiko for tacrolimustoksicitet (se pkt. 4.5).

*Andre interaktioner*

Kombinationsbehandling med ciclosporin og tacrolimus bør undgås, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tacrolimus, som tidligere har fået ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Undgå høj kaliumindtagelse og kaliumbesparende diuretika (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af tacrolimus og lægemidler med neurotoksisk effekt kan øge risikoen for disse bivirkninger (se pkt. 4.5).

Vaccination

Immunsuppressiva kan påvirke responset på vaccinationer, der under behandling med tacrolimus kan være mindre effektive. Brug af levende, afsvækkede vacciner skal undgås.

Nefrotoksicitet

Tacrolimus kan medføre nedsat nyrefunktion hos patienter efter transplantation. Akut nyreinsufficiens uden aktiv indgriben, kan udvikle sig til kronisk nyreinsufficiens. Patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres tæt, da det kan være nødvendigt at reducere tacrolimusdosis. Risikoen for nefrotoksicitet kan øges, når tacrolimus administreres samtidig med lægemidler, der forbindes med nefrotoksicitet (se pkt. 4.5). Samtidig brug af tacrolimus og lægemidler, som vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Når samtidig administration ikke kan undgås, skal dalblodniveauet for tacrolimus og nyrefunktionen monitoreres tæt, og en dosisreduktion skal overvejes, hvis der forekommer nefrotoksicitet.

Gastrointestinale tilstande

Gastrointestinal perforation er rapporteret hos patienter behandlet med tacrolimus. Da gastrointestinal perforation er en væsentlig klinisk hændelse, der kan føre til en alvorlig eller livstruende tilstand, bør passende behandling overvejes umiddelbart efter, mistænkte symptomer eller tegn opstår.

Da blodkoncentrationen af tacrolimus kan ændres signifikant efter diarré, anbefales det at overvåge tacrolimuskoncentrationerne ekstra nøje i forbindelse med diarré.

Hjertesygdomme

Ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum, rapporteret som kardiomyopati, er blevet observeret hos patienter, som er blevet behandlet med tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse i enkelte tilfælde, og kan også forekomme i forbindelse med tacrolimus depotkapsler. De fleste tilfælde har været reversible og er forekommet ved tacrolimusbloddalkoncentrationer, der har været langt højere end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere hjertelidelse, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, væskeretention og ødem. Derfor skal patienter i risikogruppen, og patienter i intensiv immunsuppression kontrolleres med f.eks. ekkokardiografi eller EKG før og efter transplantation (f.eks. efter 3 måneder i begyndelsen af behandlingen og igen efter 9-12 måneder). Ved tegn på anomalier bør man overveje at reducere doseringen af Roltisa eller skifte til en anden immunsuppressiv behandling. Tacrolimus kan forlænge QT–intervallet og forårsage *torsades de pointes*. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse, herunder patienter med en personlig eller familiær disposition for QT-forlængelse, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmi eller elektrolytforstyrrelser. Forsigtighed bør også udvises hos patienter, som er diagnosticeret med eller mistænkes for at have medfødt lang QT-syndrom eller erhvervet QT-forlængelse, eller patienter, som samtidig får behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, inducere elektrolytforstyrrelser eller øge tacrolimus­eksponeringen (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferative tilstande og maligniteter

Hos patienter, der er blevet behandlet med tacrolimus, er der observeret udvikling af Epstein-Barr- Virus (EBV)-associerede lymfoproliferative tilstande (se pkt. 4.8). En kombination af immunsuppressiva – såsom antilymfocytiske antistoffer (f.eks. basiliximab, daclizumab) administreret samtidig – øger risikoen for EBV-associerede, lympfoproliferative sygdomme. Der er rapporteret om øget risiko for udvikling af lymfoproliferative lidelser hos EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative patienter. Derfor bør EBV-VCA-serologien for denne patientgruppe være klarlagt inden behandling med tacrolimus. Under behandlingen bør man overvåge EBV-PCR nøje. Positiv EBV-PCR kan strække sig over måneder og indikerer *per se* ikke lymfoproliferativ sygdom eller lymfom.

Som ved andre potente immunsuppressive midler er risikoen for sekundær cancer ukendt (se pkt. 4.8).

Da behandling med immunsuppressive midler øger risikoen for maligne hudlidelser, bør eksponering for sollys eller UV-lys begrænses ved at benytte passende beskyttende beklædning og ved brug af solbeskyttende cremer med høj faktorværdi.

Infektioner, herunder opportunistiske infektioner

Patienter behandlet med immunsuppressiva, herunder Roltisa, har en øget risiko for infektioner, herunder opportunistiske infektioner (bakteriel, fungal, viral og protozoal), såsom CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati og JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienterne har desuden en øget risiko for infektion med viral hepatitis (f.eks. reaktivering af infektion og *de novo*-infektion med hepatitis B og C samt hepatitis E, som kan blive kronisk). Disse infektioner er ofte forbundet med en høj total immunosuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, herunder graftafstødning, som lægerne bør overveje i differentialdiagnosticeringen af immunsupprimerede patienter med forringet lever- eller nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Forebyggelse og håndtering bør være i overensstemmelse med passende klinisk vejledning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Det er rapporteret at patienter, der får behandling med tacrolimus, udvikler posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES). Hvis patienter, der tager tacrolimus, får symptomer der indikerer PRES, som for eksempel hovedpine, forandret mentaltilstand, krampeanfald og synsforstyrrelser, bør der udføres en radiologisk undersøgelse (f.eks. MRI). Hvis PRES diagnosticeres tilrådes det, at der udføres passende blodtryks- og anfaldskontrol, samt at systemisk tacrolimus omgående afbrydes. De fleste patienter kommer sig fuldstændigt, efter at der er truffet passende foranstaltninger.

Øjensygdomme

Øjensygdomme, der i nogle tilfælde udvikler sig til synstab, er rapporteret hos patienter i behandling med tacrolimus. I nogle tilfælde er der rapporteret, at det gik over ved skift til alternativ immunsuppression. Patienterne bør rådes til at indberette ændringer i synets skarphed, ændringer i farvesynet, sløret syn eller defekter i synsfeltet, og i sådanne tilfælde anbefales hurtig vurdering med henvisning til en øjenlæge efter behov.

Pure Red Cell Aplasia

Tilfælde af *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) er blevet indberettet for patienter i behandling med tacrolimus. Alle patienter havde risikofaktorer for PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggende sygdom eller samtidig behandling med lægemidler associeret med PRCA.

Særlige befolkningsgrupper

Der er begrænset erfaring med ikke-kaukasiske patienter og patienter med forhøjet immunologisk risiko (f.eks. retransplantation, påvisning af panelreaktive antistoffer (PRA)).

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kraftigt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Roltisa indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Roltisa indeholder Allura Red AC(E129).

Det kan forårsage allergiske reaktioner

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliske interaktioner

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4. Der er også vist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i den intestinale væg. Samtidig brug af lægemidler eller naturlægemidler, der vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke tacrolimus’ metabolisme og derved nedsætte eller øge tacrolimusblod­koncentrationerne. Ligeledes kan seponering af sådanne produkter eller naturlægemidler påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed blodkoncentrationen af tacrolimus.

Farmakokinetiske studier har indikeret, at stigningen i blodkoncentrationen af tacrolimus ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere hovedsageligt skyldes den øgede orale biotilgængelighed af tacrolimus på grund af hæmning af gastrointestinal metabolisme. Effekten på leverclearance er mindre udtalt.

Det anbefales kraftigt at monitorere tacrolimus’ blodkoncentration nøje under supervision af en transplantationsspecialist, såvel som at monitorere for transplantatfunktion, QT-forlængelse (med EKG), nyrefunktionen og andre bivirkninger, herunder neurotoksicitet, ved samtidig brug af lægemidler, som kan ændre CYP3A4-metaboliseringen, og om nødvendigt at justere eller afbryde tacrolimusdosis for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering (se pkt. 4.2 og 4.4). Ligeledes skal patienterne monitoreres tæt, når de bruger tacrolimus samtidig med flere stoffer, der påvirker CYP3A4, da indvirkningen på eksponering for tacrolimus kan forstærkes eller modvirkes.

De lægemidler, der har indvirkning på tacrolimus, er angivet i tabellen nedenfor. Eksemplerne på lægemiddelinteraktioner er ikke altomfattende eller udtømmende, og derfor skal mærkningen på alle lægemidler, der administreres sammen med tacrolimus, konsulteres for information om metaboliseringsvej, interaktionsveje, potentielle risici og specifikke handlinger, der skal overholdes i forbindelse med samtidig administration.

Lægemidler med indvirkning på tacrolimus

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof | Effekt af lægemiddelinteraktion | Anbefalinger vedrørende samtidig administration |
| Grapefrugt eller grapefrugtjuice | Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) *[se pkt. 4.4].* | Undgå grapefrugt eller grapefrugtjuice |
| Ciclosporin | Kan øge fuldblodsdal­koncentrationerne af tacrolimus. Derudover kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet. | Samtidig anvendelse af ciclosporin og tacrolimus skal undgås *[se pkt. 4.4].* |
| Produkter med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt:  aminoglycosider,  gyrase-hæmmere, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir, aciclovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet | Kan forstærke den nefrotoksiske eller neurotoksiske effekt af tacrolimus. | Samtidig anvendelse af tacrolimus og lægemidler, der vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal nyrefunktionen og andre bivirkninger monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov. |
| Stærke CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), hiv-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir),  HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen af ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forstærker cobicistat og kinasehæmmerne idelalisib, ceritinib.  Stærke interaktioner er også observeret med macrolidantibiotikummet erythromycin. | Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksicitet, neurotoksicitet,  QT-forlængelse), hvilket kræver tæt monitorering *[se pkt. 4.4].*  Der kan forekomme hurtige og skarpe stigninger i tacrolimusniveauet, allerede inden for 1-3 dage efter samtidig administration, på trods af øjeblikkelig reduktion af tacrolimusdosis. Den samlede eksponering for tacrolimus kan stige > 5 gange. Når der administreres kombinationer med ritonavir samtidig, kan tacrolimuseksponeringen stige > 50 gange. Næsten alle patienter kan have brug for en reduktion i tacrolimusdosis, og midlertidig afbrydelse af behandling med tacrolimus kan også være nødvendig.  Indvirkningen på blodkoncentrationerne af tacrolimus kan vare ved i flere dage efter afslutning af den samtidige administration. | Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal det overvejes at springe tacrolimusdosis over på dagen, hvor den stærke CYP3A4-hæmmer initieres.  Genoptag tacrolimus den næste dag i nedsat dosis, baseret på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Ændringer i både tacrolimusdosis og/eller doseringsfrekvens individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationer, som skal vurderes ved start, monitoreres hyppigt i hele forløbet (begyndende inden for de første dage) og vurderes igen ved og efter afslutning af CYP3A4-hæmmeren. Efter afslutningen skal dosis og doseringshyppighed for tacrolimus baseres på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt. |
| Moderate eller svage CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks.azithromycin), calciumkanalblokkere (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale midler elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirale middel letermovir og tyrosinkinasehæmmerne nilotinib, crizotinib og imatinib og (kinesisk) naturmedicin indeholdende ekstrakt af *Schisandra sphenanthera* | Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) *[se pkt. 4.4].* Der kan forekomme en hurtig stigning i tacrolimusniveauet. | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter den samtidige administration. Reducér tacrolimusdosis efter behov *[se pkt. 4.2]*. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt. |
| Det er påvist *in vitro*, at de følgende stoffer er potentielle hæmmere af tacrolimus' metabolisme: bromocriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephenytoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, quinidin, tamoxifen | Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) *[se pkt. 4.4].* | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov *[se pkt. 4.2].*  Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt. |
| Stærke CYP3A4-induktorer: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller perikon (*Hypericum perforatum*) | Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning *[se pkt. 4.4].*  Den maksimale påvirkning af blodkoncentrationerne af tacrolimus kan opnås 1-2 uger efter samtidig administration. Påvirkningen kan vare ved i 1-2 uger efter afslutning af behandlingen. | Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis det ikke kan undgås, kan patienter kræve en øget tacrolimusdosis. Ændringer i tacrolimusdosis skal individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationerne, som skal vurderes ved initiering, monitoreres hyppigt under hele behandlingen (begyndende inden for de første dage) og igen vurderes ved og efter afslutningen af CYP3A4-induktoren. Når brugen af CYP3A4-induktor er afsluttet, kan det være nødvendigt at justere tacrolimusdosis gradvist.  Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt. |
| Moderate CYP3A4-induktorer: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin, svage CYP3A4-induktorer: flucloxacillin | Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning *[se pkt. 4.4].* | Fuldblodsdalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov *[se pkt. 4.2].*  Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt. |
| Cannabidiol (Pgp-hæmmer) | Ved samtidig anvendelse af tacrolimus med cannabidiol er der rapporteret om forhøjet indhold af tacrolimus i blodet. Dette kan skyldes øget biotilgængelighed af tacrolimus som følge af hæmning af det intestinale P-glykoprotein. | Ved samtidig administration af tacrolimus og cannabidiol bør der udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg tacrolimus-dal- koncentrationen i fuldblod, og juster om nødvendigt dosen af tacrolimus *[se pkt. 4.2 og 4.4]*. |
| Produkter med kendt høj affinitet for plasmaproteiner, f.eks.: NSAID, orale antikoagulantia, orale antidiabetika | Tacrolimus er i høj grad bundet til plasmaproteiner. Mulige interaktioner med andre aktive stoffer med kendt høj affinitet for plasmaproteiner skal tages i betragtning. | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov *[se pkt. 4.2].* |
| Prokinetiske midler: metoclopramid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroxid | Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse). | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov *[se pkt. 4.2].*  Nyrefunktionen skal monitoreres tæt, og der skal monitoreres for QT-forlængelse med EKG og for andre bivirkninger. |
| Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider | Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning *[se pkt. 4.4].* | Fuldblodsdalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov *[se pkt. 4.2].*  Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt. |
| Høj dosis af prednisolon eller methylprednisolon | Kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus (stigning eller fald) ved administration til behandling af akut afstødning. | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov. |
| Direkte virkende antiviral (DAA)-behandling | Kan påvirke tacrolimus' farmakokinetik via ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, hvilket er relateret til clearance af hepatitisvirus. Der kan forekomme et fald i tacrolimusblodkoncentrationen. Det CYP3A4-hæmmende potentiale af nogle DAA'er kan imidlertid modvirke denne effekt eller føre til øget blodkoncentration af tacrolimus. | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov for at sikre fortsat virkning og sikkerhed. |

Da tacrolimus kan give hyperkaliæmi eller forstærke en allerede eksisterende hyperkaliæmi, bør høj kaliumindtagelse eller kaliumbesparende diuretika (f.eks. amilorid, triameteren eller spironolacton) undgås (se pkt. 4.4). Der skal udvises forsigtighed, når tacrolimus administreres sammen med andre lægemidler, der øger serumkalium, såsom trimethoprim og cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum som amilorid. Tæt monitorering af serumkalium anbefales.

Effekt af tacrolimus på andre lægemidlers metabolisme

Da tacrolimus er en kendt CYP3A4-hæmmer vil samtidig brug af tacrolimus påvirke metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4.

Ciclosporinets halveringstid er forlænget ved samtidig administration af tacrolimus. Yderligere kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet. Af disse grunde kan det ikke anbefales at administrere ciclosporin sammen med tacrolimus, og man bør udvise forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere er blevet behandlet med ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tacrolimus øger blodkoncentrationen af fenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaserede kontraceptive piller med øget hormoneksponering til følge, skal valg af prævention ske med omtanke.

Der er begrænset erfaring med interaktioner mellem tacrolimus og statiner. Kliniske data tyder på, at statinernes farmakokinetik stort set er uændret ved samtidig administration af tacrolimus.

Data fra dyreundersøgelser har vist, at tacrolimus kunne nedsætte clearance og forøge halveringstiden af pentobarbital og antipyrin.

Mycophenolsyre. Der bør udvises forsigtighed ved skift af kombinationsbehandling fra ciclosporin, der interfererer med enterohepatisk recirkulation af mycophenolsyre, til tacrolimus, som ikke har denne effekt, da det kan medføre ændringer i eksponering for mycophenolsyre. Lægemidler, der interfererer med mycophenolsyres enterohepatiske cyklus kan potentielt reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolsyre. Terapeutisk lægemiddelmonitorering af mycophenolsyre kan være relevant ved skift fra ciclosporin til tacrolimus eller vice versa.

Immunsuppressiva kan påvirke respons på vaccinationer, der under behandling med tacrolimus kan vise sig mindre effektive. Brug af levende, afsvækkede vacciner skal undgås (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Humane data viser, at tacrolimus passerer placenta. Begrænsede data fra organtransplanterede recipienter, der sammenligner tacrolimus med andre immunsuppressive midler, viser ingen tegn på øget risiko for ugunstig indflydelse på graviditetsforløbet eller resultatet heraf ved behandling med tacrolimus. Imidlertid er tilfælde af spontane aborter blevet rapporteret. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt andre relevante epidemiologiske data. Behandling med tacrolimus kan overvejes til gravide kvinder, når der ikke findes andre sikre alternativer, og de opnåede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret. I tilfælde af eksponering *in utero* anbefales det at overvåge det nyfødte spædbarn for tacrolimusbivirkninger (især effekt på nyrerne). Der er risiko for præmatur fødsel (< 37 uger) (forekom ved 66 ud af 123 fødsler, dvs. 53,7 %; dog viste data, at størstedelen af de nyfødte spædbørn havde normal fødselsvægt for deres gestationsalder) såvel som hyperkaliæmi hos det nyfødte spædbarn (forekomst hos 8 ud af 111 nyfødte, dvs. 7,2 %), hvilket dog normaliseres spontant.

Tacrolimus udviser embryo/føtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser, som var toksiske for moderen (se pkt. 5.3).

Amning

Data viser, at tacrolimus udskilles i human mælk. Da man ikke kan udelukke skadelige virkninger på fosteret, bør kvinder i behandling med Roltisa ikke amme.

Fertilitet  
En negativ effekt af tacrolimus på den mandlige fertilitet i form af reduceret spermantal og motilitet blev observeret hos rotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Tacrolimus kan give visuelle og neurologiske forstyrrelser. Denne effekt kan forøges, hvis tacrolimus administreres sammen med alkohol.

Der er ikke foretaget undersøgelser af tacrolimus’ virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Det er vanskeligt at fastslå bivirkningsprofilen ved immunsuppressiv behandling som følge af den tilgrundliggende lidelse og samtidig indtagelse af flere andre lægemidler.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (forekommer hos > 10 % af patienterne) er tremor, nyreinsufficiens, hyperglykæmi, diabetes mellitus, hyperkaliæmi, infektioner, hypertension og insomnia.

Bivirkningernes frekvens er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Som det er tilfældet ved behandling med andre potente immunsuppressive midler, øger behandlingen med tacrolimus patienternes modtagelighed for infektioner (virus, bakterier, svampe, protozoer).

Forløbet af eksisterende infektionssygdomme kan forværres. Systemiske såvel som lokale infektioner kan forekomme.

Tilfælde af CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati og JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) er rapporteret hos patienter, der har fået behandling med Roltisa.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer

Patienter i immunsuppressiv behandling har en øget risiko for at få maligne lidelser. Benigne og maligne neoplasmatiske lidelser herunder EBV-associerede lymfoproliferative lidelser og maligne tilstande i huden er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med tacrolimus.

Blod- og lymfesystem

Almindelig: anæmi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser af røde blodlegemer, leukocytose

Ikke almindelig: koagulationsforstyrrelser, pancytopeni, neutropeni, unormale koagulations- og blødningsanalyser

Sjælden: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinæmi, trombotisk mikroangiopati

Ikke kendt: *pure red cell aplasia*, agranulocytose, hæmolytisk anæmi, febril neutropeni

Immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaktioner er observeret hos patienter, der fik tacrolimus (se pkt. 4.4)

Det endokrine system

Sjælden: hirsutisme

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkaliæmi

Almindelig: metabolisk acidose, andre elektrolytforstyrrelser, hyponatriæmi, hypervolæmi, hyperurikæmi, hypomagnesæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi, nedsat appetit, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, hypertriglyceridæmi, hypofosfatæmi

Ikke almindelig: dehydrering, hypoglykæmi, hypoproteinæmi, hyperfosfatæmi

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelig: insomnia

Almindelig: konfusion og desorientering, depression, angstsymptomer, hallucinationer, mentale lidelser, nedtrykthed, følelsesmæssig labilitet, mareridt

Ikke almindelig: psykotiske forstyrrelser

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine, tremor

Almindelig: forstyrrelser i nervesystemet, krampeanfald, bevidsthedsforstyrrelser, perifer neuropati, svimmelhed, paræstesier og dysæstesier, nedsat skriveevne

Ikke almindelig: encefalopati, blødning i centralnervesystemet og hjerneblødning, koma, tale- og sprogforstyrrelser, paralyse og pareser, amnesi

Sjælden: hypertoni

Meget sjælden: myasteni

Ikke kendt: posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Øjne

Almindelig: øjenlidelser, sløret syn, fotofobi

Ikke almindelig: katarakt

Sjælden: blindhed

Ikke kendt: optisk neuropati

Øre og labyrint

Almindelig: tinnitus

Ikke almindelig: hypoacusis

Sjælden: neurosensorisk døvhed

Meget sjælden: nedsat hørelse

Hjerte

Almindelig: iskæmiske tilstande, takykardi

Ikke almindelig: hjertesvigt, ventrikulære arytmier og hjertestop, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, ventrikulær hypertrofi, palpitationer

Sjælden: perikardial ekssudation

Meget sjælden: *torsades de pointes*

Vaskulære sygdomme

Meget almindelig: hypertension

Almindelig: tromboemboliske og iskæmiske tilstande, vaskulært betinget nedsat blodtryk, blødning, perifere kredsløbsforstyrrelser

Ikke almindelig: dyb venetrombose, shock, infarkt

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: lidelse i lungeparenkymet, dyspnø, pleura-effusion, hoste, pharyngitis, tilstopning og inflammation i næsen

Ikke almindelig: nedsat åndedrætsfunktion, lidelse i luftvejene, astma Sjælden: akut *respiratory distress syndrome*

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: diarré, kvalme

Almindelig: symptomer fra mave-tarm-kanalen, opkastning, abdominalsmerter, inflammatoriske lidelser i mave-tarm-kanalen, blødning i mave-tarm-kanalen, ulceration og perforation i mave-tarm-kanalen, ascites, ulcerøs stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens, oppustethed, tynd afføring

Ikke almindelig: akut og kronisk pancreatitis, paralytisk ileus, gastroøsofagal refluks, nedsat tømning af mavesækken

Sjælden: pseudocyster i pancreas, subileus

Lever og galdeveje

Almindelig: galdegangssygdomme, skade på leverceller og hepatitis, cholestase og gulsot

Sjælden: veneokklusiv leversygdom, trombose i leverarterie

Meget sjælden: leversvigt

Hud og subkutane væv

Almindelig: udslæt, pruritus, alopeci, akne, svedudbrud Ikke almindelig: dermatitis, fotosensibilisering

Sjælden: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) Meget sjælden: Stevens-Johnsons syndrom

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: artralgi, rygsmerter, muskelspasmer, smerte i ekstremiteterne Ikke almindelig: ledproblemer

Sjælden: nedsat mobilitet

Nyre og urinveje

Meget almindelig: nyreinsufficiens

Almindelig: nyresvigt, akut nyresvigt, toksisk nefropati, renal tubulær nekrose, vandladningsproblemer, oliguri, symptomer fra blære og urinveje

Ikke almindelig: hæmolytisk uræmisk syndrom, anuri

Meget sjælden: nefropati, hæmaturi

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: dysmenoré og uterin blødning

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: feber, smerter og ubehag, asteni, ødem, ændret opfattelse af kropstemperatur

Ikke almindelig: influenzalignende symptomer, nervøsitet, fremmedfølelse, multiorgansvigt, trykken for brystet, temperaturintolerans

Sjælden: fald (kortvarigt tab af balance), ulcus, trykken for brystet, tørst

Meget sjælden: øget fedtvæv

Undersøgelser

Meget almindelig: unormale leverfunktionstests

Almindelig: stigning i basisk fosfatase, vægtøgning

Ikke almindelig: forhøjet amylase, EKG-forandringer, forandringer i hjerterytme og puls, vægttab, forhøjet blodlactatdehydrogenase

Meget sjælden: unormalt ekkokardiogram, EKG med QT-forlængelse

Traumer, forgiftning og behandlingskomplikationer

Almindelig: nedsat funktion af transplantat

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af umiddelbart udløste- eller depotformuleringer af tacrolimus, er set. Et antal relaterede sager med transplantatafstødning er rapporteret (frekvensen kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Smerte i ekstremiteterne er blevet beskrevet i en række offentliggjorte casestudier som del af Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). Dette fremstår typisk som en bilateral og symmetrisk, svær stigende smerte i underekstremiteterne og kan være associeret med supra-terapeutiske niveauer af tacrolimus. Syndromet kan reagere på reduktion af tacrolimusdosis. I nogle tilfælde var det nødvendigt at skifte til alternativ immunosuppression.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Erfaring med overdosering er begrænset. Der er blevet rapporteret adskillige tilfælde af utilsigtet overdosering med tacrolimus som: Tremor, hovedpine, kvalme og opkastninger, infektioner, urticaria, letargi og forhøjet blodurinstof, serumkreatinin og alanin-aminotransferase.

Der findes ingen specifik modgift til behandling med tacrolimus. I tilfælde af overdosering må man benytte almene understøttende midler og symptomatisk behandling.

Som følge af den høje molekylvægt, den ringe vandopløselighed og stærke binding til erytrocytter og plasmaprotein vil tacrolimus ikke være dialysabelt. I nogle få tilfælde med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration eller hæmodiafiltration. Ved oral overdosering kan maveskylning og/eller indgift af absorberende stoffer (såsom medicinsk kul) forsøges kort tid efter indtagelse.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, calcineurinhæmmere, ATC-kode: L04AD02.

Virkningsmekanisme

På molekylært niveau synes virkningen af tacrolimus at være medieret af binding til cytosolprotein

(FKBP12), som også er ansvarlig for den intracellulære akkumulering af præparatet. FKBP12-tacrolimus-komplekset bindes specifikt, kompetitivt hæmmende til calcineurin, hvilket medfører en calciumafhængig hæmning af T-cellernes signaltransduktion, således at transskriptionen af visse cytokingener forhindres. Tacrolimus er et meget potent immunsuppressivt middel, der har vist aktivitet i både *in vitro-* og *in vivo-* undersøgelser.

Tacrolimus hæmmer specielt dannelsen af cytotoksiske lymfocytter, som er hovedansvarlige for transplantatafstødning. Tacrolimus hæmmer T-celleaktivering og T-hjælpercelleafhængig B-celleproliferation, samt dannelsen af lymfokiner (såsom interleukin-2 og -3 og γ-interferon) og nedreguleringen af interleukin 2-receptorer.

Resultater fra kliniske studier udført med tacrolimus depotformulering, en gang daglig

Levertransplantation

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus depotformulering og tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse, begge i kombination med kortikosteroider, blev sammenlignet i 471 *de novo* levertransplanterede patienter. Hyppigheden af biopsibekræftet akut afstødning inden for de første 24 uger efter transplantation var 32,6 % i gruppen med tacrolimus depotformulering (N = 237) og 29,3 % i gruppen medg tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse (N = 234). Behandlingsforskellen (tacrolimus depotformulering - tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse) var 3,3 % (95 % konfidensinterval [-5,7 %, 12,3 %]). Overlevelsesraten efter 12 måneder var 89,2 % for tacrolimus depotformulering og 90,8 % for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse; i gruppen med tacrolimus depotformulering døde 25 patienter (14 kvinder, 11 mænd), og i gruppen medtacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse døde 24 patienter (5 kvinder, 19 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 85,3 % for tacrolimus depotformulering og 85,6 % for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse.

Nyretransplantation

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus depotformulering og tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse, begge i kombination med mycophenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, blev sammenlignet i 667 *de novo* nyretransplanterede patienter.

Hyppigheden for biopsibekræftet akut afstødning inden for de første 24 timer efter transplantationen var 18,6 % i gruppen med tacrolimus depotformulering (N = 331) og 14,9 % i gruppen med tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse (N = 336).

Behandlingsforskellen (tacrolimus depotformulering - tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse) var 3,8 % (95 % konfidensinterval [-2,1 %, 9,6 %]). Overlevelsesraten efter 12 måneder var 96,9 % for tacrolimus depotformulering og 97,5 % for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse; i gruppen med tacrolimus depotformulering døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i gruppen med tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse døde 8 patienter (3 kvinder, 5 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 91,5 % for tacrolimus depotformulering og 92,8 % for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse.

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse, ciclosporin og tacrolimus depotformulering, alle i kombination med basiliximab antistofinduktion, MMF og kortikosteroider, blev sammenlignet i 638 *de novo* nyretransplanterede patienter. Hyppigheden af manglende effekt på kliniske endepunkter ved 12 måneder (defineret ved død, tab af transplantat, biopsibekræftet akut afstødning eller ingen opfølgning) var 14,0 % i gruppen med tacrolimus depotformulering (N = 214), 15,1 % i gruppen med tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse (N = 212) og 17,0 % i ciclosporingruppen(N = 212). Behandlingsforskellen var -3,0 % (tacrolimus depotformulering - ciclosporin) (95,2 % konfidensinterval [-9,9 %, 4,0 %]) for tacrolimus depotformulering vs. ciclosporin og -1,9 % (tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse - ciclosporin (95,2 % konfidensinterval [-8,9 %, 5,2 %]) for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse vs. ciclosporin. Overlevelsesraten efter 12 måneder var 98,6 % for tacrolimus depotformulering, 95,7 % for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse og 97,6 % for ciclosporin; i gruppen med tacrolimus depotformulering døde 3 patienter (alle mænd), i gruppen med tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i ciclosporingruppen døde 6 patienter (3 kvinder, 3 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 96,7 % for tacrolimus depotformulering, 92,9 % for tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse og 95,7 % for ciclosporin.

Klinisk virkning og sikkerhed for tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse administreret to gange daglig til primær organ-transplantation

I publicerede, prospektive undersøgelser var oral tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse primært immunsuppressivum hos omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Tolerans af oral tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse i disse publicerede undersøgelser svarer til, hvad der blev rapporteret fra store undersøgelser, hvor tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse blev benyttet til primær behandling efter lever-, nyre- og hjertetransplantationer. Effektresultaterne af de største undersøgelser af hver indikation er opsummeret nedenfor.

*Lungetransplantation*

Interimanalysen af en nyligt afsluttet multicenterundersøgelse med oral tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse omfatter 110 patienter, der blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten tacrolimus eller ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion i doser på 0,01 mg – 0,03 mg/kg/dag. Derpå blev oral tacrolimus administreret i doser på 0,05 – 0,3 mg/kg/dag. Det første år efter transplantationen blev der rapporteret en lavere incidens af akutte afstødningsepisoder for tacrolimus- versus ciclosporinbehandlede patienter (11,5 % versus 22,6 %) og en lavere incidens af kronisk afstødning, bronchiolitis obliterans syndromet (2,86 % versus 8,57 %). 1-års patientoverlevelsesraten var 80,8 % i tacrolimusgruppen og 83 % i ciclosporingruppen.

En anden randomiseret undersøgelse omfattede 66 patienter på tacrolimus og 67 patienter på ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,025 mg/kg/dag, oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,15 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 10-20 ng/mL. 1-års patientoverlevelsesraten var 83 % i tacrolimusgruppen og 71 % i ciclosporingruppen, 2-års patientoverlevelsen var henholdsvis 76 % og 66 %. Akutte afstødningsepisoder per 100 patientdage var numerisk færre i tacrolimusgruppen (0,85 episoder) mod (1,09 episoder) i ciclosporingruppen. Man så obliterativ bronchiolitis hos 21,7 % af patienterne i tacrolimusgruppen sammenlignet med 38,0 % af patienterne i ciclosporingruppen (p=0,025). Der var signifikant flere patienter i ciclosporingruppen (n=13), som måtte overføres til tacrolimus end tacrolimusbehandlede patienter, der måtte overføres til ciclosporin (n=2) (p=0,02) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

I yderligere en undersøgelse i to centre blev 26 patienter randomiseret til tacrolimus versus 24 patienter til ciclosporin. Tacrolimus startede som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,05 mg/kg/dag, hvorefter oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,1 – 0,3 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 12 – 15 ng/mL. 1-års overlevelsesraterne lå på 73,1 % i tacrolimusgruppen versus 79,2 % i ciclosporingruppen. Fraværet af akut afstødning var højere i tacrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og 1 år efter lungetransplantationen (50 % versus 33,3 %).

De 3 undersøgelser viser de samme overlevelsesrater. Incidensen af akut afstødning var numerisk lavere med tacrolimus i alle 3 undersøgelser, og en af undersøgelserne rapporterede signifikant lavere incidens af oblitererende bronchiolitis-syndrom med tacrolimus.

*Pancreastransplantation*

En multicenterundersøgelse med oral tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse, hvori der indgik 205 patienter, der gennemgik simultan pancreas-nyretransplantation blev randomiseret til tacrolimus- (n=103) eller til ciclosporinbehandling (n=102). Den initiale orale per protokol dosis af tacrolimus var 0,2 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at opnå dalkoncentrationer på 8 – 15 ng/mL på 5. dagen og 5 – 10 ng/mL efter 6. måned. Pancreasoverlevelse var efter 1 år signifikant bedre med tacrolimus end med ciclosporin: 91,3 % versus 74,5 % (p< 0,0005), mens overlevelsen af nyretransplantater var den samme i de 2 grupper. I alt skiftede 34 patienter behandling fra ciclosporin til tacrolimus, mens kun 6 tacrolimuspatienter havde behov for alternativ behandling.

*Intestinal transplantation*

Publicerede kliniske resultater fra et enkelt center om brug af oral tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse som primær behandling efter intestinale transplantationer viste, at overlevelsesraten hos 155 patienter (65 intestinal alene, 75 lever og tarm og 25 multivicerale), der fik tacrolimus og prednison, var på 75 % efter 1 år, på 54 % efter 5 år og på 42 % efter 10 år. I de første år var den initiale orale dosis af tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Resultaterne blev kontinuerligt forbedret med øget erfaring over en periode på 11 år. Forskellige innovationer har bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation: teknik til tidlig diagnose af Epstein-Bar (EBV) og CMV-infektioner, knoglemarvs­forøgelse, samtidig brug af interleukin 2- antagonisten daclizumab, lavere initiale doser af tacrolimus med dalkoncentrationer på 10-15 ng/mL og senest bestråling af allotransplantat.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos mennesker er det vist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarmkanalen. Tilgængeligt tacrolimus absorberes almindeligvis hurtigt. Roltisa er en formulering med forlænget frigivelse af tacrolimus, hvilket medfører en forlænget oral absorptionsprofil med en gennemsnitstid til maksimal blodkoncentration (Cmax) på ca. 2 timer (tmax).

Absorptionen er variabel og den orale gennemsnitlige biotilgængelighed af tacrolimus (undersøgt vha. tacrolimus formulering med øjeblikkelig frigivelse) ligger mellem 20 % - 25 % (individuelt hos voksne 6 % - 43 %). Den orale biotilgængelighed af tacrolimus depotformulering var reduceret, hvis det blev indgivet efter et måltid. Både hastighed og absorptionsmængden af tacrolimus depotformulering blev reduceret ved indgift sammen med mad.

Galdeflow påvirker ikke absorptionen af tacrolimus, og derfor kan behandling med Roltisa påbegyndes oralt.

Der er god korrelation mellem AUC og fuldblodsdalkoncentrationerne ved *steady state* for tacrolimus depotformulering. Måling af dalkoncentrationer i fuldblod giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling

Hos mennesker kan tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion bedst beskrives med en to- compartment model.

Tacrolimus er kraftigt bundet til erytrocytterne, således at fuldblod/plasmakvotienten er ca. 20:1. I plasma er tacrolimus stærkt bundet (>98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsagelig til serumalbumin og surt alfa-1-glykoprotein.

Tacrolimus er ekstensivt fordelt i kroppen. På basis af måling af plasmakoncentrationer hos raske forsøgspersoner, fandt man et gennemsnitligt distributionsvolumen ved *steady state* på ca. 1300 L. Det tilsvarende tal baseret på fuldblod var 47,6 L.

Biotransformation

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, primært af cytokrom P450-3A4. Tacrolimus metaboliseres også betydeligt i tarmvæggen. Der er identificeret adskillige metabolitter. Kun en af disse er vist *in vitro* at have immunsuppressiv aktivitet som tacrolimus. De andre metabolitter har kun svag eller ingen immunsuppressiv effekt. I den systemiske cirkulation findes kun en af de inaktive metabolitter i lave koncentrationer. Derfor bidrager metabolitter ikke til tacrolimus farmakologiske effekt.

Elimination

Tacrolimus har en lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale body clearance beregnet ud fra koncentrationer i fuldblod 2,25 L/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede har man set værdier på henholdsvis 4,1 L/time, 6,7 L/time og 3,9 L/time. Faktorer såsom lav hæmatokrit og lavt serumprotein, der giver en øget ubunden fraktion af tacrolimus, samt kortikoidinduceret øget metabolisme, betragtes som hovedårsagerne til den højere clearance, man finder hos transplanterede.

Halveringstiden for tacrolimus er lang og varierer. Hos raske forsøgspersoner er middelværdien for halveringstiden i fuldblod ca. 43 timer.

Efter oral og efter intravenøs administration af 14C-mærket tacrolimus blev størstedelen af radioaktiviteten elimineret i fæces. Omkring 2 % af radioaktiviteten blev elimineret i urinen. Mindre end 1 % af intakt tacrolimus blev fundet i urin og fæces, hvilket indikerer at næsten al tacrolimus metaboliseres før eliminering, idet størstedelen bliver elimineret med galden.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Nyrer og pancreas var de primære organer, der blev påvirket i toksicitetsundersøgelser på rotter og bavianer. Hos rotter forårsagede tacrolimus toksiske virkninger på nervesystemet og øjne. Der sås reversible kardiotoksiske effekter hos kaniner efter intravenøs tacrolimus.

Når tacrolimus administreres intravenøst som hurtig infusion/bolusinjektion ved en dosis på 0,1 til 1,0 mg/kg er der hos nogle dyrearter observeret QTc-forlængelse. Peak-blodkoncentrationer opnået med disse doser var over 150 ng/ml, hvilket er mere end 6 gange højere end gennemsnitlige peak- koncentrationer observeret med tacrolimus depotformulering i forbindelse med transplantation.

Embryoføtal toksicitet sås hos rotter og kaniner og var begrænset til doser, som forårsagede signifikant toksicitet hos moderdyrene. Hos hunrotter blev den reproduktive funktion, herunder fødsel, påvirket negativt ved toksiske doser, og der sås lavere fødselsvægt, levedygtighed og vækst hos afkommet.

I rotter havde tacrolimus en negativ effekt på hannernes fertilitet i form af spermtal og motilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Ethylcellulose (Type 9-11mPa.s)

Butylhydroxytoluen

Hypromellose (Type 4000mPa.s)

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine (geleringsgrad)

Titandioxid (E 171)

Rød jernoxid (E 172)

Gul jernoxid (E 172)

Printblæk:

Shellac

Allura Red AC (E129)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E 171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

Efter åbning af aluminiumsindpakningen: 12 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig PVC/PE/PVDC-aluminiumsfolieblister pakket ind i aluminium PE-pose med et tørremiddel indbygget i filmlaget.

Roltisa 0,5 mg hårde depotkapsler

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Roltisa 1 mg hårde depotkapsler

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1, 60×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Roltisa 3 mg hårde depotkapsler

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Roltisa 5 mg hårde depotkapsler

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.,

Pallini, 15351 Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 66232

1 mg: 66234

3 mg: 66235

5 mg: 66236

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-