

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Budenofalk 4 mg peräpuikot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi peräpuikko sisältää 4 mg budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko

Valkoiset, torpedon muotoiset, sileäpintaiset peräpuikot (pituus noin 2 cm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Peräsuoleen rajoittuvan lievän tai keskivaikean akuutin ulseratiivisen koliitin (ulseratiivisen proktiitin) lyhytaikainen hoito aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositteltu annos on 4 mg budesonidia vuorokaudessa eli yksi 4 mg:n peräpuikko.

Antotapa

Vain peräsuoleen.

Budenofalk 4 mg peräpuikko asetetaan ennen nukkumaanmenoa. Parhaat tulokset saavutetaan, kun suoli tyhjenetään ennen Budenofalk 4 mg peräpuikkojen asettamista.

Hoidon kesto

Hoitava lääkäri päättää hoidon keston. Akuutti pahenemisvaihe menee yleensä ohi 6–8 viikossa. Tämän ajanjakson jälkeen Budenofalk 4 mg peräpuikkoja ei pidä käyttää.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tällä hetkellä saatavilla tietoja. Koska budesonidi erittyy munuaisten kautta vain vähäisissä määrin, lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita voidaan hoitaa samoilla annoksilla kuin potilaita, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa.

Budesonidin farmakokinetiikan ei odoteta olevan erilainen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta lisätietojen puuttuessa varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Budenofalk 4 mg peräpuikkoja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan tällaisille potilaille (ks. myös kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse erityisesti muuttaa. Kokemukset Budenofalk 4 mg peräpuikoista iäkkäillä ovat kuitenkin rajalliset.

Pediatriset potilaat

Budenofalk 4 mg peräpuikkojen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksakirroosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on tuberkuloosi, hypertensio, diabetes mellitus, osteoporoosi, peptinen haava, glaukooma tai kaihi tai hänen suvussaan esiintyy diabetesta tai glaukoomaa tai jos hänellä on jokin muu sairaus, johon glukokortikoidit voivat vaikuttaa haitallisesti.

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia. Näitä vaikutuksia voivat olla esim. Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen, luuntiheyden pieneneminen, kaihi, glaukooma ja monenlaiset psyykeen/käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset (ks. kohta 4.8).

Infektiot

Tulehdusvasteen ja immuunitoiminnan suppressio altistaa henkilön infektioille ja pahentaa niiden vaikeusastetta. Bakteeri-, sieni-, ameeba- ja virusinfektioiden pahenemisen riskiä glukokortikoidihoidon aikana on punnittava tarkoin. Kliininen kuva voi usein olla epätyypillinen, ja vakavien infektioiden, kuten septikemian ja tuberkuloosin, oireet saattavat peittyä, jolloin sairaus saatetaan todeta vasta pitkälle edenneessä vaiheessa.

Vesirokko

Vesirokko antaa aiheutta erityiseen huoleen, sillä tämä normaalisti lievä sairaus voi immunosuppressiopotilailla johtaa kuolemaan. Jos on epävarmaa, onko potilas sairastanut aiemmin vesirokon, häntä on neuvottava välttämään lähikontaktia vesirokko- ja vyöruusupotilaiden kanssa. Potilasta on myös kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos altistus kuitenkin tapahtuu. Jos kyseessä on lapsi, edellä mainitut tiedot annetaan vanhemmille. Passiivinen immunisaatio varicella zoster -immunoglobuliinilla on tarpeen, jos potilas, joka ei ole immuuni kyseiselle virukselle, altistuu sille systeemisen glukokortikoidihoidon aikana tai 3 kk kuluessa hoidon päättymisestä. Immunoglobuliini annetaan 10 päivän kuluessa vesirokkoaltistuksesta. Jos vesirokkodiagnoosi on vahvistettu, sairaus vaatii kiireellisesti erikoislääkärin hoitoa. Glukokortikoidien käyttöä ei pidä lopettaa, ja annosta on ehkä suurennettava.

Tuhkarokko

Jos immuunipuutospotilas altistuu tuhkarokolle, hänelle tulee antaa mahdollisimman pian altistuksen jälkeen normaalia immunoglobuliinia, jos suinkin mahdollista.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei saa antaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aikana. Muilla rokotteilla saavutettava vasta-ainevaste voi olla tavallista heikompi.

Maksan toimintahäiriöt

Myöhäisvaiheen primaarisesta biliaarisesta kolangiitista (PBC) ja siihen liittyvästä maksakirroosista saatujen kokemusten perusteella voidaan olettaa, että budesonidin systeeminen hyötyosuus suurenee kaikilla potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli maksasairaus mutta ei maksakirroosia, 9 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos budesonidia oli kuitenkin turvallinen ja hyvin siedetty. Budenofalk 4 mg peräpuikkojen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden maksasairauteen ei liity kirroosia tai joiden maksan toiminta on vain lievästi heikentynyt.

Munuaisten toimintahäiriöt

Budesonidin farmakokinetiikan ei odoteta olevan erilainen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta lisätietojen puuttuessa varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Näköhäiriöt

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä on raportoitu näköhäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, on harkittava potilaan ohjaamista silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Syytä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Serologisia tutkimuksia häiritsevät vaikutukset

Koska budesonidihoito voi johtaa lisämunuaistoiminnan suppressioon, aivolisäkkeen vajaatoiminnan diagnosoimissa tehtävän ACTH-kokeen tulokset saattavat vääristyä (alhaiset arvot).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

On huomioitava, että iäkkäillä potilailla voi esiintyä haittavaikutuksia useammin. Sen vuoksi iäkkäitä potilaita on seurattava haittavaikutusten varalta huolellisesti.

Muut

Glukokortikoidit voivat lamata hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakselin (HPA-akselin) toimintaa ja heikentää vastetta stressiin. Systeemisen glukokortikoidilisan käyttö on suositeltavaa, jos potilas leikataan tai joutuu muuhun stressitilanteeseen ja hänellä epäillään lisämunuaislamaa.

Hoito Budenofalk 4 mg peräpuikoilla tuottaa alhaisemman systeemisen steroiditason kuin tavanomainen suun kautta otettava glukokortikoidihoito systeemisesti vaikuttavilla kortikosteroideilla. Siirtyminen tähän hoitoon jostakin toisesta glukokortikoidihoidosta voi aiheuttaa systeemisten steroiditasojen muuttumisen vuoksi oireiden puhkeamista uudelleen.

Samanaikaista käyttöä ketokonatsolin ja muiden CYP3A4:n estäjien kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Sydänglykosidit

Kaliumvaje saattaa voimistaa glykosidin vaikutusta. Kaliumvaje on glukokortikoidien tunnettu mahdollinen haittavaikutus.

Salureettiset aineet

Glukokortikoidien samanaikainen käyttö salureettisten aineiden kanssa saattaa lisätä kaliumin erittymistä virtsaan ja pahentaa hypokalemiaa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sytokromi P450

CYP3A4:n estäjät

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjiä, kuten kobisistaattia, sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Ketokonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö yhdessä budesonidin (3 mg:n kerta-annos) kanssa suurensi plasman budesonidipitoisuuksia noin kuusinkertaiseksi. Kun ketokonatsoli annettiin 12 tuntia budesonidin jälkeen, budesonidipitoisuus suureni noin kolminkertaiseksi. Saatavilla olevat tiedot eivät riitä annossuosituksen antamiseen, joten yhdistelmän käyttöä on vältettävä.

Myös muut voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini ja greippimehu, suurentavat todennäköisesti plasman budesonidipitoisuutta huomattavasti. Siksi budesonidin ja näiden aineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

CYP3A4:n induktorit

CYP3A4:ää indusoivat yhdisteet ja lääkkeet, kuten karbamatsepiini ja rifampisiini, saattavat pienentää sekä systeemistä budesonidialtistusta että suolen limakalvon paikallista budesonidialtistusta. Budesonidiannosta voi olla tarpeen muuttaa.

CYP3A4:n substraatit

CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat yhdisteet tai lääkkeet saattavat kilpailla budesonidin kanssa metaboliasta. Tämä voi johtaa plasman budesonidipitoisuuksien suurenemiseen, jos kilpailevan aineen affiniteetti CYP3A4-entsyymiin on budesonidin affiniteettiä suurempi. Jos taas budesonidi sitoutuu kilpailevaa ainetta voimakkaammin CYP3A4-entsyymiin, kilpailevan aineen pitoisuus plasmassa voi suurentua ja sen annosta on ehkä muutettava tai pienennettävä.

Plasman glukokortikoidipitoisuuksien suurenemista ja glukokortikoidien vaikutusten tehostumista on ilmoitettu naisilla, jotka käyttivät myös estrogeenia tai ehkäisytabletteja. Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja käytettäessä kyseistä ilmiötä ei kuitenkaan ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hoitoon Budenofalk 4 mg peräpuikoilla ole painavia syitä. Suun kautta otetun budesonidin vaikutuksesta ihmisen raskauden lopputulokseen on vain vähän tietoa. Tiedot suuresta määrästä raskauksia inhaloitavan budesonidin käytön aikana eivät viittaa haittavaikutuksiin, mutta budesonidin huippupitoisuus plasmassa on todennäköisesti suurempi käytettäessä Budenofalk 4 mg peräpuikkoja kuin inhaloitavaa budesonidia. Budesonidin käytön eläinten tiineyden aikana on muiden glukokortikoidien tavoin osoitettu aiheuttavan sikiönkehityksen häiriöitä (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmiselle ei ole selvitetty.

Imetys

Budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon (saatavilla olevat tiedot koskevat inhaloitavaa budesonidia), mutta Budenofalk 4 mg peräpuikkojen normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa kuin vähäisiä vaikutuksia imetettävään lapseen. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko / jätetäänkö aloittamatta Budenofalk 4 mg peräpuikot -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Budesonidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Budesonidihoito ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Budenofalk 4 mg peräpuikoilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Budenofalk 4 mg peräpuikkojen kliinisissä tutkimuksissa on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Melko harvinaiset
<i>Umpieritys</i>		Lisämunuaisten vajaatoiminta
<i>Hermosto</i>		Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>		Punoitus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Vatsakipu, ilmavaivat, haimatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Ihottuma
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Kuukautishäiriöt, epäsäännölliset kuukautiset
<i>Tutkimukset</i>	Kortisoliarvojen aleneminen	

Budenofalk 4 mg peräpuikkoja käytettäessä saattaa esiintyä myös seuraavia terapeutin ryhmän (kortikosteroidit, budesonidi) mukaisia tunnettuja haittavaikutuksia (yleisyys tuntematon):

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Infektorisken suureneminen
<i>Umpieritys</i>	Cushingin oireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypokalemia, hyperglykemia
<i>Psykkiset häiriöt</i>	Masennus, ärtyneisyys, euforia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistus, aggressio
<i>Silmät</i>	Glaukooma, kaihi, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<i>Verisuonisto</i>	Tromboosiriskin suureneminen, vaskuliitti, hypertensio
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Dyspepsia, maha- tai pohjukaissuolihaava, ummetus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Allerginen eksanteema, petekiat, haavojen hidas paraneminen, kosketusihottuma, mustelmat
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu, nivelkipu, lihasheikkous, lihasten nykiminen, osteoporoosi, luunekroosi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Huonovointisuus, väsymys

Nämä haittavaikutukset ovat tyypillisiä systeemisille glukokortikoideille. Niiden esiintyvyys riippuu annostuksesta, hoidon kestosta, muiden glukokortikoidien samanaikaisesta tai aiemmasta käytöstä sekä potilaskohtaisesta herkkyydestä.

Koska Budenofalk 4 mg peräpuikot vaikuttavat paikallisesti, systeemisten haittavaikutusten riski on niillä yleisesti ottaen pienempi kuin systeemisesti vaikuttavia glukokortikoideja käytettäessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos yliannostus on lyhytaikainen, akuuttihoitoa ei tarvita. Varsinaista vasta lääketta ei ole. Yliannostuspotilaalle on annettava oireiden mukaista ja tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, paikallisesti vaikuttavat kortikosteroidit, ATC-koodi: A07EA06

Vaikutusmekanismi

Budesonidin tarkkaa vaikutusmekanismia ulseratiivisen koliitin/proktiitin hoidossa ei täysin tunneta. Kliinisen farmakologian tutkimusten ja kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat vahvasti siihen, että budesonidin vaikutus perustuu lähinnä sen paikalliseen vaikutukseen suolessa. Budesonidi on glukokortikoidi, jolla on voimakas paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus.

Kliininen teho

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa vaiheen III kliinisessä kaksoislumetutkimuksessa (BUS-4/UCA) verrattiin rektaalisia hoitoja Budenofalk 4 mg peräpuikoilla (BUS-ryhmä) ja Budenofalk 2 mg rektaalivaahdolla (BUF-ryhmä) lievää tai keskivaikeaa aktiivista ulseratiivista proktiittia sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimukseen osallistuneet 577 aikuista potilasta satunnaistettiin ryhmiin (1:1), ja heille annettiin kahdeksan viikon ajan joko 4 mg budesonidia peräpuikkona kerran vuorokaudessa tai 2 mg budesonidia rektaalivaahdona kerran vuorokaudessa. Ensisijaiset rinnakkaiset tehon päätetapahtumat olivat kliininen remissio (määriteltiin muokatun UC-DAI-alipisteityksen mukaan niin, että ulostamistiheys = 0 tai 1 ja verenvuoto peräsuolesta = 0) sekä limakalvon parantuminen (määriteltiin muokatun UC-DAI-alipisteityksen mukaan niin, että limakalvon ulkonäkö = 0 tai 1). Tutkimussuunnitelman mukaisen populaation (PP) analyysissä 197 potilasta 250:stä (78,8 %) BUS-hoitoa saaneesta potilaasta ja 194 potilasta 261:stä (74,3 %) BUF-hoitoa saaneesta potilaasta saavutti kliinisen remission (koko populaation [FAS] analyysissä 211 potilasta 281:stä [75,1 %] BUS-ryhmässä ja 204 potilasta 290:stä [70,3 %] BUF-ryhmässä). BUS-ryhmässä limakalvon parantumisen saavuttaneiden potilaiden osuus oli 81,2 % (PP; 203 potilasta 250:stä) ja BUF-ryhmässä 81,2 % (PP; 212 potilasta 261:stä) (FAS: 214 potilasta 281:stä [76,2 %] BUS-ryhmässä ja 220 potilasta 290:stä [75,9 %] BUF-ryhmässä).

Lähtötilanteeseen verrattuna aamun kortisolitasot olivat hoidon lopussa pienentyneet tilastollisesti merkitsevästi kummassakin tutkimuksen BUS-4/UCA hoitoryhmässä, mutta pienentyminen oli suurempaa 4 mg:n BUS-ryhmässä kuin 2 mg:n BUF-ryhmässä. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Verrattaessa peräpuikon käyttöä aamulla ja illalla havaittiin merkitsevä ero ilta-annostelun hyväksi ($p = 0,03$), sillä vasteprosentin ero oli 10,7 % limakalvojen paranemisen osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun terveille tutkittaville annettiin peräsuoleen Budenofalk 4 mg peräpuikkoja, budesonidin viiveajan mediaani oli 0 h ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika 3,50 h. Plasman huippupitoisuuden keskiarvo (C_{max}) oli 2,39 ng/ml, ja plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ($AUC_{0-\infty}$) oli 17,0 h*ng/ml.

Budenofalk 4 mg peräpuikkojen toistuva antaminen terveille tutkittaville kerran vuorokaudessa 6 päivän ajan ei johtanut aineen kumuloitumiseen: C_{max} oli 2,65 ng/ml ja AUC 24 tunnin antovälillä (AUC_{0-t}) oli 15,4 h*ng/ml.

Jakautuminen

Budesonidin jakautumistilavuus on suuri (noin 3 l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 85–90-prosenttista.

Biotransformaatio

Budesonidi läpikäy voimakkaan biotransformaation suolen limakalvossa ja maksassa. Sen metaboliittien glukokortikoidivaikutus on vähäinen. Tärkeimpien metaboliittien eli 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin glukokortikoidivaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisajan mediaani on terveillä tutkittavilla peräsuoleen antamisen jälkeen 3,97 tuntia. Budesonidin puhdistumanopeus on suuri, noin 80 l/h.

Annetusta annoksesta alle 1 % puhdistuu munuaisten eliminaation kautta budesonidina.

Eliminaationopeudessa havaittiin ikään liittyvää hidastumista peräsuoleen annetun budesonidin antamisen jälkeen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Merkittävä osa budesonidista metaboloituu maksassa CYP3A4-välitteisesti. Systeminen budesonidialtistus on huomattavasti suurempi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Budenofalk 4 mg peräpuikkoja ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia, subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevissa prekliinisissä budesoniditutkimuksissa havaittiin kateenkorvan ja lisämunuaiskuoren atrofiaa ja etenkin lymfosyyttien määrän vähenemistä.

Budesonidilla ei ollut mutageenistä vaikutusta useissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa.

Budesonidin pitkäaikaistutkimuksissa rotalla havaittiin basofiilisten maksapesäkkeiden vähäistä lisääntymistä. Karsinogeenisuustutkimuksissa taas havaittiin primaaristen maksakasvainten, astrosytoomien (urosrotilla) ja nisäkasvainten (naarasrotilla) ilmaantuvuuden suurenemista. Nämä kasvaimet johtuvat todennäköisesti lääkkeen spesifisestä vaikutuksesta steroidireseptoreihin, metaboliakuorman suurenemisesta ja anabolisista vaikutuksista maksaan. Myös muilla glukokortikoideilla on havaittu olevan samoja vaikutuksia rottakokeissa, ja kyseessä on siis tämän lajin kohdalla luokkavaikutus.

Budesonidilla ei todettu vaikutusta rottien hedelmällisyyteen. Tiineillä eläimillä budesonidin on osoitettu aiheuttavan muiden glukokortikoidien tapaan sikiökuolemia ja poikkeavuuksia sikiönkehityksessä (pienempiä poikueita, sikiöaikaista kasvun hidastumista ja luustopoikkeavuuksia). Joidenkin glukokortikoidien on ilmoitettu aiheuttaneen eläimille suulakihalkiota. Näiden ilmiöiden merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan tunneta (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Askorbyylipalmitaatti E304(i)
Kova rasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoinen repäisyliuska joko PVC-/LDPE-muovia tai PVC-/PVdC-/LDPE-muovia.
Pakkauskoot: 12, 30 ja 60 peräpuikkoa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Saksa
Puh. +49 (0)761 1514-0
Fax: +49 (0)761 1514-321
Sähköposti: zentrale@drfalkpharma.de

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39631

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Budenofalk 4 mg suppositorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 4 mg budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium

Vita, torpedformade suppositorier (ca 2 cm långa) med slät yta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kortvarig behandling av lindrig till måttlig akut ulcerös kolit som är begränsad till rektum (ulcerös proktit) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad daglig dos är 4 mg budesonid som ett 4 mg-suppositorium.

Administreringsätt

Endast för rektal användning.

Budenofalk 4 mg suppositorier ska administreras vid sänggåendet. För att erhålla bästa resultatet ska tarmen om möjligt tömmas innan Budenofalk 4 mg suppositorier administreras.

Behandlingens längd

Läkaren bestämmer behandlingstidens längd. I allmänhet avtar en akut episod efter 6-8 veckor. Budenofalk 4 mg suppositorier ska inte användas längre tid än så.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns för närvarande inga data tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom budesonid endast i ringa grad utsöndras via njurarna kan patienter med lätt till måttlig nedsättning behandlas med samma doser som patienter utan njurfunktionsnedsättning.

Även om farmakokinetiken för budesonid inte förväntas vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion ska, i avsaknad av ytterligare data, försiktighet iaktas vid administrering av läkemedlet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Budenofalk 4 mg suppositorier har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och därför ska försiktighet iaktas vid administrering av läkemedlet till dessa patienter (se även avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre (>65 år)

Ingen särskild dosjustering rekommenderas. Erfarenheten av användning av Budenofalk 4 mg suppositorier hos äldre är dock begränsad.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Budenofalk 4 mg suppositorier för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Levercirros.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs hos patienter med tuberkulos, hypertension, diabetes mellitus, osteoporos, peptiskt magsår, glaukom, katarakt, hereditet för diabetes eller glaukom, eller andra tillstånd där glukokortikoider kan leda till biverkningar.

Systemiska effekter av glukokortikosteroider kan förekomma. Dessa effekter kan inkludera Cushings syndrom, adrenal suppression, minskad bentäthet, katarakt, glaukom och en lång rad psykiska effekter/beteendeförändringar (se avsnitt 4.8).

Infektion

Hämning av det inflammatoriska svaret och immunfunktionen ökar känsligheten för infektioner och svårighetsgraden av dessa. Risken för försämring av bakterie-, svamp-, amöba- och virusinfektioner vid glukokortikoidbehandling bör nogt övervägas. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner t.ex. septikemi och tuberkulos kan maskeras, och därför nå ett avancerat stadium innan de upptäcks.

Vattkoppor

Vattkoppor ska särskilt beaktas eftersom den här vanligen lindriga sjukdomen kan vara livshotande hos immunsupprimerade patienter. Patienter utan säkerställd anamnes på vattkoppor ska avrådas från nära kontakt med personer med vattkoppor eller herpes zoster och ska om de exponeras omedelbart kontakta läkare. Om patienten är ett barn måste föräldrarna få ovanstående råd. Exponerade, icke-immuna patienter som får behandling med systemiska glukokortikoider eller som fått sådan behandling under de föregående tre månaderna, måste få passiv immunisering med varicella zoster immunglobulin (VZIG). Denna bör ges inom 10 dagar efter exponering för vattkoppor. Om diagnosen vattkoppor bekräftats, krävs specialistvård och omedelbar behandling. Glukokortikoidbehandlingen ska inte sättas ut och dosen kan behöva ökas.

Mässling

Patienter med nedsatt immunförsvar som har kommit i kontakt med mässling bör, om möjligt, få behandling med vanliga immunglobuliner så snart som möjligt efter exponeringen.

Vaccin

Levande vaccin bör inte ges till personer som alltid använder glukokortikoider. Antikroppssvaret på andra vaccin kan vara nedsatt.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på erfarenhet från patienter med framskriden primär biliär kolangit (PBC) med levercirros förväntas en ökad systemisk tillgänglighet av budesonid hos alla patienter med gravt nedsatt

leverfunktion. Hos patienter med leversjukdom utan levercirros var budesonid i perorala dagsdoser om 9 mg säkert och tolererades väl. Ingen specifik justering av dosen Budenofalk 4 mg suppositorier är nödvändig för patienter med icke-cirrotiska leversjukdomar eller bara lätt nedsatt leverfunktion.

Patienter med njursjukdomar

Även om farmakokinetiken för budesonid inte förväntas vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion ska, i avsaknad av ytterligare data, försiktighet iaktas vid administrering av läkemedlet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Synrubbing

Synrubbing har rapporterats vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Påverkan på serologisk testning

Eftersom binjurens funktion kan hämmas vid behandling med budesonid kan ett ACTH-simulationstest för diagnostisering av hypofyssvikt ge falska svar (låga värden).

Äldre (>65 år)

Biverkningar kan vara vanligare hos äldre patienter, vilket ska beaktas. Äldre patienter ska därför övervakas noga med avseende på biverkningar.

Övriga

Glukokortikoider kan leda till hämning av HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln) och minska stressvaret. Hos patienter som ska genomgå en operation eller som är utsatta för annan stress och man misstänker binjurebarksuppression, rekommenderas kompletterande systemisk glukokortikoidbehandling.

Behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier leder till lägre systemiska steroidnivåer än konventionell peroral behandling med glukokortikoider med systemiskt verkande kortikosteroider. Övergång från annan glukokortikoidbehandling kan leda till återkomst av symtom till följd av förändringen i systemiska steroidnivåer.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hjärtglykosider

Effekten av glykosiden kan förstärkas av kaliumbrist, vilket är en potentiell och känd biverkning av glukokortikoider.

Saluretika

Samtidig användning av glukokortikoider kan leda till ökad kaliumutsöndring och förvärrad hypokalemi.

Farmakokinetiska interaktioner

Cytokrom P450

CYP3A4-hämmare

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den

ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Samtidig administrering av ketokonazol 200 mg per oralt en gång dagligen ledde till en cirka 6-faldig ökning av plasmakoncentrationen av budesonid (3 mg engångsdos). När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen ungefär 3-faldigt. Eftersom det inte finns tillräckligt med data för att ge dosrekommendationer bör kombinationen undvikas.

Andra potenta hämmare av CYP3A4, t.ex. ritonavir, itraconazol, klaritromycin och grapefruktjuice, kan sannolikt också leda till en betydande ökning av plasmakoncentrationerna av budesonid. Samtidigt intag av budesonid bör således undvikas.

CYP3A4-inducerare

Substanser eller läkemedel som karbamazepin och rifampicin, som inducerar CYP3A4, kan minska den systemiska men även den lokala exponeringen av budesonid i tarmslemhinnan. En justering av budesoniddosen kan bli nödvändig.

CYP3A4-substrat

Substanser eller läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 kan konkurrera med budesonid. Detta kan leda till ökad plasmakoncentration av budesonid om den konkurrerande substansen har en högre affinitet till CYP3A4, eller, om budesonid binder starkare till CYP3A4, till en ökning av den konkurrerande substansen i plasma vilket i sin tur kan göra att en anpassning/minskning av dosen av denna substans kan bli nödvändig.

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av glukokortikosteroider har rapporterats hos kvinnor som också använder östrogen eller p-piller. Detta har dock inte observerats med lågdoserade kombinerade p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering under graviditet ska undvikas, om inte tvingande skäl för behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier föreligger. Det finns få data om graviditetsresultat efter peroral administrering av budesonid till människa. Även om data om användningen av inhalerat budesonid hos ett stort antal exponerade graviteter inte indikerar några biverkningar, kan den maximala koncentrationen av budesonid i plasma förväntas vara högre vid behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier än vid behandling med inhalerat budesonid. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig leda till avvikande fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Relevansen av detta för människa är inte fastställt.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk (data om utsöndring efter inhalation är tillgängligt). Endast mindre effekter hos det ammade barnet förväntas dock efter administrering av Budenofalk 4 mg suppositorier inom det terapeutiska intervallet. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med budesonid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av budesonid på fertiliteten hos människa. Fertiliteten påverkades inte efter behandling med budesonid i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Budenofalk 4 mg suppositorier har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna definieras som: 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).

Följande biverkningar har observerats i kliniska studier med Budenofalk 4 mg suppositorier:

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Mindre vanliga
<i>Endokrina systemet</i>		Binjurebarksvikt
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk
<i>Vaskulära sjukdomar</i>		Värmevallning
<i>Magtarmkanalen</i>		Buksmärtor, gasbildning, pankreatit
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		Hudutslag
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>		Menstruationsrubbningsar, oregelbunden menstruation
<i>Utredningar</i>	Minskat kortisol	

Följande kända biverkningar av läkemedelsklassen (kortikosteroider, budesonid) kan också förekomma med Budenofalk 4 mg suppositorier (ingen känd frekvens):

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	Ökad infektionsrisk
<i>Endokrina systemet</i>	Cushings syndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypokalemi, hyperglykemi
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	Depression, irritabilitet, eufori, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, aggression
<i>Ögon</i>	Glaukom, katarakt, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<i>Vaskulära sjukdomar</i>	Ökad risk för trombos, vaskulit, hypertension
<i>Magtarmkanalen</i>	Dyspepsi, sår i magsäck och tolvfingertarm, förstoppning
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Allergiskt exantem, petekier, fördröjd sårhäkning, kontaktdermatit, ekkymos
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi, artralgi, muskelsvaghet, muskelryckningar, osteoporos, osteonekros
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	Allmän sjukdomskänsla, trötthet

Dessa biverkningar är typiska för systemiska glukokortikosteroider. Förekomsten beror på dosering, behandlingsperiod, samtidig eller tidigare behandling med andra glukokortikosteroider och individuell känslighet.

På grund av den lokala verkan är risken för biverkningar av Budenofalk 4 mg suppositorier i allmänhet lägre än vid intag av systemiskt verkande glukokortikosteroider.

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

I händelse av kortvarig överdosering krävs ingen akut medicinsk behandling. Det finns ingen specifik antidot. Efterföljande behandling ska vara symtomatisk och understödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, kortikosteroider för lokal behandling, ATC-kod A07EA06

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen hos budesonid vid behandling av ulcerös kolit/proktit är inte helt klarlagd. Data från klinisk-farmakologiska studier och kontrollerade kliniska prövningar ger starka hållpunkter för att budesonids verkningsmekanism huvudsakligen är baserad på en lokal effekt i tarmen. Budesonid är en glukokortikosteroid med hög lokal antiinflammatorisk effekt.

Klinisk effekt

En klinisk randomiserad dubbelblind, dubbeldummy-studie i fas III (BUS-4/UCA) jämförde rektal behandling med Budenofalk 4 mg suppositorier (BUS-grupp) med Budenofalk 2 mg rektalskum (BUF-grupp) i behandlingen av patienter med lindrigt till måttligt aktiv ulcerös proktit. 577 vuxna patienter randomiserades (1:1) och gavs antingen 4 mg budesonid en gång dagligen (OD) som ett suppositorium eller 2 mg budesonid OD som rektalskum i åtta veckor. De ko-primära effektmåtten var klinisk remission (definierad som modifierad UC-DAI-delpoäng för avföringsfrekvens = 0 eller 1 och för rektal blödning = 0) och slemhinne-läkning (definierad som modifierad UC-DAI-delpoäng för slemhinnans utseende = 0 eller 1). I per protokollanalysen (PPS) uppnådde 197 av 250 patienter (78,8 %) som använde BUS och 194 av 261 patienter (74,3 %) som använde BUF klinisk remission (fullt analysset (FAS): 211 av 281 patienter (75,1 %) i BUS-gruppen och 204 av 290 patienter (70,3 %) i BUF-gruppen). Andelen patienter med slemhinne-läkning i BUS-gruppen var 81,2 % (PPS; 203 av 250 patienter) jämfört med 81,2 % (PPS; 212 av 261 patienter) i BUF-gruppen (FAS: 214 av 281 patienter (76,2 %) i BUS-gruppen mot 220 av 290 patienter (75,9 %) i BUF-gruppen).

Jämfört med baslinjen var morgonnivåerna av kortisol i slutet av behandlingen statistiskt signifikant lägre i båda behandlingsgrupperna i studie BUS-4/UCA med en mer uttalad sänkning i 4 mg BUS-gruppen än i 2 mg BUF-gruppen. Den kliniska betydelsen av dessa fynd har inte fastställts.

Jämförelse mellan administrering av suppositoriet på morgon och kväll resulterade i en signifikant skillnad till fördel för administrering på kvällen ($p = 0,03$) med en skillnad i svarsfrekvens på 10,7 % för slemhinne-läkning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter rektal administrering av Budenofalk 4 mg suppositorier till friska försökspersoner absorberades budesonid med en fördröjning på i median 0 timmar och en tid till maximal plasmakoncentration på 3,5 timmar. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) var 2,39 ng/ml och arean under plasmakoncentration-tid-kurvan ($AUC_{0-\infty}$) var 17,0 timmar*ng/ml.

Upprepad administrering av Budenofalk 4 mg suppositorier en gång dagligen under 6 dagar till friska försökspersoner ledde inte till ackumulering; C_{max} var 2,65 ng/ml och AUC under dosintervallet 24 timmar ($AUC_{0-\tau}$) var 15,4 timmar*ng/ml.

Distribution

Budesonid har en hög distributionsvolym (cirka 3 l/kg). Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt 85-90 %.

Metabolism

Budesonid genomgår omfattande metabolism i tarmslemhinnan och levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten av huvudmetaboliterna, 6-betahydroxibudesonid och 16-alfahydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

Eliminering

Medianhalveringstiden i elimineringsfasen efter rektal administrering av budesonid är 3,97 timmar hos friska försökspersoner. Budesonid har en hög clearancehastighet på cirka 80 l/timme.

Mindre än 1 % av den administrerade dosen elimineras som oförändrat budesonid via njurarna.

En åldersrelaterad minskning av elimineringshastigheten observerades efter rektal administrering av budesonid.

Nedsatt leverfunktion

En relevant andel av budesonid metaboliseras i levern av CYP3A4. Den systemiska exponeringen av budesonid ökar avsevärt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Inga studier har utförts med Budenofalk 4 mg suppositorier hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta, subkroniska och kroniska toxikologiska studier med budesonid visade prekliniska data på atrofi av tymus och binjurebark och en reduktion av särskilt lymfocyter.

Budesonid visade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro*- och *in vivo*-försök.

Ett lindrigt ökat antal av basofila foci i levern sågs i långtidsstudier på råttor med budesonid. I karcinogenicitetsstudier sågs en ökad förekomst av primära levercellstumörer, astrocytom (hos hanråttor) och brösttumörer (hos honråttor). Dessa tumörer orsakas sannolikt av den specifika steroidreceptoreffekten, ökad metabolisk belastning på levern och anabola effekter, effekter som också ses med andra glukokortikosteroider i råttstudier och därför representerar en klasseffekt i dessa arter.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor. Hos dräktiga djur har budesonid, liksom andra glukokortikosteroider, visat sig orsaka fosterdöd och avvikande fosterutveckling (små kullar, intrauterin tillväxtretardation hos foster och skelettmisbildningar). Vissa glukokortikosteroider har rapporterats orsaka gomspalt hos djur. Den kliniska relevansen av dessa fynd hos människa har inte fastställts (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Askorbylpalmitat E 304(i)
Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita, avdragbara-strips av PVC/LDPE eller PVC/PVdC/LDPE.

Förpackningsstorlekar med 12, 30 eller 60 suppositorier.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Tyskland

Tel: +46 (0) 761 1514-0

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39631

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.01.2024