

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Colrefuz 500 mikrogrammaa, tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mikrogrammaa kolkisiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 59 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, halkaisijaltaan 6 mm:n kokoinen, litteä ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "0.5".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Kolkisiini on tarkoitettu akuutin kihdin hoitoon.
- Kolkisiini on tarkoitettu kihtikohtauksen estolääkkeenä uraattipitoisuutta alentavien lääkkeiden aloituksen aikana.

Aikuiset ja pediatriset potilaat

- Kolkisiini on tarkoitettu perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) kohtausten sekä amyloidoosin estoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kihti

Akuutti kihtikohtaus

0,5 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa, jota mahdollisesti voi edeltää 1 mg:n aloitusannos. Hoito lopetetaan akuutin kihtikohtauksen mentyä ohi, tai mahdollisesti aikaisemmin, jos ilmenee ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita tai jos paranemista ei havaita hoidon jatkuttua 2–3 vuorokautta.

Yhden hoitajakson aikana ei koskaan saa ylittää 6 mg:n kokonaisannosta. Kun hoitajakso on päättynyt, uuden hoitajakson saa aloittaa aikaisintaan 3 vuorokauden (72 tunnin) kuluttua.

Jos potilaalla ilmenee ripulia tai oksentelua, on Colrefuz-hoito heti keskeytettävä, sillä nämä haittavaikutukset voivat olla myrkytystilan ensioireita.

Kihtihoituksen esto

0,1–1 mg vuorokaudessa (iltaisin).

Pediatriset potilaat

Colrefuz-lääkettä ei saa käyttää lasten ja nuorten hoidossa.

Erityispotilasryhmät

Useiden muiden lääkkeiden (etenkin sytokromi P450 3A4:n, eli CYP3A4:n, tai P-glykoproteiinin estäjien) samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävän kolkisiiniintoksisuuden riskiä. Jos potilas saa samanaikaista hoitoa kohtalaisella tai voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä tai P-glykoproteiinin estäjällä, on kolkisiinin suun kautta otettavaa enimmäisannosta pienennettävä, ja potilasta on seurattava huolellisesti kolkisiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on 0,5 mg. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vuorokausiannos potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on 0,5 mg. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

Perinnöllinen välimerenkuume

Vuorokausiannoksen voi antaa kerta-annoksena. Jos annos on yli 1 mg/vrk, sen voi myös jakaa kahteen osa-annokseen päivässä.

Potilaille, jotka eivät vastaa tavanomaisiin hoitoannoksiin, on kolkisiiniannosta suurennettava asteittain enintään 3 mg:aan/vrk saakka sairauden saamiseksi hallintaan. Jokaista annoslisäystä on seurattava tarkoin mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumisen varalta. Huolellinen seuranta on tarpeen maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Näille potilaille aloitusannosta on pienennettävä 50 % (esim. ≤ 1 mg/vrk).

Aikuiset

1–3 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Kolkisiinia saa määrätä lapsipotilaille ainoastaan sellaisen erikoislääkärin seurannassa, jolla on riittävä tieto ja kokemus sairauden hoidosta.

Suun kautta otettava aloitusannos määräytyy iän perusteella seuraavasti:

- 0,5 mg/vrk alle 5-vuotiaille lapsille
- 1 mg/vrk 5–10-vuotiaille lapsille
- 1,5 mg/vrk yli 10-vuotiaille lapsille.

Amyloidisen nefropatian yhteydessä saatetaan tarvita suurempia, enintään 2 mg:n vuorokausiannoksia.

Jos tarvitaan 0,25 mg:n annoksia hallitsemaan sairautta potilailla, jotka eivät vastaa tavanomaisiin vuorokausiannoksiin, 0,5 mg:n tabletit eivät sovellu tarkoitukseen.

Erityispotilasryhmät

Useiden muiden lääkkeiden (etenkin sytokromi P450 3A4:n, eli CYP3A4:n, tai P-glykoproteiinin estäjien) samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävän kolkisiiniintoksisuuden riskiä. Jos potilas saa samanaikaista hoitoa kohtalaisella tai voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä tai P-glykoproteiinin estäjällä, on kolkisiinin enimmäisannosta pienennettävä, ja potilasta on seurattava huolellisesti kolkisiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on aloitusannosta pienennettävä 50 % (esim. ≤ 1 mg/vrk). Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä on aloitusannosta pienennettävä 50 % (esim. ≤ 1 mg/vrk). Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti kolkisiinin haittavaikutusten varalta. Vaikea maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Potilaat, joilla on veren dyskrasia
- Potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- Potilaat, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kolkisiinini on mahdollisesti toksinen, joten on tärkeää, että tarpeellisen tiedon ja kokemuksen omaavan erikoislääkärin määräämää annosta ei ylitetä.

Kolkisiininilla on kapea terapeutinen leveys. Lääkkeen anto on lopetettava, jos toksisia oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua tai ripulia ilmenee.

Jos potilaalla ilmenee merkkejä tai oireita, jotka saattavat viitata veren dyskrasiaan (kuten kuume, stomatiitti, kurkkukipu tai pitkittynyt verenvuoto), on kolkisiinihoito välittömästi keskeytettävä ja täydellinen hematologinen tutkimus suoritettava.

Varovaisuuteen on syytä seuraavissa tapauksissa:

- maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- kardiovaskulaarinen sairaus
- ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt
- iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat
- potilaat, joiden verenkuvassa on poikkeavuuksia.

Kolkisiinini voi aiheuttaa vaikea-asteista luuydinlamaa (agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombosytopenia). Verisolujen määrien muutokset voivat olla asteittaisia tai hyvin äkillisiä. Erityisesti aplastiseen anemiaan liittyy korkea kuolleisuus. Verenkuvan säännöllinen seuranta on ensiarvoisen tärkeää. Jos potilaalla ilmenee iho-oireita (petekia), on verenkuvatutkimus suoritettava välittömästi.

Makrolidit, CYP3A4:n estäjät, siklosporiini, HIV-proteaaasin estäjät, kalsiumkanavan salpaajat sekä statiinit voivat aiheuttaa kliinisesti merkittäviä interaktioita kolkisiinin kanssa, jotka saattavat johtaa kolkisiinintoksisuuteen (ks. kohta 4.5).

P-gp:n estäjien ja/tai vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö lisää kolkisiininiä situmaa, mikä voi johtaa kolkisiininiin aiheuttamaan toksisuuteen, kuolemantapaukset mukaan lukien. Jos P-gp:n estäjien tai vahvojen CYP3A4:n estäjien käyttö on tarpeen potilailla, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on normaali, suositellaan kolkisiininiannoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5) sekä potilaan huolellista seuranta kolkisiininiin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan

yhteydessä kolkisiinin samanaikaista käyttöä P-gp:n ja/tai vahvan CYP3A4:n estäjän kanssa on vältettävä aina, kun mahdollista, sillä systeemistä altistumista kolkisiinille on näissä tapauksissa sekä vaikea ennustaa että hallita. Niissä poikkeustapauksissa, joissa yliannostusriskistä huolimatta katsotaan olevan hyötyä kolkisiinihoidon jatkamisesta, kun aloitetaan hoito P-gp:n estäjällä ja/tai vahvalla CYP3A4:n estäjällä, on kolkisiiniannosta pienennettävä huomattavasti ja potilasta seurattava huolellisesti.

Kolkisiinin pitkäaikaishoitoon saattaa liittyä B12-vitamiinin puute.

Kolkisiinin akuuttien kihtihoitausten hoidossa ja kihtikohtausten estolääkkeenä uraattipitoisuutta alentavien lääkkeiden aloituksen aikana

Potilaille on kerrottava mahdolliseen raskauteen liittyvistä riskeistä ja tehokkaista ehkäisykeinoista, joita heidän on noudatettava. Naispuolisten potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä kolkisiinihoidon ajan sekä vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Koska kolkisiiniin liittyy huoli mahdollisista siirtövaurioista (ks. kohta 5.3), on miespuolisten potilaiden oltava siirtämättä lasta kolkisiinihoidon aikana sekä vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Tiedot lääkkeen pitkäaikaisturvallisuudesta puuttuvat pediatrien potilaiden osalta. Lasten hoidossa kolkisiinin on ensisijaisesti tarkoitettu käytettäväksi indikaatiossa perinnöllinen välimerenkuume.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mml natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa on vain niukasti tietoa, tai ei tietoja lainkaan. Kolkisiinin haittavaikutusten luonne huomioiden, on varovaisuuteen syytä käytettäessä tätä lääkettä yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa verenkuvaan tai heikentää maksan ja/tai munuaisten toimintaa.

Lisäksi simetidiinin ja tolbutamidin tapaiset lääkkeet voivat heikentää kolkisiinin metaboliaa, ja ne voivat siten johtaa kolkisiinipitoisuuden nousuun plasmassa.

Kolkisiinin on sekä CYP3A4:n että kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Jos veressä on CYP3A4:n tai P-gp:n estäjiä, veren kolkisiinipitoisuus voi nousta. Toksisuutta, mukaan lukien kuolemantapauksia, on raportoitu estäjien, kuten makrolidien (klaritromysiini ja erytromysiini), siklosporiinin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien ja kalsiuminestäjien (esim. verapamiili ja diltiatseemi) samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4).

Greippimehu voi nostaa kolkisiinin pitoisuutta plasmassa. Greippimehua ei siksi saa nauttia yhdessä kolkisiinin kanssa.

Kolkisiiniannosta on mahdollisesti muutettava, jos normaalin munuaisten ja maksan toiminnan omaava potilas tarvitsee hoitoa P-gp:n estäjällä (esim. siklosporiini, verapamiili tai kinidiini) tai vahvalla CYP3A4:n estäjällä (esim. ritonaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, klaritromysiini, telitromysiini, itrakonatsoli tai ketokonatsoli). Edellä mainittujen estäjien samanaikaista käyttöä kolkisiinin kanssa on vältettävä potilailla, joilla on jokin maksa- tai munuaisvaurio (ks. kohta 4.4).

Suolen limakalvon toiminnan muutos voi aiheuttaa korjautuvan syanokobalamiinin (B12-vitamiinin) imeytymishäiriön.

Myopatian ja rabdomyolyysin riski kasvaa, jos kolkisiinia käytetään samanaikaisesti statiinien, fibraattien, siklosporiinin tai digoksiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että kolkisiinilla voi olla negatiivinen vaikutus spermatogeneesiin (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on miespuolisilla potilailla harvoissa tapauksissa kuvattu korjautuvaa oligospermiaa ja atsoospermiaa.

Kolkisiinin perinnöllisen välimerenkuumeen hoidossa

Koska myös perinnöllisen välimerenkuumeen taudinkulku voi johtaa hedelmättömyyteen, on kolkisiinin käytöstä päätettäessä punnittava hoidon hyödyt ja haitat, ja harkittava onko kolkisiinihoito kliinisesti tarpeen.

Kolkisiinin akuuttien kihtihohtausten hoidossa ja kihtikohtausten estolääkkeenä uraattipitoisuutta alentavien lääkkeiden aloituksen aikana

Miespuolisten potilaiden ei pidä siittää lasta kolkisiinihoidon aikana eikä ainakaan kuuteen kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos potilaan naispuolinen partneri kuitenkin tulee raskaaksi mainitun ajan kuluessa, on naisen hakeuduttava perinnöllisyysneuvontaan.

Raskaus

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kolkisiinin perinnöllisen välimerenkuumeen hoidossa

Kohtalaisen laajat tiedot kolkisiinin käytöstä raskaana olevien, perinnöllistä välimerenkuumetta sairastavien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Koska perinnöllisen välimerenkuumeen taudinkulku itsessään myös voi vaikuttaa negatiivisesti raskauteen, on kolkisiinin raskaudenaikaista käyttöä harkittava mahdolliset riskit huomioiden. Käyttöä voidaan harkita, jos lääke on kliinisesti tarpeen.

Kolkisiinin akuuttien kihtihohtausten hoidossa ja kihtikohtausten estolääkkeenä uraattipitoisuutta alentavien lääkkeiden aloituksen aikana

Kolkisiinin raskaudenaikaisesta käytöstä kihtiä sairastavien naisten hoidossa on vain rajallisesti tietoa. Varotoimenpiteenä kolkisiinin käyttöä em. naisille sekä hedelmällisille naisille, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, on vältettävä. Käyttöä voidaan harkita vain, jos muita hoitovaihtoehtoja (kuten tulehduskipulääkkeitä ja glukokortikoideja) ei ole käytettävissä. Naispuolisten potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä kolkisiinihoidon ajan sekä vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos nainen kuitenkin tulee raskaaksi kyseisenä ajanjaksona, on hänen hakeuduttava perinnöllisyysneuvontaan.

Imetys

Kolkisiinin/kolkisiinin metaboliitit on todettavissa kolkisiinihoitoa saavien naisten imetetävinä olevien vastasyntyneiden/vauvojen verestä. Tiedot kolkisiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/vauvaan ovat puutteelliset. Kolkisiinia ei pidä käyttää imettävien, kihtiä sairastavien naisten hoidossa. Perinnöllistä välimerenkuumetta sairastavien naisten osalta on päätettävä, keskeytetäänkö imetys vai keskeytetäänkö/pidättäydäänkö kolkisiinihoidosta. Päätöksenteossa on huomioitava imetyksen edut lapselle ja lääkeshoidon edut äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kolkisiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Uneliaisuuden ja huimauksen mahdollisuus on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu.

Yleisyys on tuntematon, ellei sitä ole ilmoitettu seuraavan luokittelun mukaan:

hyvin yleiset (> 1/10)

yleiset (> 1/100, < 1/10)

melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100)

harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000)

hyvin harvinaiset (< 1/10 000)

tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Luuydinloma, johon liittyy agranulosytoosi, aplastinen anemia

Hermosto

Perifeerinen neuriitti, neuropatia

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Maksa ja sappi

Maksatoksisuus

Iho ja ihonalainen kudos

Alopesia, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Myopatia, rabdomyolyysi

Sukupuolielimet ja rinnat

Amenorrea, dysmenorrea, oligospermia, atsoospermia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Nielun ja kurkunpään kipu

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

B12-vitamiinin puutos

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaistiedot turvallisuudesta puuttuvat pediatristen potilaiden osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kolkisiinilla on kapea terapeutinen leveys ja sen yliannostus on erittäin toksinen. Erityisessä toksisuusriskissä ovat potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ruuansulatuselimistön sairaus tai sydänsairaus, tai jotka ovat hyvin nuoria tai hyvin iäkkäitä. Kolkisiinin yliannostustapauksissa kaikki potilaat on välittömästi ohjattava lääkärin arviointiin riippumatta siitä, onko heillä varhaisia toksisuusoireita vai ei.

Kliiniset oireet:

Akuutin yliannostuksen oireet voivat viivästyä (keskimäärin kolme tuntia). Niitä ovat pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, vuotava gastroenteriitti, hypovolemia, elektrolyyttien poikkeamat, leukosytoosi ja hypotensio vaikea-asteisissa tapauksissa. Toinen vaihe, johon liittyy hengenvaarallisia komplikaatioita, kehittyy 24 – 72 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Siihen kuuluu monielinvajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, sekavuus, kooma, paheneva perifeerinen motorinen ja sensorinen neuropatia, sydänlihasklamppa, pansytopenia, rytmihäiriöt, hengityselinten vajaatoiminta ja konsumptiokoagulopatia. Hengityselinloma ja kardiovaskulaarinen kollapsi johtavat yleensä kuolemaan. Jos potilas selviää, toipumiseen voi liittyä rebound-leukosytoosi ja korjaantuva alopesia, jotka ilmenevät noin viikon kuluttua lääkkeenotosta.

Hoito:

Antidoottia ei ole saatavilla.

Toksisten aineiden poistaminen mahahuuhtelulla yhden tunnin kuluessa akuutista myrkytyksestä.

Suun kautta otettavan lääkkeen käyttöä voidaan harkita aikuisille, jotka ovat nielleet yli 0,1 mg painokiloa kohti, ja lapsille määrästä riippumatta, tunnin kuluessa asian toteamisesta. Hemodialyysillä ei ole tehoa (korkea näennäinen jakautumistilavuus). Tiivis kliininen ja biologinen seuranta sairaalaympäristössä. Oireenmukainen ja supportiivinen hoito: hengityksen seuranta, verenpaineen ja verenkierron ylläpito, neste- ja elektrolyyttitasapainojen korjaus.

Kuolemaan johtava annos vaihtelee suuresti (7 - 65 mg:n kerta-annos), mutta on yleisesti ottaen noin 20 mg aikuisilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kihtilääkkeet, virtsahappometaboliaan vaikuttamattomat valmisteet.
ATC-koodi: M04AC01

Vaikutusmekanismi

Kolkisiinin toimintamekanismia kihdin hoidossa ei täysin tunneta. Leukosyytit fagosytoivat uraattikiteitä, jolloin tulehdustekijöitä vapautuu vereen. Kolkisiinin estää nämä tapahtumat. Lääkkeen vaikutusta voivat edistää myös kolkisiinin muut ominaisuudet, kuten yhteisvaikutukset mikrotubulusten kanssa. Vaikutus alkaa noin 12 tunnin kuluttua oraalista lääkkeenotosta ja se on suurimmillaan 1–2 päivän kuluttua.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen lääkkeenannon jälkeen kolkisiinin imeytyy nopeasti ja lähes kokonaan. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 30 – 120 minuutin kuluttua.

Jakautuminen

Kolkisiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30 %. Kolkisiinin kertyy leukosyytteihin.

Eliminaatio

Kolkisiini metaboloituu osittain maksassa ja sitten osittain sapessa. Se erittyy suuressa määrin (80 %) muuttumattomana ja metaboliitteina ulosteisiin. 10 - 20 % erittyy virtsaan. Puoliintumisaika plasmassa on 30–60 minuuttia ja puoliintumisaika leukosyyteissä noin 60 tuntia.

Pediatriset potilaat

Lapsia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolkisiini aiheuttaa DNA-vaurioita *in vitro*, ja kromosomiberraatiota on havaittu *in vivo*. Omia prekliinisiä tutkimustietoja toksisuudesta ei ole saatavilla.

Eläinkokeissa on todettu, että kolkisiinin aikaansaamalla mikrotubulusten muodostumisen keskeytymisellä on vaikutusta meiosisiin sekä mitosiin. Kolkisiinille altistumisen jälkeen urospuolisilla eläimillä on todettu alentunutta siittiöiden määrää ja morfologialtaan poikkeavia siittiösoluja. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset olivat merkittävästi suuremmat kuin ihmispotilaille määrättävät annokset. Suuret kolkisiiniannokset voivat johtaa teratogeenisiin ja embryotoksisiin vaikutuksiin hiirillä, rotilla ja kaneilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu tärkkelys
natriumtärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Valkoinen läpinäkymätön PVC / alumiini -läpipainopakkaus.

Läpipainopakkaukset: 20 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32225

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.7.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Colrefuz 500 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mikrogram kolkicin.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 59 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

En vit till benvit, rund, 6 mm i diameter, platt tablett med fasade kanter, märkt med "0.5" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Kolkicin är avsett för behandling av akut gikt.
- Kolkicin är avsett att användas som profylax mot giktattacker vid behandlingsinitiering med uratsänkande läkemedel.

Vuxna och pediatrika patienter

- Kolkicin är avsett att användas som profylax mot attacker av familjär medelhavsfeber (FMF) och i förebyggande syfte mot amyloidos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Gikt

Akut giktattack

0,5 mg 2–3 gånger dagligen, möjligen med en föregående startdos på 1 mg. Behandlingen ska pågå tills den akuta attacken är över, eller avslutas tidigare vid fall av gastrointestinala symtom eller om ingen förbättring inträffar inom 2–3 dagar.

En behandlingskur får inte överskrida en total dos på 6 mg. Då behandlingen avslutats, får en ny kur inte starta innan minst 3 dagar (72 timmar) passerat.

Vid fall av diarré eller kräkningar ska behandlingen med Colrefuz omedelbart avbrytas, eftersom dessa reaktioner kan utgöra de första symtomen på intoxication.

Profylax mot giktattacker

0,5 mg–1 mg per dag (ska tas kvällstid).

Pediatriisk population

Colrefuz ska inte användas för behandling av barn och ungdomar.

Särskilda patientgrupper

En samtidig behandling med kolkicin och ett flertal övriga läkemedel, främst läkemedel som hämmar cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) eller P-glykoprotein, har visat sig öka risken för kolkicintoxicitet. Om en patient samtidigt behandlas med en måttlig eller kraftig hämmare av CYP3A4 eller en hämmare av P-glykoprotein, ska den maximala rekommenderade dosen av oralt kolkicin reduceras och patienten övervakas noga för eventuella biverkningar orsakade av kolkicin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion är 0,5 mg per dag, och patienterna ska övervakas noga för eventuell uppkomst av kolkicinorsakade biverkningar. Vid fall av svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosen till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är 0,5 mg per dag, och patienterna ska övervakas noga för eventuell uppkomst av kolkicinorsakade biverkningar. Vid fall av svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Familjär medelhavsfeber

Den dagliga dosen kan ges vid ett doseringstillfälle. Alternativt kan doser på mer än 1 mg/dag fördelas på två doseringstillfällen per dag.

Kolkicindosen ska ökas stegvis upp till ett maximum på 3 mg/dag för att kontrollera sjukdomen hos patienter som inte reagerar på normal standarddosering. Varje ökning av dosen ska övervakas noggrant för att upptäcka eventuella biverkningar. En noggrann uppföljning behövs vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Hos dessa patienter ska startdosen minskas med 50 % (t.ex. ≤ 1 mg/dag).

Vuxna

1–3 mg per dag.

Pediatriisk population

Till barn ska kolkicin endast förskrivas under övervakning av specialistläkare med adekvat kunskap och erfarenhet av användning av detta läkemedel.

Den orala startdosen bestäms på basen av patientens ålder på följande vis:

- 0,5 mg/dag till barn under 5 år
- 1 mg/dag till barn mellan 5 och 10 år
- 1,5 mg/dag till barn över 10 år.

Hos barn med amyloid nefropati kan högre doser på upp till 2 mg/dag krävas.

Tabletter på 0,5 g lämpar sig inte då dosintervall på 0,25 mg behövs för att kontrollera sjukdomen hos patienter där man inte uppnår klinisk respons med standarddosering.

Särskilda patientgrupper

En samtidig behandling med kolkicin och ett flertal övriga läkemedel, främst läkemedel som hämmar cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) eller P-glykoprotein, har visat sig öka risken för kolkicintoxicitet. Om en patient samtidigt behandlas med en måttlig eller kraftig hämmare av CYP3A4 eller en hämmare av P-glykoprotein, ska den maximala rekommenderade dosen av oralt kolkicin reduceras och patienten övervakas noga för eventuella biverkningar orsakade av kolkicin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Startdosen till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ska minskas med 50 % (t.ex. ≤ 1 mg/dag) och patienterna ska övervakas noga för eventuell uppkomst av kolkicinorsakade biverkningar. Vid fall av svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Startdosen till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion ska minskas med 50 % (t.ex. ≤ 1 mg/dag) och patienterna ska övervakas noga för eventuell uppkomst av kolkicinorsakade biverkningar. Vid fall av svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med bloddyskrasier
- Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kolkicin är potentiellt toxiskt så det är viktigt att inte överskrida den dos som är förskriven av specialistläkare med relevant kunskap och erfarenhet.

Kolkicin har ett smalt terapeutiskt fönster. Behandlingen ska därför avslutas om toxiska symtom så som illamående, kräkningar, magsmärtor, diarré uppstår.

Om patienten utvecklar symtom som kan tyda på bloddyskrasier, såsom feber, stomatit, halsont eller förlängd blödningstid, ska behandlingen med kolkicin omedelbart avbrytas och komplett hematologisk undersökning utföras.

Försiktighet rekommenderas vid fall av:

- nedsatt njur- eller leverfunktion
- kardiovaskulär sjukdom
- gastrointestinal störning
- patienter som är äldre eller svaga
- avvikelser i blodbilden.

Kolkicin kan orsaka allvarlig benmärgsdepression (agranulocytos, aplastisk anemi, trombocytopeni). Förändringar i mängden blodceller kan ske gradvis eller väldigt plötsligt. Framförallt aplastisk anemi har en hög dödlighet. Regelbunden blodcellsräkning är väsentligt. Vid hudavvikelser (petekier) ska blodcellsräkning omedelbart utföras.

Ett samtidigt bruk av makrolider, CYP3A4-hämmande medel, ciclosporin, HIV-proteashämmare, kalciumkanalblockerande medel och statiner kan leda till kliniskt betydande interaktioner med kolkicin, vilket kan orsaka kolkicintoxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med P-gp-hämmare och/eller kraftiga CYP3A4-hämmare kommer öka exponeringen av kolkicin, vilket kan leda till kolkicininducerad toxicitet, inklusive dödsfall. Om behandling med P-gp eller en kraftig CYP3A4-hämmare krävs hos patienter med normal njur- och/eller leverfunktion, rekommenderas en reducerad kolkicindos (se avsnitt 4.5). Patienterna ska följas upp noggrant för fall av kolkicinorsakade biverkningar. Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska en kombination av kolkicin med hämmare av P-glykoprotein och/eller kraftiga hämmare av CYP3A4 undvikas så vitt möjligt,

eftersom det kan vara svårt att förutse och kontrollera den systemiska exponeringen för kolkicin. I de undantagsfall där en fortsatt behandling med kolkicin, trots risken för toxicitet, bedöms vara till fördel för patienter som ska inleda behandling med hämmare av P-glykoprotein och/eller någon kraftig hämmare av CYP3A4, ska en adekvat minskning av kolkicindosen och noggrann klinisk uppföljning av patienten initieras.

Långtidsanvändning av kolkicin kan vara förknippad med brist på vitamin B12.

Kolkicin vid behandling av akut gikt eller som profylax mot giktattacker vid behandlingsinitiering med uratsänkande läkemedel

Patienterna ska ges detaljerad information om de möjliga riskerna förknippade med en eventuell graviditet och om de effektiva preventivmetoder som bör följas. Kvinnliga patienter ska använda någon effektiv preventivmetod under hela behandlingen med kolkicin samt i minst tre månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). På basen av risken för möjliga skador på spermerna (se avsnitt 5.3) ska manliga patienter inte avla ett barn medan de behandlas med kolkicin eller inom en period på minst sex månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Pediatrik population

Inga långtidsdata gällande säkerhet finns att tillgå för pediatrika patienter. Hos barn är kolkicin främst indicerat för behandlingen av familjär medelhavsfeber.

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dokumentationen gällande interaktioner med andra läkemedel är knapp eller saknas helt. På grund av de möjliga biverkningarnas natur rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel som kan inverka på blod bilden eller ha en negativ effekt på lever- och/eller njurfunktion.

Dessutom kan läkemedel som cimetidin och tolbutamid dämpa metabolismen av kolkicin och på så vis öka halten av kolkicin i plasma.

Kolkicin är ett substrat för både CYP3A4 och transportproteinet P-gp. I närvaro av CYP3A4 eller P-gp-hämmare kan kolkicinkoncentrationen i blodet öka. Toxicitet, inklusive dödliga fall, har rapporterats vid samtidig användning av hämmare så som makrolider (klaritromycin och erytromycin), ciklosporin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare och kalciumkanalblockerare (t.ex. verapamil och diltiazem) (se avsnitt 4.4).

Grapefruktjuice kan öka koncentrationen av kolkicin i plasma. Grapefruktjuice får därför inte tas samtidigt med kolkicin.

Om en patient med normal njur- och leverfunktion är i behov av en behandling med någon P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil eller kinidin) eller kraftig CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, atazanavir, indinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol eller ketokonazol) kan detta kräva en justering av kolkicindosen. Ett samtidigt bruk av dessa hämmare och kolkicin ska undvikas hos patienter med njur- eller leverskador (se avsnitt 4.4).

En reversibel malabsorption av cyanokobalamin (vitamin B12) kan induceras genom en förändrad funktion av slemhinnorna i magtarmkanalen.

Risken för myopati och rabdomyolys ökar om kolkicin kombineras med statiner, fibrater, ciklosporin eller digoxin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Djurförsök har visat att kolkicin kan ha en negativ inverkan på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3). Sällsynta fall av oligospermi och azospermi hos män finns beskrivna i litteraturen.

Kolkicin vid behandling av familjär medelhavsfeber

Eftersom familjär medelhavsfeber kan leda till infertilitet också utan behandling, ska ett bruk av kolkicin utvärderas mot de möjliga riskerna, och en behandling kan övervägas vid kliniskt behov.

Kolkicin vid behandling av akut gikt eller som profylax mot giktattacker vid behandlingsinitiering med uratsänkande läkemedel

Manliga patienter ska inte avla ett barn medan de behandlas med kolkicin eller inom en period på minst sex månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Om en graviditet ändå inträffar inom dessa tidsramar, ska genetisk rådgivning uppsökas.

Graviditet

Reproduktionstoxicitet har konstaterats i djurförsök (se avsnitt 5.3).

Kolkicin vid behandling av familjär medelhavsfeber

En måttlig mängd data från gravida kvinnor med familjär medelhavsfeber tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av kolkicin. Eftersom sjukdomsförloppet vid familjär medelhavsfeber också kan inverka negativt på en graviditet, ska ett möjligt bruk av kolkicin under graviditet utvärderas mot eventuella risker; och en behandling övervägas vid kliniskt behov.

Kolkicin vid behandling av akut gikt eller som profylax mot giktattacker vid behandlingsinitiering med uratsänkande läkemedel

Mängden data gällande bruk av kolkicin hos gravida kvinnor med gikt är begränsad. Som försiktighetsåtgärd ska en behandling med kolkicin undvikas hos dessa kvinnor samt hos fertila kvinnor som inte använder någon tillförlitlig preventivmetod. En behandling kan endast övervägas om andra behandlingsalternativ, inklusive NSAID-läkemedel och glukokortikoider, inte finns att tillgå. Kvinnliga patienter måste använda någon tillförlitlig preventivmetod under behandlingen med kolkicin och i minst tre månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Om en graviditet ändå inträffar under denna tidsperiod, ska genetisk rådgivning uppsökas.

Amning

Kolkicin och dess metaboliter påträffas hos nyfödda/spädbarn till mödrar som behandlas med läkemedlet. Informationen om eventuella effekter på nyfödda/spädbarn är bristfällig. Kolkicin får inte användas av ammande kvinnor med gikt. Vid fall av ammande kvinnor med familjär medelhavsfeber ska beslut om avbruten amning eller avbruten behandling / ett avstående från behandling med Colrefuz fattas. Beslutet ska baseras på ett övervägande av nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data angående kolicins påverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner finns att tillgå. Dock ska den möjliga dåsigheten och yrseln tas i beaktande.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats.

Frekvensen är ”ingen känd frekvens” om inget annat anges. Frekvenserna definieras på följande vis:

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).

Blodet och lymfsystemet

Benmärgsdepression med agranulocytos och aplastisk anemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Perifer neurit, neuropati.

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, illamående, kräkningar och diarré.

Lever och gallvägar

Levertoxicitet.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci, hudutslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myopati och rabdomyolys.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Amenorré, dysmenorré, oligospermi, azospermi.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Faryngolaryngeal smärta.

Metabolism och nutrition

Brist på vitamin B12

Pediatrisk population

Långtidsdata gällande säkerhet saknas för pediatriska patienter.

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 till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Kolkicin har ett smalt terapeutiskt fönster och är extremt toxisk vid överdos. Patienter med särskilt föreliggande risk för toxicitet är patienter med njur- eller leverfunktionsnedsättning, gastrointestinal sjukdom eller hjärtsjukdom, och mycket unga eller mycket gamla patienter. Vid fall av överdosering ska alla patienter omedelbart utvärderas av läkare, oberoende av om de uppvisar tidiga symtom på toxicitet eller inte.

Kliniska symtom:

Symtomen på akut överdos kan vara fördröjda (i snitt med 3 timmar): illamående, kräkningar, buksmärta, blödande gastroenterit, vätskebrist, avvikande elektrolytnivåer, leukocytos och hypotension i allvarliga fall. Den andra fasen med livshotande komplikationer utvecklas inom 24 till 72 timmar efter administration av läkemedlet: multiorgansvikt, akut njursvikt, förvirring, koma, ökande perifer motorisk och sensorisk neuropati, hjärtmuskelförlamning, pancytopeni, arytmier, andningssvikt, disseminerad intravasal koagulation. Andningssvikt och kardiovaskulär kollaps leder i allmänhet till döden. Om patienten överlever, kan återhämtning återföljas av rebound-leukocytos och reversibel alopeci, med start ungefär en vecka efter överdosen.

Behandling:

Ingen antidot finns.

Eliminering av toxiner genom magsköljning inom en timme efter akut förgiftning.

Aktivt kol kan övervägas hos vuxna som har intagit mer än 0,1 mg/kg kroppsvikt inom 1 timme efter intag, och till barn oberoende av intagen mängd inom 1 timme efter intag. Hemodialys har ingen effekt (hög skenbar distributionsvolym). Noggrann klinisk och biologisk monitorering på sjukhus.

Symtomatisk och understödande behandling: andningskontroll, upprätthållt blodtryck och cirkulation, justering av vätske- och elektrolytbalans.

Den dödliga dosen varierar kraftigt (7 - 65 mg som engångsdos), men är generellt cirka 20 mg hos vuxna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel utan effekt på urinsyrametabolismen

ATC kod: M04AC01

Verkningsmekanism

Kolkicins verkningsmekanism vid behandling av gikt är inte fullt förstådd. Leukocyter fagocyterar uratkristaller, vilket leder till en frisättning av inflammatoriska mediatorer. Kolkicin hämmar dessa processer. Kolkicins övriga egenskaper, så som dess interaktioner med mikrotubuli, kan också bidra till dess funktioner i kroppen. Vid oral administrering är tiden till effektstart ungefär 12 timmar, och maximal effekt uppnås inom 1–2 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kolkicin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administration. Maximal plasmakoncentration nås vanligtvis efter 30 till 120 minuter.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för kolkicin är ungefär 30 %. Kolkicin ackumuleras i leukocyterna.

Eliminering

Kolkicin metaboliseras delvis av levern och därefter delvis av gallan. Läkemedlet utsöndras till stor del (80 %) i oförändrad form och som metaboliter i avföring. 10–20 % utsöndras i urin. Halveringstiden i plasma är 30–60 minuter och halveringstiden i leukocyter cirka 60 timmar.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kolkicin orsakar skador på DNA *in vitro*, och kromosomaberrationer har observerats *in vivo*. Inga toxicitetsdata från egna prekliniska studier finns att tillgå.

Djurförsök har visat att kolkicininducerade avbrott vid uppkomsten av mikrotubuli inverkar på meiosen och mitosen. Hos handjur har ett minskat antal spermier och spermier med avvikande morfologi konstaterats efter exponering för kolkicin. Doserna i dessa försök var avsevärt högre än de som ordinerats till patienter. Höga doser kolkicin kan ge upphov till teratogena effekter och embryonal toxicitet hos möss, råttor och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
pregelatiniserad stärkelse
natriumstärkelseglykolat
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig blisterförpackning av PVC/aluminium.

Blister: 20 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32225

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.7.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 5.6.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.11.2022