

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Colrefuz 0,5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 0,5 mg af colchicini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Ein tafla inniheldur 59 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít til beinhvít, kringlótt, 6 mm í þvermál, flöt tafla með skábrúnum, merkt með „0,5“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

- Colchicin er ætlað til meðferðar við bráðri þvagsýrugigt.
- Colchicin er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar við þvagsýrugigtarkasti við upphaf þvagsýrulækkandi meðferðar.

Fullorðnir sjúklingar og börn

- Colchicin er ætlað til meðferðar við arfengri Miðjarðarhafssótt (e. Familial Mediterranean Fever) til fyrirbyggjandi meðferðar við köstum og mýlildum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Þvagsýrugigt

Brátt þvagsýrugigtarkast

0,5 mg gefin 2 til 3 sinnum á sólarhring, mögulega með 1 mg upphafsskammti á undan. Meðferð skal hætt þegar bráða kastið gengur yfir eða fyrr ef einkenni frá meltingarvegi koma fram og enginn bati sést eftir 2 til 3 daga.

Ekki skal taka meira en 6 mg í meðferðarlotu. Að lokinni meðferðarlotu skal ekki hefja aðra meðferð fyrr en eftir a.m.k. þrjá sólarhringa (72 klst.).

Ef niðurgangur eða uppköst koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með Colrefuz þar sem það geta verið fyrstu merki eitrunar.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti

0,5–1 mg á sólarhring (sem skal taka að kvöldi).

Börn

Ekki má nota Colrefuz hjá börnum og unglíngum.

Sérstakir hópar

Komið hefur fram að samhliða meðferð colchicins og ýmissa lyfja, og þá aðallega hemla cýtókróms P450 3A4 (CYP3A4)/P-glýkópróteins, auki hættu á colchicineitrun. Ef sjúklingur hefur fengið samhliða meðferð með miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A4 hemli eða hemli P-glýkópróteins skal minnka ráðlagðan hámarksskammt colchicins til inntöku og fylgjast náið með aukaverkunum colchicins.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Skammturinn er 0,5 mg á sólarhring fyrir sjúklinga með vægt skerta og miðlungsskerta nýrnastarfsemi og fylgjast skal náið með aukaverkunum colchicins. Sjá kafla 4.3 „Frábendingar“ varðandi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Skammturinn er 0,5 mg á sólarhring fyrir sjúklinga með vægt skerta og miðlungsskerta lifrastarfsemi og fylgjast skal náið með aukaverkunum colchicins. Sjá kafla 4.3 „Frábendingar“ varðandi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi.

Arfgeng Miðjarðarhafssótt

Gefa má skammtinn í stökum skammti eða með því að skipta upp skömmtum sem eru stærri en 1 mg á sólarhring og gefa þá tvisvar á sólarhring.

Hækka skal skammt colchicins í þrepum upp í að hámarki 3 mg á sólarhring til að hafa stjórn á sjúkdómnum hjá sjúklingum sem sýna ekki klíniska svörun við hefðbundnum skammti. Fylgjast skal náið með aukaverkunum þegar dagskammtur er hækkaður. Ef nýrna- eða lifrastarfsemi er skert þarf að hafa náið eftirlit. Minnka skal upphafsskammt þessara sjúklinga um 50% (t.d. ≤ 1 mg á sólarhring).

Fullorðnir

1 til 3 mg á sólarhring.

Börn

Ávísun colchicins til barna skal vera undir eftirliti sérfræðilæknis sem býr yfir nauðsynlegri þekkingu og reynslu.

Upphafsskammtur er til inntöku og stærð hans fer eftir aldri:

- 0,5 mg á sólarhring fyrir börn yngri en 5 ára
- 1 mg á sólarhring fyrir börn á aldrinum 5 til 10 ára
- 1,5 mg á sólarhring fyrir börn eldri en 10 ára

Stærri skammta gæti þurft fyrir börn með mýlildisnýrnakvilla, eða allt að 2 mg á sólarhring.

Þegar þörf er á 0,25 mg skömmtum, t.d. til að hafa stjórn á sjúkdómnum hjá sjúklingum sem sýna ekki klíniska svörun við hefðbundnum skammti, henta 0,5 mg og 1 mg töflur ekki.

Sérstakir hópar

Komið hefur fram að samhliða meðferð colchicins og ýmissa lyfja, þá aðallega hemla cýtókróms P450 3A4 (CYP3A4)/P-glýkópróteins, auki hættu á colchicineitrun. Ef sjúklingur hefur fengið samhliða meðferð með miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A4 hemli eða hemli P-glýkópróteins skal minnka ráðlagðan hámarksskammt colchicins til inntöku og fylgjast náið með aukaverkunum colchicins.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Minnka skal upphafsskammtinn um 50% (t.d. ≤ 1 mg á sólarhring) fyrir sjúklinga með vægt skerta og miðlungsskerta nýrnastarfsemi og fylgjast náið með aukaverkunum colchicins. Sjá upplýsingar um alvarlega skerta nýrnastarfsemi í kafla 4.3 „Frábendingar“.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Minnka skal upphafsskammtinn um 50% (t.d. ≤ 1 mg á sólarhring) fyrir sjúklinga með vægt skerta og miðlungsskerta lifrarstarfsemi og fylgjast náið með aukaverkunum colchicins. Sjá upplýsingar um alvarlega skerta lifrarstarfsemi í kafla 4.3 „Frábendingar“.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töfluna skal gleypa með glasi af vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Sjúklingar með blóðmeini
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Colchicin getur haft eiturverkanir og því er mikilvægt að taka ekki stærri skammt en ávísað er af sérfræðilækni með nauðsynlega þekkingu og reynslu. Meðferðarskammtur colchicins er þröngur. Lyfjagjöf skal hætt ef einkenni eiturverkana, svo sem ógleði, uppköst, kviðverkir, niðurgangur, koma fram.

Ef teikn eða einkenni sem geta bent til blóðmeins koma fram hjá sjúklingi, svo sem hiti, munnbólga, hálssærindi eða langvinn blæðing, skal tafarlaust hætta meðferð með colchicini og framkvæma ítarlega blóðrannsókn.

Gæta skal varúðar ef um er að ræða:

- Skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi
- Hjarta- eða æðasjúkdóm
- Sjúkdóm í meltingarfærum
- Aldraðan eða lasburða sjúkling
- Sjúkling með óeðlilegan blóðkornafjölda

Colchicin getur valdið alvarlegri beinmergsbælingu (kyrningahrapi, vanmyndunarblóðleysi, blóðflagnafæð). Breytingar á blóðfrumnafjölda geta komið fram smám saman eða mjög skyndilega. Sérstaklega er dánartíðni vegna vanmyndunarblóðleysis há. Nauðsynlegt er að framkvæma blóðkornatalningu reglulega. Ef frávik koma fram á húð (depilblæðingar) skal tafarlaust framkvæma blóðkornatalningu.

Makrólíð, CYP3A4 hemlar, kíklósporín, HIV-próteasahemlar, kalsíumgangalokar og statín geta valdið klínískt marktækum milliverkunum við colchicin sem geta leitt til eitrunar af völdum colchicins (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf P-gp hemla og/eða öflugra CYP3A4 hemla eykur útsetningu fyrir colchicini, sem getur leitt til eiturverkana af völdum colchicins, þ.m.t. dauðsfalla. Ef meðferð með P-gp hemli eða öflugum CYP3A4 hemli er nauðsynleg hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi, er ráðlagt að minnka skammtinn af colchicini (sjá kafla 4.2 og 4.5) og fylgjast skal vel með aukaverkunum colchicins hjá sjúklingum. Fyrir sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi skal forðast samhliða notkun colchicins og P-gp hemla og/eða öflugra CYP3A4 hemla þegar það er hægt, þar sem erfitt getur verið að spá fyrir um og hafa stjórn á altækri útsetningu fyrir colchicini. Í þeim

undantekningartilvikum þegar ávinningur telst felast í því að halda áfram meðferð með colchicini þegar byrjað er að nota P-gp hemla og/eða öfluga CYP3A4 hemla, þrátt fyrir mögulega hættu af ofskömmtun, skal minnka skammta colchicins töluvert og hafa náið klínískt eftirlit.

Langtímanotkun colchicins getur tengst B12-vítamínskorti.

Ef colchicin er notað til að meðhöndla bráða þvagsýrugigt eða til fyrirbyggjandi meðferðar við þvagsýrugigtarkasti við upphaf þvagsýrulækkandi meðferðar

Gæta skal þess að sjúklingum sé tilkynnt um mögulega hættu vegna þungunar og um öruggar getnaðarvarnir sem þarf að nota. Kvenkyns sjúklingar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti þrjá mánuði eftir að meðferð með colchicini lýkur (sjá kafla 4.6). Þar sem hugsanlega geta orðið skemmdir á sáðfrumum (sjá kafla 5.3) skulu karlar ekki geta barn meðan á meðferð með colchicini stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við langtímanotkun hjá börnum. Notkun colchicins hjá börnum er fyrst og fremst við ábendingunni arfgeng Miðjarðarhafssótt.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Litlar eða engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir við önnur lyf. Vegna eðli aukaverkananna er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða gjöf lyfja sem geta haft áhrif á fjölda blóðkorna eða neikvæð áhrif á lifrar- og/eða nýrnastarfsemi.

Auk þess geta efni á borð við címetidín og tolbútamíð minnkað umbrot colchicins og þar með aukið plasmáþéttni colchicins.

Colchicin er hvarfefni bæði CYP3A4 og P-gp flutningspróteinsins. Í návist CYP3A4 eða P-gp hemla getur þéttni colchicins í blóðinu aukist. Greint hefur verið frá eiturverkunum, þ.m.t. lífshættulegum tilvikum, við samhliða notkun hemla svo sem makrólíða (klaritrómýcíns og erýtrómýcíns), ciklósporíns, ketókónazóls, ítrakónazóls, vorikónazóls, HIV-próteasahemla, kalsíumgangablokka svo sem verapamíls og diltíazems (sjá kafla 4.4).

Greipaldinsafi getur hækkað plasmagildi colchicins. Því skal ekki drekka greipaldinsafa með colchicini.

Ef meðferð með P-gp hemli (t.d. ciklósporíni, verapamíli eða kínidíni) eða öflugum CYP3A4 hemli (t.d. rítónavíri, atasanavíri, indínavíri, klaritrómýsíní, telítrómýsíní, ítrakónazólí eða ketókónazólí) er nauðsynleg fyrir sjúklinga með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi gæti þurft að aðlaga skammta colchicins. Fordast skal samhliða gjöf slíkra hemla og colchicins hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarskemmdir (sjá kafla 4.4).

Afturkræf skerðing á frásogi cýanókóbalamíns (B₁₂ vítamíns) getur komið fram vegna breytinga á starfsemi slímhúðar í meltingarvegi.

Hætta á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst við samhlíða notkun colchicins og statína, fibrata, ciklósporíns eða digoxíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að gjöf colchicins getur haft neikvæð áhrif á sæðismyndun (sjá kafla 5.3). Vitað er um mjög sjaldgæf tilfelli sæðisfrumnaeklu og sáðfrumuleysis hjá karlmönnum úr birtum heimildum.

Ef colchicin er notað til meðferðar við arfgengri Miðjarðarhafssótt

Þar sem ómeðhöndluð arfgeng Miðjarðarhafssótt getur einnig leitt til ófrjósemi skal veða ávinning af notkun colchicins á móti áhættu og íhuga má notkun ef klínísk þörf er á.

Ef colchicin er notað til að meðhöndla bráða þvagsýrugigt eða til fyrirbyggjandi meðferðar við þvagsýrugigtarkasti við upphaf þvagsýrulækkandi meðferðar

Karlkyns sjúklingar skulu ekki geta barn meðan á meðferð með colchicini stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4). Ef kona verður engu að síður þunguð á þessu tímabili skal veita erfðaráðgjöf.

Meðganga

Rannsóknir á dýrum gefa til kynna eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ef colchicin er notað til meðferðar við arfgengri Miðjarðarhafssótt

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu kvenna með arfgenga Miðjarðarhafssótt og þær benda til þess að colchicin valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Þar sem ómeðhöndluð arfgeng Miðjarðarhafssótt getur einnig haft neikvæð áhrif á meðgöngu skal veða ávinning af notkun colchicins á móti áhættu og íhuga má notkun ef klínísk þörf er á.

Ef colchicin er notað til að meðhöndla bráða þvagsýrugigt eða til fyrirbyggjandi meðferðar við þvagsýrugigtarkasti við upphaf þvagsýrulækkandi meðferðar

Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi notkun colchicins hjá barnshafandi konum með þvagsýrugigt. Til öryggis skal forðast notkun colchicins hjá þessum sjúklingahópi og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn og aðeins íhuga notkun ef aðrir meðferðarkostir á borð við bólgueyðandi gigtarlyf og sykurstera eiga ekki við. Kvenkyns sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti þrjú mánuði eftir að meðferð með colchicini lýkur (sjá kafla 4.4). Ef kona verður engu að síður þunguð á þessu tímabili skal veita erfðaráðgjöf.

Brjóstgjöf

Colchicin/umbrotsefni hafa greinst í brjóstmylkingum ef móðirin notar lyfið. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif colchicins á nýbura/ungbörn. Konur með þvagsýrugigt sem eru með barn á brjósti skulu ekki nota colchicin. Fyrir konur með arfgenga Miðjarðarhafssótt sem eru með barn á brjósti þarf að veða og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Colrefuz.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif colchicins á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal hafa í huga möguleika á syfju og sundli.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram.
Tíðni er óþekkt nema hún sé skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Blóð og eitlar

Beinmergsbæling með kyrningahrapi og vanmyndunarblóðleysi

Taugakerfi

Úttaugabólga, taugakvilli

Meltingarfæri

Algengar: kviðverkur, ógleði, uppköst og niðurgangur

Lifur og gall

Eiturverkun á lifur

Húð og undirhúð

Hármissir, útbrot

Stoðkerfi og bandvefur

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa

Æxlunarfæri og brjóst

Tíðateppa, tíðaprautir, sæðisfrumnaekla, geldsæði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Verkur í koki og barkakýli

Efnaskipti og næring

Skortur á B12-vítamíni

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við langtímanotkun hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Meðferðarskammtur colchicins er þröngur og eiturverkanir miklar við ofskömmun. Sjúklingar sem eiga eiturverkanir sérstaklega á hættu eru þeir sem hafa skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, meltingarfæra- eða hjartasjúkdóma og háaldraðir sjúklingar. Ef um ofskömmun colchicins er að ræða skal vísa öllum sjúklingum, jafnvel þó fyrstu einkenni hafi ekki komið fram, strax í lækni skoðun.

Klínísk einkenni:

Einkenni bráðrar ofskömmunar geta verið síðbúin (að meðaltali eftir 3 klst.): ógleði, uppköst, kviðverkur, blæðandi maga- og garnabólga, vökvaskortur, frávik í blóðsöltum, hvítfrumnafjölgun, í alvarlegum tilvikum lágþrýstingur. Seinna stigið með lífshættulegum fylgikvillum kemur fram 24 til 72 klst. eftir lyfjagjöf: fjöllíffærabilun, bráð nýrnabilun, rugl, dá, vaxandi taugakvilli í hreyfi- og skyntaugum, hjartavöðvabæling, blóðfrumnafæð, hjartsláttartruflanir, öndunarbílun, dreifð blóðstorknun. Dauðsfall verður yfirleitt vegna öndunarbælingar og hjarta- og æðaáfalls. Ef sjúklingur lifir af geta bakslags (rebound) hvítfrumnafjölgun og afturkræft hárlós komið fram u.þ.b. viku eftir að lyfið var upphaflega tekið inn.

Meðferð:

Ekkert mótlyf er fánlegt.

Fjarlæging eiturefna með magaskolon innan við einni klukkustund eftir bráða eitrun.

Íhuga gjöf lyfjakola til inntöku hjá fullorðnum sem tekið hafa inn meira en 0,1 mg/kg líkamsþyngdar, innan 1 klst. frá upphafi einkenna og hjá börnum sem hafa tekið hvaða magn sem er, innan 1 klst. frá upptöku einkenna. Blóðskilun hefur engin áhrif (mikið dreifingarrúmmál). Nákvæmt klínískt og líffræðilegt eftirlit á sjúkrahúsi.

Einkennabundin meðferð og stuðningsmeðferð: eftirlit með öndun, viðhald blóðþrýstings og blóðrásar, leiðrétting á vökva- og blóðsaltaójafnvægi.

Mjög breytilegt er hve stór skammtur er banvænn (7-65 mg í einum skammti), en er almennt um 20 mg hjá fullorðnum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf án áhrifa á umbrot þvagsýru, ATC-flokkur: M04AC01

Verkunarháttur

Verkunarháttur colchicins við meðferð þvagsýrugigtar er ekki þekktur að fullu. Úratkristallar verða fyrir agnaáti hvítkorna. Með því losna þættir sem valda bólgum. Colchicin hamlar þessum ferlum. Aðrir eiginleikar colchicins svo sem milliverkun við örþiplur, gætu einnig haft áhrif á verkunina. Áhrif koma fram u.þ.b. 12 klst. eftir inntöku og ná hámarki eftir 1 til 2 daga.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Colchicin frásogast hratt og nánast að fullu eftir inntöku. Hámarkþéttni í plasma næst yfirleitt eftir 30 til 120 mínútur.

Dreifing

Próteinbinding colchicins í plasma er um 30%. Það safnast upp í hvítkornum.

Brotthvarf

Colchicin er að hluta umbrotið í lifur og síðan að hluta með galli. Það er skilið út að stærstum hluta (80%) í óbreyttu formi og sem umbrotsefni í hægðum. 10–20% eru skilin út í þvagi. Helmingunartími í plasma er 30–60 mínútur og um 60 klukkustundir í hvítkornum.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Colchicin veldur DNA-skemmdum *in vitro* og litningafrávik komu fram *in vivo*. Engar upplýsingar um eiturverkanir liggja fyrir úr forklínískum rannsóknum framleiðandans.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að röskun á myndun örþípla af völdum colchicins hefur áhrif á rýriskiptingu (meiösu) og kjarnaskiptingu (mítösu). Minni fjöldi sæðisfrumna og sæðisfrumur með óeðlilega formgerð hafa sést í karldýrum eftir útsetningu fyrir colchicini. Skammtar í þessum rannsóknum voru töluvert stærri en skammtar sem eru ávísaðir fyrir notkun hjá sjúklingum. Stærri skammtar af colchicini geta valdið fósturskemmdum og eiturverkunum á fósturvísu í mús, rottum og kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Forhleypt sterkja
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar ógegnsæjar PVC/sléttar álþynnur sem hægt er að þrýsta í gegnum.

Þynnur: 20, 30, 50 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/15/012/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. mars 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júlí 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. maí 2025.