

5. januar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Colchicin "Tiofarma", tabletter**

*Vigtig advarsel!*

*På grund af det snævre terapeutiske område for colchicin må den anbefalede maksimale dosis ikke overskrides. Overdosering, herunder ignorering af interaktioner, kan føre til en fatal, yderst smertefuld og irreversibel forgiftning med død som følge. Der henvises til pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9 i dette produktresumé.*

*Lægemidlet skal holdes uden for andres rækkevidde før eller efter brug.*

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

30758

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Colchicin "Tiofarma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Colchicin "Tiofarma" 0,5 mg tabletter indeholder 0,5 mg colchicin.

Hver Colchicin "Tiofarma" 1 mg tabletter indeholder 1 mg colchicin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 0,5 mg tablet indeholder 83 mg lactosemonohydrat, svarende til 78,6 mg lactose, vandfri.

Hver 1 mg tablet indeholder 166 mg lactosemonohydrat, svarende til 157,2 mg lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Colchicin "Tiofarma" 0,5 mg tabletter er runde, flade, offwhite tabletter med facet, ca. 6 mm i diameter, ca. 3 mm tykke og præget med "0,5" på den ene side.

Colchicin "Tiofarma" 1 mg tabletter er ovale offwhite tabletter, ca. 12 mm lange, ca. 3 mm tykke og præget med "C1C" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne*

* Colchicin er indiceret til behandling af akut urinsyregigt
* Colchicin er indiceret til profylakse af urinsyregigtanfald under indledning af uratsænkende behandling.

*Voksne og pædiatriske patienter*

* Colchicin er indiceret til familiær middelhavsfeber til profylakse af anfald og forebyggelse af amyloidose.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Urinsyregigt*

*Akut urinsyregigtanfald*

0,5 mg 2 til 3 gange daglig, muligvis med en initial dosis på 1 mg før det. Behandlingen skal seponeres, når det akutte anfald er overstået, eller tidligere, i tilfælde af gastrointestinale symptomer og ingen forbedring efter 2 til 3 dage.

I behandlingsforløbet må der ikke tages mere end 6 mg. Efter afslutning af et behandlingsforløb bør et andet forløb ikke påbegyndes inden for mindst 3 dage (72 timer).

Hvis diarré eller opkastning forekommer, skal Colchicin "Tiofarma" seponeres omgående, eftersom disse kan være de første tegn på forgiftning.

*Profylakse af urinsyregigtanfald*

0,5-1 mg pr. dag (tages om aftenen).

Pædiatrisk population

Colchicin "Tiofarma" bør ikke anvendes til børn og unge.

Særlige grupper

Samtidig administration af colchicin sammen med flere andre lægemidler, oftest hæmmere af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein har vist at øge risikoen for colchicin-toksicitet. Hvis en patient har modtaget samtidig behandling med en moderat eller potent hæmmer af CYP3A4 eller med en hæmmer af P-glykoprotein, skal den maksimale dosis af oralt colchicin mindskes og overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin.

Patienter med nyresygdom

Hos patienter med mild til moderat nyresygdom, er dosis 0,5 mg daglig, og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Ved alvorlig nyresygdom, se kontraindikationer, pkt. 4.3.

Patienter med leversygdom

Hos patienter med mild til moderat leversygdom er dosis 0,5 mg daglig, og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Ved alvorlig leversygdom, se kontraindikationer, pkt. 4.3.

*Familiær middelhavsfeber*

Dosis kan gives som en enkelt dosis, eller doser på over 1 mg/dag kan opdeles og gives to gange daglig.

Colchicindosis bør sættes op trinvist til maksimalt 3 mg/dag for at kontrollere sygdom hos patienter, som ikke klinisk reagerer på standarddosis. En stigning i den daglige dosis monitoreres tæt for bivirkninger. Omhyggelig monitorering er nødvendig ved nedsat nyre- eller leverfunktion. Hos disse patienter bør startdosis sættes ned med 50 % (f.eks. ≤1 mg/dag).

*Voksne*

1 til 3 mg pr. dag.

*Pædiatrisk population*

Til pædiatrisk brug bør colchicin kun ordineres under supervision af en læge med den nødvendige viden og erfaring.

Der bør gives en startdosis oralt på basis af alder:

* 0,5 mg/dag hos børn under 5 år
* 1 mg/dag hos børn fra 5 til 10 år
* 1,5 mg/dag hos børn over 10 år

Hos børn med amyloid nefropati kan der være behov for højere daglige doser på op til 2 mg/dag.

Når der er behov for doser på 0,25 mg, f.eks. for at kontrollere sygdom hos patienter, som ikke responderer klinisk på en standarddosis, er tabletten på 0,5 mg og 1 mg ikke relevant.

Særlige grupper

Samtidig administration af colchicin sammen med flere andre lægemidler, oftest hæmmere af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein, har vist at øge risikoen for colchicin-toksicitet. Hvis en patient har modtaget samtidig behandling med en moderat eller potent hæmmer af CYP3A4 eller med en hæmmer af P-glykoprotein, skal den maksimale dosis af oralt colchicin mindskes og overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin.

Patienter med nyresygdom

Hos patienter med mild til moderat nyresygdom, skal startdosis reduceres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/dag), og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Se kontraindikationer, pkt. 4.3 vedrørende alvorlig nyresygdom.

Patienter med leversygdom

Hos patienter med mild til moderat leversygdom, skal startdosis reduceres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/dag), og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Se kontraindikationer pkt. 4.3 vedrørende alvorlig leversygdom.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten synkes med et glas vand.

Hos børn under 1 år kan en oral opløsning af colchicin overvejes.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med bloddyskrasier
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion
* Patienter med svært nedsat leverfunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Colchicin er potentielt toksisk, og det er derfor vigtigt ikke at overskride den dosis, der er ordineret af en læge med den nødvendige viden og erfaring. Colchicin har et smalt terapeutisk vindue. Administrationen bør ophøre, hvis der opstår toksiske symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter og diarré.

Hvis patienterne udvikler tegn eller symptomer, der kunne indicere en blodcelledyskrasi, f.eks. feber, stomatitis, ondt i halsen eller længerevarende blødning, bør behandling med colchicin ophøre omgående, og der bør straks foretages en fuldstændig hæmatologisk undersøgelse.

Der rådes til forsigtighed i tilfælde af:

* Nedsat lever- eller nyrefunktion
* Kardiovaskulær sygdom
* Gastrointestinale lidelser
* Ældre og svækkede patienter
* Patienter med unormale blodtællinger

Colchicin kan medføre alvorlig knoglemarvsdepression (agranulocytose, aplastisk anæmi, trombocytopeni). Forandringer i blodtællinger kan være gradvise eller meget pludselige. Særligt aplastisk anæmi har en høj dødelighed. Periodiske kontroller af blodtællinger er essentielt. Hvis der forekommer hudabnormiteter (petekkier), bør blodtællingen kontrolleres omgående.

Makrolider, CYP3A4-hæmmere, ciclosporin, HIV-proteasehæmmere, calciumkanal­blokkere og statiner kan forårsage klinisk signifikante interaktioner med colchicin, som kan føre til colchicininduceret toksicitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med P-gp-hæmmere og/eller stærke hæmmere af CYP3A4 vil øge eksponeringen over for colchicin som kan føre til colchicininduceret toksicitet og dødsfald. Hvis behandlingen med en P-gp-hæmmer eller en stærk hæmmer af CYP3A4 kræves for patienter med normal nyre- og/eller leverfunktion, anbefales en reduktion i dosis med colchicin (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5), og patienter skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin.

For patienter med svækket nyre- eller leverfunktion skal kombinationen af colchicin og P-gp-hæmmere og/eller kraftige hæmmere af CYP3A4 undgås, hvis det på nogen måde er muligt, eftersom det kan være vanskeligt at forudsige og kontrollere systemisk eksponering over for colchicin. I de særlige tilfælde, hvor det kan være fordelagtigt at fortsætte med colchicin, når der startes på P-gp-hæmmere og/eller stærke hæmmere af CYP3A4, på trods af den potentielle risiko for overdosis, skal signifikante dosisreduktioner af dosis med colchicin og nøje klinisk overvågning anvendes.

*I tilfælde af at colchicin anvendes til akut urinsur gigt eller som profylakse i behandlingen af et urinsyregigtanfald under indledning af uratsyrenedsættende behandling*

Patienter bør informeres grundigt om de potentielle risicii forbindelse med en eventuel graviditet og om de præventive forholdsregler, der skal følges. Kvindelige patienter skal anvende effektive præventionsmidler under og i mindst tre måneder efter seponeringen af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.6). På grundlag af bekymringer vedrørende en potentiel beskadigelse af sædceller (se pkt. 5.3) må mandlige patienter ikke få børn under og i mindst tre måneder efter afbrydelse af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.6).

Langvarig anvendelse af colchicin kan være forbundet med mangel på B12-vitamin.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ikke langtidssikkerhedsdata hos pædiatriske patienter. Anvendelse af colchicin hos børn er primært indiceret for indikationen familiær middelhavsfeber.

**Colchicin Tiofarma indeholder lactose**

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

**Colchicin Tiofarma indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Interaktioner med andre lægemidler er kun sparsomt eller slet ikke dokumenteret. Set i lyset af typen af bivirkninger bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, som kan påvirke blodtællingen eller har en negativ indvirkning på lever- og/eller nyrefunktionen.

Desuden kan stoffer som cimetidin og tolbutamid reducere colchicins metabolisering, og derved stiger plasmaniveauerne af colchicin.

Colchicin er et substrat for både CYP3A4 og transportproteinet P-gp. Ved tilstedeværelse af CYP3A4- eller P-gp-hæmmere kan koncentrationen af colchicin i blodet stige. Toksicitet, inklusive fatale tilfælde, er rapporteret ved samtidig brug af hæmmere som makrolider (clarithromycin og erythromycin), ciclosporin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, HIV-proteasehæmmere og calciumkanalantagonister som verapamil og diltiazem. Det er blevet rapporteret, at samtidig administration af azithromycin med colchicin fører til forhøjede serumniveauer af colchicin. Under behandling med azithromycin og efter seponering er klinisk opfølgning og potentiel opfølgning af serumniveauer af colchicin nødvendig (se pkt. 4.4).

Grapefrugtjuice kan øge plasmaniveauerne af colchicin. Grapefrugtjuice bør derfor ikke tages sammen med colchicin.

Hvis behandling med en P-gp-hæmmer (f.eks. ciclosporin, verapamil eller quinidin) eller stærk CYP3A4-hæmmer (f.eks. ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol eller ketaconazol) er nødvendig hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion, kan justering af colchicindosis være nødvendig. Samtidig brug af sådanne hæmmere og colchicin bør undgås hos patienter med nyre- eller leverskade (se pkt. 4.4).

Reversibel malabsorption af cyanocobalamin (B12-vitamin) kan induceres af en ændret funktion i tarmslimhinden.

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges, når colchicin kombineres med statiner, fibrater, ciclosporin eller digoxin.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist, at administration af colchicin kan påvirke spermatogenesen negativt (se pkt. 5.3). Der kendes sjældne tilfælde af reversibel oligospermi og azoospermi hos mænd i litteraturen.

*I tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af familiær middelhavsfeber (FMF)*

Da forløbet af familiær middelhavsfeber uden behandling også kan føre til infertilitet, bør anvendelse af colchicin afvejes med de potentielle risici og kan overvejes, hvis der findes kliniske tegn på, at behandling er nødvendig.

*I* *tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af akut urinsur gigt eller som profylakse i behandlingen af et urinsyregigtanfald under indledning af uratsyrenedsættende behandling*Mandlige patienter bør ikke blive fædre til et barn under og i mindst 6 måneder efter seponeringen af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.4). Hvis graviditet imidlertid forekommer inden for denne tidsperiode, skal der gives genetisk rådgivning.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

*I tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af FMF*

En moderat mængde data fra gravide kvinder med FMF indikerer, at der ikke opstår misdannende eller føtal/neonatal toksicitet på grund af colchicin. Da forløbet af ubehandlet FMF også kan indvirke negativt på graviditeten, skal brugen af colchicin under graviditet afvejes mod de potentielle risici og kan overvejes, hvis der findes kliniske tegn på, at behandling er nødvendig.

*I tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af akut urinsur gigt eller som profylakse i behandlingen af et urinsyregigtanfald under indledning af uratsyrenedsættende behandling*

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af colchicin til gravide kvinder med urinsur gigt. Som en sikkerhedsforanstaltning bør anvendelse af colchicin hos denne patientpopulation og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektive svangerskabsforebyggende midler undgås, og må kun overvejes hvis andre muligheder, herunder NSAID’er og glukokortikoider ikke er relevante. Kvindelige patienter skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under og i mindst tre måneder efter seponering af behandling med colchicin (se pkt. 4.4). Hvis graviditet imidlertid forekommer inden for denne tidsperiode, skal der gives genetisk rådgivning.

Amning

Colchicin/metabolitter findes hos nyfødte/spædbørn, der ammes af kvinder i behandling. Der foreligger utilstrækkelig information om colchicins virkning hos nyfødte/spædbørn. Colchicin bør ikke anvendes til ammende kvinder med urinsur gigt. Hos ammende kvinder med FMF skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller om behandlingen med Colchicin "Tiofarma" skal seponeres/fravælges, mens fordelene ved amning for barnet og fordelene for kvinden ved behandlingen tages i betragtning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen data vedrørende colchicins påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der bør dog tages højde for muligheden for døsighed eller svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Der er observeret følgende bivirkninger.

Hyppighederne er ukendt, medmindre de er anført under en af følgende klassifikationer:

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)

*Blod og lymfesystem*

Knoglemarvsdepression med agranulocytose og aplastisk anæmi.

*Nervesystemet*

Perifer neuritis, neuropati

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré

*Lever og galdeveje*

Levertoksicitet

*Hud og subkutane væv*

Alopeci, udslæt

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Myopati og rhabdomyolyse

*Det reproduktive system og mammae*

Amenoré, dysmenoré, oligospermi, azoospermi

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Faryngolaryngeale smerter

*Metabolisme og ernæring*

Mangel på B12-vitamin

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ikke langtidssikkerhedsdata hos pædiatriske patienter.

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**

Colchicin har et smalt terapeutisk vindue og er ekstremt toksisk ved overdosering. Patienter med særlig toksicitetsrisiko er dem med nedsat nyre- eller leverfunktion, gastrointestinal sygdom eller hjertesygdom og patienter med meget høj alder. Efter overdosis med colchicin bør alle patienter, selv ved manglende tidlige symptomer, henvises til omgående medicinsk undersøgelse.

Klinisk:

Symptomer ved akut overdosis kan være forsinkede (i gennemsnit 3 timer): kvalme, opkastning, mavesmerter, blødende gastroenteritis, volumendepletion, unormale elektrolytter, leukocytose, hypotension i alvorlige tilfælde. Den anden fase med livstruende komplikationer udvikles 24 til 72 timer efter administration af lægemidlet: multisystemisk organdysfunktion, akut nyresvigt, konfusion, koma, ascenderende perifer motorisk og sensorisk neuropati, myokardiedepression, pancytopeni, arytmier, respirationssvigt, konsumptionskoagulopati. Dødsfald er ofte på grund af respirationsdepression og kardiovaskulær kollaps. Hvis patienten overlever, kan restitution være ledsaget af rebound-leukocytose og reversibel alopeci, der starter omkring 1 uge efter den initiale indtagelse.

Behandling:

Der er ingen tilgængelig antidot.

Elimination af toksiner ved ventrikelskylning inden for 1 time efter akut forgiftning.

Overvej aktivt kul oralt hos voksne, der har indtaget mere end 0,1 mg/kg kropsvægt inden for 1 time fra modtagelsen, og ved indtagelse af enhver mængde hos børn inden for 1 time fra modtagelsen.

Hæmodialyse har ingen virkning (tilsyneladende højt distributionsvolumen).

Tæt klinisk og biologisk monitorering på hospitalet.

Symptomatisk og understøttende behandling: respirationskontrol, opretholdelse af blodtryk og cirkulation, korrektion af væske- og elektrolytforstyrrelser.

Den dødelige dosis varierer bredt (7-65 mg enkeltdosis) hos voksne, men er generelt omkring 20 mg.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 04 AC 01. Midler mod arthritis urica, midler uden virkning på urinsyre-metabolismen.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Colchicins virkningsmekanisme ved behandling af urinsyregigt er ikke fuldstændig kendt. Uratkrystaller fagocyteres af leukocytter. Herved udløses inflammatoriske faktorer. Colchicin hæmmer disse processer. Andre egenskaber ved colchicin, f.eks. interaktion med mikrotubuli, kan også bidrage til dets virkning.

Virkningen indtræder ca. 12 timer efter oral administration og er maksimal efter 1 til 2 dage.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Colchicin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration. Maksimale plasmakoncentrationer opnås normalt efter 30 til 120 minutter.

Fordeling

Plasmaproteinbinding af colchicin er ca. 30 %. Det akkumuleres i leukocytter.

Elimination

Colchicin metaboliseres i leveren og derefter delvist via galden. Det udskilles i omfattende grad (80 %) i uomdannet form og som metabolitter i fæces, 10-20 % udskilles i urinen. Plasmahalveringstiden er 30-60 minutter og ca. 60 timer i leukocytter.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data hos børn.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Colchicin forårsager DNA-skader *in vitro,* og der er observeret kromosomafvigelser *in vivo*. Der foreligger ingen toksicitetsdata fra egen præklinisk forskning.

Dyreforsøg har vist, at colchicininduceret disruption af mikrotubulidannelse har en effekt på meiosen og mitosen. Efter eksponering for colchicin er der påvist reduceret sædcelletal, og der er påvist sædceller med unormal morfologi hos handyr. De doser, der er anvendt i disse forsøg, er betydeligt højere end den dosis, der ordineres til patienter. Høje doser af colchicin kan forårsage teratogenicitet og embryotoksicitet hos mus, rotter og kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose E460

Lactosemonohydrat

Carboxymethylstivelsesnatrium

Magnesiumstearat E572

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Holdbarhed efter anbrud af tabletbeholder er 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

*Colchicin ”Tiofarma” 0,5 mg tabletter*

Colchicin "Tiofarma" 0,5 mg tabletter fås i:

* PVC/Alu-blistre (12 tabletter i hver blister) i en papæske

Pakningsstørrelser: 12 tabletter (1×12 stk.)

* PVC/Alu-blistre (10 tabletter i hver blister) i en papæske.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter (3×10 stk.) eller 100 tabletter (10 x10 stk.)

* Polypropylenbeholder med låg i en papæske.

Pakningsstørrelser: 250 tabletter

*Colchicin ”Tiofarma” 1 mg tabletter*

Colchicin "Tiofarma" 1 mg tabletter fås i:

* PVC/Alu-blistre (10 tabletter i hver blister) i en papæske.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter (3×10 stk.) eller 100 tabletter (10 x10 stk.)

* Polypropylenbeholder med låg i en papæske.

Pakningsstørrelser: 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tiofarma B.V.

Benjamin Franklinstraat 5 - 10

3261 LW Oud-Beijerland

Holland

**Repræsentant**

Tiofarma B.V.

Hermanus Boerhaavestraat 1

3261 ME Oud-Beijerland

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

0,5 mg: 59482

1 mg: 59483

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. oktober 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. januar 2022