

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Plenvu jauhe oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Plenvun sisältö on kolmessa erillisessä annospussissa. Ensimmäinen annos on yhdessä annospussissa ja toinen annos on kahdessa annospussissa, A ja B.

Annoksen 1 annospussi sisältää seuraavat vaikuttavat aineet:

Makrogoli 3350	100 g
Vedetön natriumsulfaatti	9 g
Natriumkloridi	2 g
Kaliumkloridi	1 g

Kun ensimmäisestä annoksesta tehdään 500 ml liuos, liuoksen elektrolyyttisisältö on seuraava:

Natrium	160,9 mmol/500 ml
Sulfaatti	63,4 mmol/500 ml
Kloridi	47,6 mmol/500 ml
Kalium	13,3 mmol/500 ml

Annos 1 sisältää myös 0,79 g sukraloosia (E955).

Annos 2 (annospussit A ja B) sisältää seuraavat vaikuttavat aineet:

Annospussi A:

Makrogoli 3350	40 g
Natriumkloridi	3,2 g
Kaliumkloridi	1,2 g

Annospussi B:

Natriumaskorbaatti	48,11 g
Askorbiinihappo	7,54 g

Kun toisesta annoksesta (annospussit A ja B) tehdään 500 ml liuos, liuoksen elektrolyyttisisältö on seuraava:

Natrium	297,6 mmol/500 ml
Askorbaatti	285,7 mmol/500 ml
Kloridi	70,9 mmol/500 ml
Kalium	16,1 mmol/500 ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Annos 2 (annospussi A) sisältää myös 0,88 g aspartaamia (E951).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.
Valkokeltaiset jauheet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Plenvu-valmiste on tarkoitettu aikuisten suolen tyhjentämiseen ennen toimenpiteitä, jotka vaativat tyhjää suolta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Hoitokuuri koostuu kahdesta erillisestä erilaisesta 500 ml:n Plenvu-annoksesta. Kummankin annoksen kanssa täytyy ottaa lisäksi vähintään 500 ml kirkasta nestettä, joka voi olla vettä, kirkasta lientä, hedelmämehua ilman hedelmälihaa, virvoitusjuomia, teetä ja/tai kahvia ilman maitoa.

Tämä hoitokuuri voidaan ottaa joko kahden tai yhden päivän annosteluaikataululla seuraavasti:

Kahden päivän aikana otettava annosteluaikataulu:

- Ensimmäinen annos otetaan toimenpidettä edeltävänä iltana ja toinen annos aamulla toimenpidepäivänä, noin 12 tuntia ensimmäisen annoksen aloittamisen jälkeen.

Yhden päivän aikana otettavat annosteluaikataulut:

- Aamuannostus: Molemmat annokset otetaan toimenpidepäivän aamulla; toinen annos otetaan vähintään 2 tuntia ensimmäisen annoksen aloittamisen jälkeen, tai:
- Annostus edellisenä päivänä: Molemmat annokset otetaan toimenpidettä edeltävänä iltana; toinen annos otetaan vähintään 2 tuntia ensimmäisen annoksen aloittamisen jälkeen.

Annostusaikataulu valitaan toimenpiteen ajankohdan mukaan.

Pediatriset potilaat

Plenvu-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Siksi sitä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse erityisesti muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta, on osallistunut klinisiin lääketutkimuksiin.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse erityisesti muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on kohonneita maksan toimintaa mittaavia koetuloksia, on osallistunut klinisiin lääketutkimuksiin.

Antotapa

Otetaan suun kautta.

Annos 1: Annoksen 1 annospussin sisältö liuotetaan veteen niin, että tilavuudeksi tulee 500 ml. Käyttökuntoon saatettu liuos ja lisäksi 500 ml kirkasta nestettä tulisi nauttia 60 minuutin aikana. Käyttökuntoon saatettua liuosta ja kirkasta nestettä voi nauttia vuorotellen.

Annos 2: Annoksen 2 kahden annospussin (annospussit A ja B) sisältö liuotetaan veteen niin, että tilavuudeksi tulee 500 ml. Käyttökuntoon saatettu liuos ja lisäksi 500 ml kirkasta nestettä tulisi nauttia 60 minuutin aikana. Käyttökuntoon saatettua liuosta ja kirkasta nestettä voi nauttia vuorotellen.

Joissakin tapauksissa käyttökuntoon saatetun liuoksen nauttimista voidaan hidastaa tai se voidaan keskeyttää tilapäisesti (ks. kohta 4.4).

Hoitokuurin osana nautittujen nesteiden lisäksi voidaan nauttia mikä tahansa määrä lisää kirkasta nestettä (esim. vettä, kirkasta lientä, hedelmämehua ilman hedelmälihaa, virvoitusjuomia, teetä ja/tai kahvia ilman maitoa suolen puhdistusprosessin aikana. Huom: punaisia tai violetteja nesteitä (esim. mustaherukkamehu) tulee välttää, koska ne voivat värjätä suolta.

Kaikkien nesteiden nauttiminen täytyy lopettaa vähintään;

- kaksi tuntia ennen toimenpidettä, jossa käytetään yleisanestesiaa, tai
- tuntia ennen toimenpidettä, jossa ei käytetä yleisanestesiaa.

Aterioita koskevaa tietoa

Kiinteää ravintoa ei tulisi nauttia hoitokuurin aloituksen ja toimenpiteen välisenä aikana.

Potilaita tulisi neuvoa odottamaan riittävästi suolen toiminnan rauhoittumisen jälkeen ennen matkustamista toimenpidepaikkaan.

Kahdelle päivälle jaettu annosteluaikataulu **ja** edellisen päivän annosteluaikataulu:

Toimenpidettä edeltävänä päivänä potilaat voivat nauttia kevyen aamiaisen ja sen jälkeen kevyen lounaan, jonka tulee päättyä vähintään 3 tuntia ennen ensimmäisen annoksen nauttimista.

Aamuannosteluaikataulu:

Toimenpidettä edeltävänä päivänä potilaat voivat nauttia kevyen aamiaisen ja sen jälkeen kevyen lounaan sekä kirkasta lientä ja/tai maustamatonta jogurttia päivälliseksi, jonka tulisi päättyä viimeistään noin kello 20:00.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Älä käytä potilailla, joilla on tai epäillään olevan:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- maha-suolikanavan tukkeuma tai puhkeama
- suolitukos (ileus)
- mahalaukun tyhjenemishäiriöt (esim. gastroparesisi, maharetentio, jne.)
- fenyyliketonuria (aspartaamin vuoksi)
- glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puute (askorbaatin vuoksi)
- toksinen megakoolon

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Plenvu-valmisteen sisältämä neste, kun valmiste saatetaan käyttökuntoon lisäämällä vettä, ei korvaa normaalia nesteensaantia ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava.

Allergiset reaktiot, mukaanlukien ihottuma, nokkosihottuma, kutina, angioedeema ja anafylaktinen reaktio ovat mahdollisia, kuten muillakin makrogolia sisältävillä valmisteilla.

Plenvu-valmistetta olisi käytettävä varoen haurailla tai yleiskunniltaan heikentyneillä potilailla.

Plenvu-valmistetta olisi käytettävä varoen myös potilailla, joilla on:

- heikentynyt niehuheijaste, mahdollisuus mahan sisällön käänteisvirtaukseen tai aspiraatioon tai alentunut tajunnantaso. Tällaisia potilaita tulee tarkkailla tarkasti valmisteen annon aikana erityisesti jos valmiste annetaan nenä-mahaletkun kautta.
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1.73 m²)
- sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus III tai IV)
- riski rytmihäiriöihin, esimerkiksi sydän- ja verisuonitauteja sairastavat tai niihin hoitoa saavat, kilpirauhastauti tai elektrolyyttien epätasapaino.
- kuivuminen
- vaikea akuutti tulehduksellinen suolistotauti.

Yleiskunniltaan heikentyneillä haurailla potilailla, kliinisesti merkittävää munuaisten vajaatoimintaa tai rytmihäiriöitä sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on elektrolyyttien epätasapainon riski, lääkärin suositellaan tarkistavan elektrolyyttiarvot, munuaisten toiminta-arvot ja EKG:n soveltuvasti ennen hoitoa ja sen jälkeen. Jos epäillään kuivumista, se tulisi hoitaa ennen Plenvu-valmisteen käyttöä.

Vakavia rytmihäiriöitä mukaanlukien eteisvärinää on raportoitu harvinaisena käytettäessä ionisia osmoottisia laksatiiveja suoliston puhdistukseen. Näitä tapahtuu pääasiassa potilailla, joilla on taustalla sydäntautien riskitekijöitä ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Mikäli potilaille ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen oireita, jotka saattavat johtua rytmihäiriöistä tai neste- tai elektrolyyttitasapainon muutoksista (esim. turvotusta, hengenahdistusta, lisääntyvää uupumusta, sydämen vajaatoimintaa), plasman elektrolyytit tulisi mitata, EKG-tutkimus tehdä ja korjata mahdolliset häiriöt asianmukaisesti.

Mikäli potilaille tulee vaikeaa vatsan turpoamista, pingottumista tai kipua, valmisteen antoa tulisi hidastaa tai keskeyttää väliaikaisesti, kunnes oireet väistyvät.

Henkilöillä, joilla on nielemisvaikeuksia, ja joiden täytyy käyttää nesteiden sakeuttajaa, yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon. Katso osio 4.5.

Iskeeminen koliitti

Iskeemistä koliittia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin makrogolilla suolen tyhjentämistä varten. Osa tapauksista oli vakavia. Makrogolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on iskeemisen koliitin tunnettuja riskitekijöitä, tai suolta stimuloivien laksatiivien (esimerkiksi bisakodyyliin tai natriumpikosulfaatin) samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaat, joille ilmaantuu äkillistä vatsakipua, verenvuotoa peräsuolesta tai muita iskeemisen koliitin oireita, on tutkittava viipymättä.

Plenvu sisältää 458,5 mmol (10,5 g) natriumia hoitokuuria kohti. Tämä tulisi ottaa huomioon potilailla, joiden ruokavaliossa natriumin määrä on säännöstelty. Vain osa natriumista imeytyy, ks kohta 5.2.

Plenvu sisältää 29,4 mmol (1,1 g) kaliumia hoitokuuria kohti. Tämä tulisi ottaa huomioon potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joiden ruokavaliossa kaliumin määrä on säännöstelty.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Plenvu-valmisteella. Teoreettisesti lääkkeet, jotka otetaan suun kautta (esim. suun kautta otettavat ehkäisytabletit) tuntia ennen Plenvu-valmisteen ottamista, sen ottamisen aikana ja tunti sen ottamisen jälkeen, voivat huuhtoutua pois maha-suolikanavasta ja jäädä imeytymättä. Vaikutusta voi olla terapeuttiseen vaikutukseen erityisesti sellaisilla lääkkeillä, joilla on kapea terapeuttinen indeksi tai lyhyt puoliintumisaika.

Plenvu voi aiheuttaa yhteisvaikutuksen, jos sitä käytetään samanaikaisesti tärkkelyspohjaisten sakeuttajien kanssa. Makrogoli neutraloi tärkkelyksen sakeuttavan vaikutuksen, muuttaen liuoksen juoksevaksi, vaikka sen pitäisi säilyä paksumpana henkilöille, joilla on nielemisvaikeuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) Plenvu-valmisteen vaikuttavien aineiden käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Kliinisesti raskauden aikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa sillä makrogoli 3350:n systeeminen altistus on merkityksetöntä.

Varmuuden vuoksi Plenvu-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö Plenvu-valmisteen vaikuttavat aineet/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa Plenvu-valmisteen vaikuttavien aineiden/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai luovutaanko Plenvu-hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja Plenvu-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisillä. Uros- ja naarashiirillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Plenvu-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ripuli on suolen puhdistuksen odotettu tulos. Toimenpiteen luonteen vuoksi ei-toivottuja vaikutuksia ilmenee suurimmalla osalla potilaista suolen puhdistusprosessin aikana. Vaikka ne vaihtelevat tuotteiden

välillä, pahoinvointia, oksentelua, vatsan turpoamista, vatsakipua, peräaukon ärsytystä ja univaikeuksia esiintyy yleisesti suolen puhdistuspotilailla. Ripulin ja/tai oksentelun johdosta voi esiintyä kuivumista.

Yli tuhannen Plenvu-valmisteella hoidetun tutkittavan joukosta on olemassa tietoja kliinisistä tutkimuksista, joissa on saatu selville tietoja ei-toivotuista vaikutuksista.

Alla olevassa taulukossa on listattu Plenvu-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa raportoidut hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat.

Plenvu-valmisteen haittavaikutusten yleisyys on määritelty 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 arviointiin)

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) [#]	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000, < 1/100$)
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi	Vatsan pingottuminen, Epämiellyttävä tunne peräaukossa ja peräsuolella, Vatsakipu, Ylävatsakipu, Alavatsakipu
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys lääkkeelle
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Kuivuminen	
Hermosto			Päänsärky, Migreeni, Uneliaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Jano*, Uupumus, Voimattomuus, Vilunväritykset**, Kipu, Särky
Sydän			Sydämen tykytys, Sinustakykardia
Verisuonisto			Ohimenevä verenpaineen nousu, Kuuma aalto
Tutkimukset			Ohimenevä määntymien nousu*** Hypematremia, Hyperkalsemia, Hypofosfatemia, Hypokalemia, Alentunut bikarbonaatti, Lisääntynyt/ vähentynyt anionivaje, Hyperosmolaarinen tila

*Jano sisältää suositellut termit; Jano, Kuiva suu ja Kuiva kurkku

**Vilunväritykset sisältää suositellut termit; Vilunväritykset, Kuuma tunne ja Kylmä tunne

*** Ohimenevä määntymien nousu sisältää suositellut termit; Kohonnut ALT, Kohonnut AST, Kohonnut GGT, Kohonneet määntymät, Kohonneet transaminaasit

[#] Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu haittatapahtumia, joiden yleisyys on "hyvin yleinen".

Epäilyistä 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

Jos tapahtuu vakava tahaton vaikeaa ripulia aiheuttava yliannostus, voidaan tarvita nesteytystä ja elektrolyyttitasapainon korjaamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Osmoottiset laksatiivit

ATC-koodi: A06AD65

Suun kautta annosteltuna makrogolipohjaiset elektrolyyttiliuokset aiheuttavat kohtalaisen ripulin ja paksusuolen nopean tyhjenemisen.

Makrogoli 3350, natriumsulfaatti ja suuret askorbiinihappoannokset saavat suolessa aikaan osmoottisen vaikutuksen, joka aiheuttaa laksatiivisen vaikutuksen.

Makrogoli 3350 lisää ulostemassan tilavuutta, joka neuromuskulaarisen reaktiosarjan vaikutuksesta laukaisee paksusuolen motoriaan.

Fysiologisena seurauksena on pehmentyneen ulostemassan propulsiivinen kuljetus paksusuolella.

Valmisteen sisältämät elektrolyytit ja lisäksi nautittu kirkas neste tarvitaan estämään kliinisesti merkittäviä vaihteluja natriumin, kaliumin tai veden määrässä, vähentäen näin kuivumisvaaraa.

5.2 Farmakokineetiikka

Ylivoimaisesti suurin osa (>99,7 %) makrogoli 3350:stä ei imeydy maha-suolikanavasta ja erittyy ulosteeseen. Kirjallisuudessa raportoidaan, että imeytynyt makrogoli 3350 erittyy virtsan kautta.

Askorbaatti imeytyy natriumista riippuvaisen aktiivisen siirtoprosessin kautta, jonka kapasiteetti on rajoitettu; yhden 2 g suuruisen suun kautta otetun annoksen on raportoitu kyllästävän imeytymisen tyhjäsuolesta. Imeytymätön askorbaatti jää suolen sisälle, arviolta noin 96 % (48 g) askorbaattiainesosasta erittyy ulosteeseen. Askorbaatti on normaali veren ainesosa, kuitenkin kun sen pitoisuus plasmassa ylittää noin 15 µg/ml, ylimääräinen askorbiinihappo poistuu, pääasiassa muuttumattomana, virtsassa.

Suurin osa suun kautta otetusta sulfaatista ei imeydy, ja sähkökemiallisen gradientin muodostumisen kautta se estää mukana olevien natriumionien imeytymisen. Pieniä määriä sulfaatti-ioneja imeytyy maha-suolikanavan kautta, mikä on lisänä rikkiä sisältävien aminohappojen hajoamisesta syntyneen

normaalin epäorgaanisen sulfaatin määrään. Suurin osa imeytyneestä epäorgaanisesta sulfaatista poistuu muuttumattomana munuaiskierästen suodattamana ja siihen kohdistuu kyllästynyt uudelleen imeytyminen munuaistiehyistä.

Osmootinen suolen tyhjennys aiheuttaa runsaan ripulin, josta aiheutuu se, että suurin osa valmisteesta poistuu laajasti ulosteen kautta. Se voi johtaa myös kehon elektrolyyttitasapainon muutoksiin, usein natriumin ja kaliumin puutokseen. Plenvu-valmisteeseen lisäksi sisällytetyt natrium ja kalium auttavat tasapainottamaan elektrolyyttejä. Vaikka jonkin verran natriumia imeytyy, suurimman osan odotetaan erittyvän ulosteeseen sulfaatin ja askorbaatin natriumsuoloina, jotka ovat Plenvu-valmisteen koostumuksen osmootisesti aktiivisia aineksia.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että makrogoli 3350:lla, askorbiinihapolla ja natriumsulfaatilla ei ole merkittävää systeemistä toksisuutta, perustuen konventionaalisiin farmakologisiin tutkimuksiin sekä tutkimuksiin toistuvan altistuksen aiheuttamasta toksisuudesta, genotoksisuudesta ja karsinogeenisuudesta.

Tällä valmisteella ei ole tehty genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia

Lisääntymistoksisuutta koskevilla tutkimuksilla Movicol-valmisteella (makrogoli-3350-valmiste) ei havaittu suoria alkioon kohdistuvia tai teratogeenisiä vaikutuksia rotilla edes emolle toksisilla annoksilla, jotka olivat 20-kertaiset ihmisille suositeltuun Plenvu-annokseen nähden. Kaneilla havaittiin epäsuoria vaikutuksia alkioon ja sikiöön, mukaanlukien sikiön ja istukan painon pieneneminen, sikiön heikentynyt elinkyky, raajojen ja kypälän hyperfleksion lisääntyminen ja raskauden keskeytykset, emolle toksisella annoksella, joka on sama kuin suurin suositeltu Plenvu-annos ihmisillä. Kanit ovat koe-eläiminä herkkiä ruoansulatuskanavassa vaikuttavien aineiden vaikutuksille ja tutkimukset tehtiin liioitelluissa olosuhteissa suurilla annoksilla, jotka eivät ole kliinisesti merkityksellisiä. Löydökset voivat olla seurausta Movicolin epäsuorasta vaikutuksesta emon heikkoon yleistilaan, joka johtuu kaniin korostuneesta farmakodynaamisesta vasteesta. Viitteitä teratogeenisistä vaikutuksista ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sukraloosi (E955)

Aspartaami (E951)

Kapseloitu sitruunahappo sisältäen sitruunahappoa (E330) ja maltodekstriiniä (E1400)

Mangoaromi sisältäen glyserolia (E422), aromivalmisteita, akaasiakumia (E414), maltodekstriiniä (E1400) ja luontaisia aromiaineita

Hedelmätuoremeuharomi sisältäen aromivalmisteita, akaasiakumia (E414), maltodekstriiniä (E1400) ja aromiaineita

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Annospussit: 2 vuotta

Käyttökuntoon saadetut liukset: 24 tuntia

6.4 Säilytys

Annospussit: Säilytä alle 25°C.

Käyttövalmiit liukset: Säilytä käyttövalmiit liukset alle 25°C ja juo ne 24 tunnin sisällä. Liuoksia voidaan säilyttää jääkaapissa. Liuosten tulee olla peitettynä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Kukin annospussi muodostuu laminaatista, joka koostuu seuraavista materiaaleista: joko polyetyleenitereftalaatti (PET), polyetyleeni, alumiini ja puristushartsit tai paperi, alumiini ja puristushartsit.

Annos 1 sisältää 115,96 g jauhetta, Annos 2 annospussi A sisältää 46,26 g jauhetta ja Annos 2 annospussi B sisältää 55,65 g jauhetta.

Yhden hoitokerran kolme annospussia ovat kirkaassa sekundäärikätreessä pahvilaatikossa. Pahvilaatikko sisältää myös pakkauselosteen.

Plenvu on saatavilla yhden hoitokerran pakkauksissa sekä 40, 80, 160 ja 320 hoitokerran pakkauksissa. Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Plenvu-valmisteen käyttökuntoon saattaminen veteen luottamalla voi kestää noin 8 minuuttia ja sujuu parhaiten lisäämällä sekoitusastiaan ensin jauhe ja sitten vesi. Potilaan tulisi odottaa kunnes kaikki jauhe on luennut ennen liuksen juomista.

Käyttökuntoon saatettu Plenvu-valmisteen vesiliuos voidaan nauttia välittömästi tai sen voi halutessaan jäädyttää ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34679

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.10.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plenvu pulver till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ingredienserna för Plenvu finns i tre separata dospåsar. Första dosen finns i en dospåse och andra dosen finns i två dospåsar, A och B.

Dos 1 (dospåse) innehåller följande aktiva substanser:

Makrogol 3350	100 g
Vattenfritt natriumsulfat	9 g
Natriumklorid	2 g
Kaliumklorid	1 g

Koncentrationen av elektrolytjoner för dos 1, efter beredning till 500 ml lösning är följande:

Natrium	160,9 mmol/500 ml
Sulfat	63,4 mmol/500 ml
Klorid	47,6 mmol/500 ml
Kalium	13,3 mmol/500 ml

Dos 1 innehåller också 0,79 g sukralos (E955).

Dos 2 (dospåse A och B) innehåller följande aktiva substanser:

Dospåse A:

Makrogol 3350	40 g
Natriumklorid	3,2 g
Kaliumklorid	1,2 g

Dospåse B:

Natriumaskorbat	48,11 g
Askorbinsyra	7,54 g

Koncentrationen av elektrolytjoner för dos 2 (dospåse A och B) efter beredning till 500 ml lösning är följande:

Natrium	297,6 mmol/500 ml
Askorbat	285,7 mmol/500 ml
Klorid	70,9 mmol/500 ml
Kalium	16,1 mmol/500 ml

Hjälpämnen med känd effekt

Dos 2 (Dospåse A) innehåller 0,88 g aspartam (E951).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral lösning.

Vitt till gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Plenvu är avsett för vuxna för tarmrengöring före ingrepp eller undersökning som kräver ren tarm.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

En behandlingskur består av två separata 500 ml doser av Plenvu med olika innehåll. Ytterligare minst 500 ml klar vätska, som kan vara vatten, klar soppa, fruktjuice utan fruktkött, läskedryck, te och/eller kaffe utan mjölk, ska intas med varje dos.

Denna behandlingskur kan tas enligt ett två-dagars eller en-dags doseringsschema såsom anges nedan:

Två-dagars dosering:

- Den första dosen tas på kvällen före ingreppet/undersökningen och den andra dosen tas på morgonen dagen för ingreppet/undersökningen, ungefär 12 timmar efter start av den första dosen.

En-dags dosering:

- Morgonen samma dag som ingreppet/undersökningen: båda doserna tas på morgonen den dag ingreppet/undersökningen ska göras; den andra dosen ska tas minst 2 timmar efter start av den första dosen, eller
- Dagen före ingreppet/undersökningen: båda doserna tas på kvällen dagen före ingreppet/undersökningen; den andra dosen ska tas minst 2 timmar efter start av den första dosen.

Lämpligt doseringsschema ska väljas utgående från tidpunkten för ingreppet/undersökningen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Plenvu har ännu inte fastställts för barn under 18 år. Plenvu rekommenderas därför inte för användning i denna population.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var inkluderade i kliniska prövningar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med förhöjda leverfunktionsvärden var inkluderade i kliniska prövningar.

Administreringssätt

För oral användning.

Dos 1: Vatten tillsätts till innehållet i dospåsen för dos 1 så att volymen uppgår till 500 ml. Den beredda lösningen samt ytterligare 500 ml klar vätska tas under en period av 60 minuter. Det är tillåtet att alternera mellan den beredda lösningen och den klara vätskan.

Dos 2: Vatten tillsätts till innehållet i de två dospåsarna (dospåse A och B) för dos 2 så att volymen uppgår till 500 ml. Den beredda lösningen samt ytterligare 500 ml klar vätska tas under en period av 60 minuter. Det är tillåtet att alternera mellan den beredda lösningen och den klara vätskan.

I vissa fall kan intaget av den beredda lösningen saktas ner eller temporärt avbrytas (se avsnitt 4.4).

Utöver vätskorna som tas som en del av behandlingen kan valfri mängd klar vätska (t.ex. vatten, klar soppa, fruktjuice utan fruktkött, läskedryck, te och/eller kaffe utan mjölk) drickas under hela processen för tarmrengöring.

OBS: Undvik all röd eller lilafärgad vätska (t.ex. svartvinbärssaft) eftersom den kan färga tarmen.

Intag av all vätska ska avslutas minst:

- två timmar före ingreppet/undersökningen när det görs under allmän anestesi, eller
- en timme före ingreppet/undersökningen utan allmän anestesi

Anvisningar angående måltider

Ingen fast föda får intas från det att behandlingen påbörjas till efter ingreppet/undersökningen.

Patienten bör informeras om att de ska avsätta tillräckligt med tid, efter att tarmrörelserna har minskat för att ta sig till kliniken.

Två-dagars dosering **och** en-dags dosering dagen före ingreppet/undersökningen:

Dagen före ingreppet/undersökningen kan patienten äta en lätt frukost och en lätt lunch som måste vara avslutad senast 3 timmar före första dosen.

En-dags dosering morgonen samma dag som ingreppet/undersökningen:

Dagen före ingreppet/undersökningen kan patienten äta en lätt frukost, en lätt lunch och klar soppa och/eller naturell yoghurt till middag. Måltiden bör vara avslutad omkring kl 20.00.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Ska inte användas vid känd eller misstänkt:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- gastrointestinal obstruktion eller perforation
- ileus

- magtömningsproblem (t.ex. gastropares, gastrisk retention, osv.)
- fenylketonuri (på grund av aspartaminnehåll)
- glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (på grund av askorbat innehåll)
- toxisk megakolon

4.4 Varningar och försiktighet

Vätskan i beredd Plenvu ersätter inte vanligt vätskeintag och ett tillräckligt vätskeintag måste upprätthållas.

Liksom för andra preparat som innehåller makrogol kan allergiska reaktioner med utslag, urtikaria, klåda, angioödem och anafylaxi förekomma.

Plenvu ska användas med försiktighet till svaga patienter med nedsatt allmäntillstånd.

Plenvu ska också användas med försiktighet till patienter med:

- försämrad kräkreflex, med tendens till reflux eller aspiration eller med sänkt medvetandegrad. Dessa patienter ska observeras noggrant under administreringen, speciellt om Plenvu ges via nasogastrisk sond
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/minut/1.73 m²)
- hjärtinsufficiens (NYHA grad III eller IV)
- risk för arytmier, till exempel de som har eller får behandling för hjärt-kärlsjukdom, sköldkörtelsjukdom eller störning i elektrolytbalansen
- dehydrering
- allvarlig akut inflammatorisk tarmsjukdom.

Hos försvagade patienter, patienter med svag hälsa, patienter med en kliniskt signifikant njurfunktionsnedsättning, arytmier eller ökad risk för störningar i elektrolytbalansen bör läkaren överväga en elektrolytbestämning, njurfunktionstest samt EKG före (baseline) och efter behandling. Eventuell misstänkt uttorkning bör korrigeras innan användning av Plenvu.

Det har förekommit sällsynta rapporter om allvarliga arytmier inklusive förmaksflimmer i samband med användning av joniska osmotiska laxermedel för tarmrengöring. Dessa förekommer främst hos patienter med bakomliggande riskfaktorer för hjärtsjukdom och störningar i elektrolytbalansen.

Om patienten utvecklar symptom som tyder på arytmier eller förändring i vätske/elektrolytbalansen under eller efter behandlingen (t.ex. ödem, andfåddhet, ökad trötthet, hjärtsvikt), bör plasmaelektrolyterna mätas, EKG övervakas och eventuell avvikelse behandlas korrekt.

Om patienten upplever svår uppsvälldhet, bukdistension eller buksmärter ska administreringen saktas ner eller temporärt avbrytas tills symptomen avtar.

Hos personer med sväljproblem, som behöver tillsättning av förtjockningsmedel i lösningar för att underlätta intaget, bör interaktioner beaktas, se avsnitt 4.5.

Ischemisk kolit

Fall av ischemisk kolit, även allvarliga, har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som behandlats med makrogol för tarmrengöring. Makrogol bör användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för ischemisk kolit eller vid samtidig användning av tarmstimulerande laxermedel (t.ex. bisakodyl eller natriumpikosulfat). Patienter som uppvisar plötslig buksmärta, ändtarmsblödning eller andra symptom på ischemisk kolit ska omedelbart utvärderas.

Plenvu innehåller 458,5mmol (10,5 g) natrium per behandling. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost. Bara en del av natriumet absorberas, se avsnitt 5.2.

Plenvu innehåller 29,4 mmol (1,1 g) kalium per behandling. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Plenvu. Teoretiskt kan läkemedel som tas oralt (t.ex. orala preventivmedel) spolas genom magtarmkanalen utan att absorberas om de tas en timme före administrering, under administrering och en timme efter administrering av Plenvu. Särskilt kan effekten av läkemedel med smalt terapeutiskt fönster eller kort halveringstid påverkas.

Plenvu kan resultera i en potentiellt interaktiv effekt om den används tillsammans med stärkelsebaserade förtjockningsmedel till mat. Makrogol motverkar den förtjockande effekten hos stärkelse och gör lösningar som behöver vara tjockflytande för personer med sväljproblem tunnflytande.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av de aktiva substanserna i Plenvu hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Inga kliniska effekter förväntas under graviditet eftersom systemexponering av makrogol 3350 är försumbar. Som försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Plenvu under graviditet.

Amning

Det är okänt om de aktiva substanserna/metaboliterna i Plenvu utsöndras i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om aktiva substanser/metaboliter i Plenvu utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Plenvu efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av Plenvu avseende fertilitet hos människa. Ingen effekt på fertilitet sågs i studier på han- och honråttor (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Plenvu har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Diarré är en förväntad effekt av tarmrengöring. På grund av behandlingens art drabbas merparten av patienterna av biverkningar under tarmrengöringsprocessen. Dessa varierar mellan olika produkter, men illamående, kräkning, uppsväldhet, buksmärtor, anal irritation och sömnstörningar är vanligt förekommande hos patienter som genomgår tarmrengöring. Dehydrering kan förekomma som ett resultat av diarré och/eller kräkningar.

Data från kliniska prövningar på mer än 1000 patienter som behandlats med Plenvu finns tillgängliga, där biverkningar aktivt rapporterats. Tabellen nedan är en lista över biverkningar som rapporterats i de kliniska prövningarna med Plenvu.

Frekvensen av biverkningarna av Plenvu definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$) #	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Magtarmkanalen		Kräkningar, illamående	Bukspändhet, anala besvär, buksmärta, smärta i övre och nedre buken
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition		Dehydrering	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk, migrän, sömnstörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället conditions			Törst*, trötthet, asteni, frossa**, smärtor, värk
Hjärtat			Palpitation, sinustakykardi
Blodkärll			Övergående förhöjt blodtryck, värmevallning
Undersökningar			Övergående förhöjd nivå av leverenzymen*** hypematremi, hyperkalcemi, hypofosfatemi, hypokalemi, minskad nivå bikarbonat, ökat/minskat anjongap, hyperosmolärt tillstånd

*Törst inkluderar MedDRA-termerna; Törst, torr mun och torr hals

**Frossa inkluderar MedDRA-termerna; Frossa, känna sig varm och frysa

***Övergående förhöjd nivå av leverenzymen inkluderar MedDRA-termerna; förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt GGT, ökad mängd leverenzymen, förhöjda transaminaserna

Inga biverkningar med en frekvens av "mycket vanliga" rapporterades under de kliniska prövningarna.

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
Bivirkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid stor oavsiktlig överdosering som orsakar svår diarré kan korrigerande av vätskebrist och elektrolyter vara nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Osmotiskt aktiva laxermedel.

ATC-kod: A06A D65

Oral administrering av makrogol-baserade elektrolytlösningar orsakar moderat diarré och resulterar i snabb tömning av kolon.

Makrogol 3350, natriumsulfat och höga doser av askorbinsyra utövar en osmotisk verkan i tarmarna, vilket inducerar en laxerande effekt.

Macrogol 3350 ökar avföringsvolymen vilket utlöser motilitet i kolon via neuromuskulära banor.

Den fysiologiska konsekvensen är en framåt drivande transport av den uppmjukade avföringen i kolon.

Elektrolyterna närvarande i formuleringen och den klara vätskan som tas är inkluderade för att förhindra kliniskt betydande variationer i natrium, kalium eller vatten och därmed reducera risken för dehydrering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Merparten (>99.7%) av makrogol 3350 absorberas inte i mag-tarmkanalen och utsöndras i avföringen. Publicerad data visar att absorberad makrogol 3350 utsöndras via urinen.

Absorption av askorbat sker genom en natriumberoende aktiv transportprocess med begränsad kapacitet; en oral dos över 2 g har rapporterats mätta den jejunala absorptionen. Det askorbat som inte absorberas förblir kvar i tarmlumen. Det uppskattas att ungefär 96 % (48 g) av det askorbat som finns i Plenvu utsöndras i avföringen. Askorbat finns normalt i blodet och när plasmakoncentrationen överskrider ungefär 15 µg/ml, elimineras överskottet av askorbinsyra, i huvudsak oförändrat, i urinen.

Merparten av oralt sulfat absorberas inte och genom att skapa en elektrokemisk gradient förhindras absorptionen av medföljande natriumjoner. Små mängder av sulfatjoner absorberas under passagen genom mag-tarmkanalen, vilket adderar till förekomsten av essentiellt oorganiskt sulfat som bildas vid nedbrytning av svavelinnehållande aminosyror. Merparten av det absorberade oorganiska sulfatet elimineras oförändrat genom glomerulär filtration och är föremål för mättad tubulär reabsorption.

Osmotiskt aktiva laxermedel leder till riklig diarré, som innefattar en omfattande eliminering av merparten av produkten med avföringen. De kan också leda till förändringar i elektrolytbalansen i kroppen, ofta med sänkning av natrium och kalium. Det natrium och kalium som finns i Plenvu hjälper

till att balansera elektrolyterna. En del natrium absorberas medan merparten utsöndras med avföringen som natriumsalter av sulfat och askorbat, de osmotiska aktiva beståndsdelarna i Plenvu.

Inga farmakokinetiska studier har genomförts i patienter med njur- eller leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier visar att makrogol 3350, askorbinsyra och natriumsulfat inte har någon signifikant systemisk toxicitetspotential, baserat på gängse studier avseende farmakologi, allmän toxicologi, genotoxicitet och karcinogenicitet.

Inga studier har utförts avseende genotoxicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoxiska effekter av denna produkt.

I reproduktionstoxiska studier med Movicol (en makrogol 3350 produkt) sågs inga direkta embryotoxiska eller teratogena effekter hos råttor ens vid nivåer toxiska för modern vilket innebär nivåer 20 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen av Plenvu i människa. Indirekta embryofetala effekter, inklusive minskning av foster- och placenta-vikt, mindre livsdugliga foster, ökad hyperflexion av extremitet och tass samt aborter, har noterats hos kanin vid doser toxiska för modern vilket innebär samma dos som den högsta rekommenderade dosen av Plenvu i människa. Kaniner är en djurart känslig för effekterna av substanser verksamma i magtarmkanalen och studierna har genomförts under överdrivna förhållanden med administrering av höga doser vilka inte är kliniskt relevanta. Fynden kan ha varit en konsekvens av en indirekt effekt av Movicol kopplad till att modern var i dåligt skick orsakat av ett överdrivet farmakodynamiskt svar hos kaninen. Det fanns inga tecken på någon teratogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sukralos (E955)

Aspartam (E951)

Inkapslad citronsyra innehållande citronsyra (E330) och maltodextrin (E1400)

Mangoarom innehållande glycerol (E422), aromämnen, akaciagummi (E414), maltodextrin (E1400) och naturliga aromämnen.

Fruktjuicearom innehållande aromämnen, akaciagummi (E414), maltodextrin (E1400) och aromämnen.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Dospåsar: 2 år

Färdigberedd lösning: 24 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Dospåsar: Förvaras vid högst 25°C

Färdigberedd lösning: Förvaras vid högst 25°C och dricks inom 24 timmar. Lösningen kan förvaras i kylskåp. Håll lösningen övertäckt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje dospåse består av ett laminat av: antingen polyetentereftalat (PET), polyeten, aluminium och pressad harts eller papper, aluminium och pressad harts.

Dos 1 innehåller 115,96 g pulver, Dos 2 dospåse A innehåller 46,26 g pulver och Dos 2 dospåse B innehåller 55,65 g pulver.

De tre dospåsarna ligger i en genomskinlig påse i en kartong och utgör en behandlingskur med Plenvu. Kartongen innehåller också bipacksedel.

Plenvu finns i förpackningsstorlekar innehållande 1, 40, 80, 160 och 320 behandlingar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Upplösning av Plenvu i vatten kan ta upp till ungefär 8 minuter och utförs bäst genom att man först håller pulvret i blandningskärlet och därefter tillsätter vattnet. Patienten ska vänta tills allt pulver har lösts upp innan lösningen dricks.

Efter beredning med vatten kan Plenvu börja intas genast eller, om man så föredrar, kylas ner innan intag.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Norgine BV
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34679

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.10.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 28.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.06.2024