

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Asacol 500 mg stílar.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver stíll inniheldur 500 mg af mesalazíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stílar.

Útlit: Ljósgrábrúnir, fleyglaga.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Lyfið er ætlað fullorðnum til meðferðar við vægri eða miðlungi alvarlegri endaparmsbólgu með sárum og endaparms- og bugaristilbólgu.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

*Fullorðnir:* 500 mg 3 svar á dag.

*Aldraðir:* Ekki er þörf á lækun skammta. Sjá kafla 4.4.

##### *Börn*

Lítill reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum og upplýsingar um verkun þess takmarkaðar.

##### Lyfjagjöf

Til notkunar í endaparm.

Mælt er með hægðalosun rétt áður en stíll er gefinn.

Stílnum er stungið eins langt og hægt er inn í endaparminn. Halda á lyfinu í þörmunum eins lengi og kostur er, til að tryggja að lækningalegur skammtur náist.

Við alvarlegan og útbreiddan sjúkdóm og ef svörun við lyfi til inntöku er hæg, er hægt að nota stíllana ásamt töflum.

#### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmi fyrir salicylötum.

Alvarleg skerðing á lifrastarfsemi.

Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Skert nýrnastarfsemi

Áður en meðferð er hafin og meðan á henni stendur skal rannsaka kreatínín í sermi og ástand þvags (þvagstrimlar), samkvæmt ákvörðun læknis sem stjórnar meðferðinni. Gæta skal varúðar hjá

sjúklingum með hækkað kreatínín í sermi eða próteinmigu. Ef vart verður við skerðingu á nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur skal kanna hvort hún geti stafað af nýrnaeitrun af völdum mesalazíns.

Til viðmiðunar er mælt með að gera rannsóknir 14 dögum eftir að meðferð hefst og síðan á 4 vikna fresti næstu 12 vikurnar. Stuttur tími milli rannsókna fyrst eftir að meðferð með Asacol er hafin mun hugsanlega leiða í ljós sjaldgæfar og bráðar aukaverkanir á nýru. Ef ekki koma fram bráðar aukaverkanir á nýru má lengja tímabil milli rannsókna í 3 mánuði og eftir 5 ár er nóg að gera rannsóknir árlega. Ef vísbendingar um skerta nýrnastarfsemi koma fram eiga sjúklingar að leita sér lækniástoðar og hætta á meðferð með Asacol tafarlaust.

#### Nýrnasteinar

Greint hefur verið frá tilvikum um nýrnasteina við notkun mesalazíns, þ.m.t. steina sem eru 100% úr mesalazíni. Ráðlagt er að tryggja fullnægjandi vökvainntöku meðan á meðferð stendur.

#### Litabreytingar á þvagi

Mesalazín getur valdið rauðbrúnum litabreytingum á þvagi ef það kemst í snertingu við natríumhýpóklórít bleikiefni (klór) (t.d. í salernum sem hreinsuð hafa verið með bleikiefnum sem sum innihalda natríumhýpóklórít (klór)).

#### Alvarleg húðviðbrögð

Alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (TEN), hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með mesalazíni.

Hætta skal notkun mesalazíns við fyrstu teikn og einkenni um alvarleg húðviðbrögð, eins og húðútbrot, slímhimnuskemmdir eða hvaða önnur teikn um ofnæmi sem er.

#### Raskanir á blóðmynd

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegar raskanir á blóðmynd. Hætta á meðferð með Asacol tafarlaust ef grunsemdir eða vísbendingar um röskun á blóðmynd koma fram (óútskýrðar blæðingar, mar, purpuri, blóðleysi, viðvarandi hiti eða hálsbólga) og eiga sjúklingar að leita sér lækniástoðar tafarlaust. Mælt er með að taka blóðsýni (til mælingar á blóðrauða og talningar hvítra blóðkorna og blóðflagna) áður en meðferð með Asacol hefst og meðan á henni stendur, samkvæmt mati læknisins. Til viðmiðunar er mælt með að gera rannsóknir 14 dögum eftir að meðferð hefst og síðan tvisvar eða þrisvar í viðbót með 4 vikna millibili. Ef niðurstöður eru eðlilegar má lengja tímabil milli rannsókna í 3 mánuði. Ef fram koma frekari einkenni á að gera slíkar rannsóknir tafarlaust.

#### Skert lifrarstarfsemi

Tilkynnt hefur verið um hækkuð gildi lifrarensíma hjá sjúklingum sem nota lyf sem innihalda mesalazín. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Gera á blóðpróf (mæla gildi sem endurspeglar lifrarstarfsemi, svo sem ALAT og ASAT) áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur, samkvæmt mati læknisins. Til viðmiðunar er mælt með að gera rannsóknir 14 dögum eftir að meðferð hefst og síðan tvisvar eða þrisvar í viðbót með 4 vikna millibili. Ef niðurstöður eru eðlilegar má lengja tímabil milli rannsókna í 3 mánuði. Ef fram koma frekari einkenni á að gera slíkar rannsóknir tafarlaust.

#### Ofnæmisviðbrögð í hjarta

Örsjalda hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð í hjarta af völdum mesalazíns (hjartavöðvabólgu og gollurshúsbólgu) við meðferð með Asacol. Ef grunur leikur á um ofnæmisviðbrögð í hjarta af völdum mesalazíns má ekki hefja gjöf Asacol að nýju. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með sögu um hjartavöðvabólgu eða gollurshúsbólgu af völdum ofnæmis, óháð orsök.

#### Sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur

Sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur (sýndarheilaæxli) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá mesalazín. Sjúklingum á gera kunnugt um teikn og einkenni sjálfvakins innankúpuháþrýstings, meðal

annars verulegan þrálátan höfuðverk, sjóntruflanir eða eyrnasuð. Ef sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur kemur fram á að íhuga að hætta meðferð með mesalazíni.

#### Lungnasjúkdómar

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með lungnasjúkdóma, einkum astma, meðan á meðferð með Asacol stendur.

#### Aukaverkanir við meðferð með súlfasalazíni

Fylgjast skal grannt með sjúklingum með sögu um aukaverkanir við meðferð með súlfasalazíni. Við brád óþolseinkenni svo sem kviðverki, hita, mikinn höfuðverk og útbrot, á að hætta meðferð tafarlaust.

#### Sár í maga eða skeifugörn

Ef um er að ræða sár í maga eða skeifugörn á að gæta varúðar við upphaf meðferðar, af fræðilegum ástæðum.

#### Aldraðir

Gæta á varúðar við notkun lyfsins handa öldruðum og aðeins ávísa lyfinu handa sjúklingum sem hafa eðlilega eða vægt til í meðallagi skerta lifrar- og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

#### Börn

Lítill reynsla og takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun hjá börnum (sjá kafla 4.2).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Veikar vísbendingar eru um að mesalazín geti dregið úr segavarnandi áhrifum warfaríns.

Hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með azathíópríni, 6-mercaptopúríni eða tíógúaníni er hætta á aukinni beinmergsbælingu af völdum þessara lyfja. Lífshættuleg sýking gæti komið fram sem afleiðing af þessu.

Fylgjast á náð með sjúklingum með tilliti til ummerkja um sýkingu og mergbælingu. Taka á blóðsýni (til talningar hvítra blóðkorna og blóðflagna) reglulega (vikulega) og einkum þegar slík samsett meðferð er hafin (sjá kafla 4.4). Ef fjöldi hvítra blóðfrumna er stöðugur eftir 1 mánuð er nóg að gera rannsóknir á 4 vikna fresti næstu 12 vikur og síðan á 3 mánaða fresti.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Frjósemi

Ekki hefur orðið vart við nein áhrif á frjósemi.

#### Meðganga

Engar eða ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun mesalazínsá meðgöngu. Þó benda upplýsingar um notkun lyfsins hjá takmörkuðum fjölda þungaðra kvenna (627) til þess að mesalazín valdi hvorki óæskilegum áhrifum á meðgönguna né heilsufar fósturs/nýbura. Enn liggja ekki fyrir aðrar upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem skipta máli.

Tilkynnt hefur verið um stakt tilvik nýrnabilunar hjá nýbura eftir langtíma háskammtmeðferð með mesalazíni (2-4 g, til inntöku) á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir þar sem mesalazín var gefið til inntöku benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Einungis skal nota Asacol á meðgöngu, þegar væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

#### Brjóstagjöf

N-acetyl-5-aminosalícýlsýra og í minna mæli mesalazín skiljast út í brjóstamjólk. Klínísk þýðing þess liggur ekki fyrir. Takmörkuð reynsla liggur fyrir um áhrif mesalazíns á börn sem eru á brjósti. Ekki er hægt að útiloka ofnæmisviðbrögð eins og niðurgang hjá kornabarninu. Þess vegna ætti eingöngu að nota Asacol meðan á brjóstagið stendur ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Ef barnið fær niðurgang skal hætta brjóstagið.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Asacol hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### a) Samantekt öryggisupplýsinga

Í gagnagrunni yfir klínískar rannsóknir eru upplýsingar um 246 sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Asacol 500 mg stílum. Dagskammtar voru á bilinu 1,0 g til 1,5 g og meðferðin stóð yfir frá fjórum vikum til tólf mánaða.

Tilkynnt hefur verið um sértækar aukaverkanir af lyfinu á hjarta, lungu, lifur, nýru, bris, húð og undirhúð, í tengslum við meðferð með mesalazíni til inntöku og í samsettri meðferð með lyfi til inntöku og notkunar í endaparm. Flestar þessara aukaverkana komu ekki fram þegar stílar voru notaðir í einlyfjameðferð, en komu fram þegar Asacol var notað til inntöku. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að þessar aukaverkanir geti líka komið fram þegar mesalazín er eingöngu notað í endaparm.

Hætta á meðferð tafarlaust ef fram koma bráð óþolseinkenni svo sem kviðverkir, hiti, mikill höfuðverkur eða útbrot.

Alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (TEN), hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með mesalazíni (sjá kafla 4.4).

##### b) Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hafa verið tilkynntar í fjórum tvíblindum klínískum rannsóknum og einni opinni klínískri rannsókn, auk aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins, í birtum vísindagreinum og í evrópskum öryggisupplýsingum um mesalazín (EU Core Safety Profile), dagsettum 7. apríl 2011, taldar upp hér fyrir neðan. Tíðni allra aukaverkana er ekki þekkt, (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )  
mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

<b>Blóð og eitlar</b> Koma örsjaldan fyrir	Breytingar í blóðkornafjölda (vanmyndunarblóðleysi, kyrningahrap, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð).
<b>Ónæmiskerfi</b> Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð svo sem útþotasótt, lyfjasóttthiti, heilkenni rauðra úlfa, alristolbólga (pancolitis).
<b>Taugakerfi</b> Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Höfuðverkur, sundl. Útlægur taugakvilli. Sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur (sjá kafla 4.4).

<b>Hjarta</b> Mjög sjaldgæfar	Hjartavöðvabólga, gollurhússbólga.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b> Koma örsjaldan fyrir  Tíðni ekki þekkt	Ofnæmiseinkenni og trefjamyndun í lungum (fibrotic lung reaction) þ.m.t. andnauð, hósti, berkjukrampar, bólga í lungnablöðrum, eósínfíklager í lungum, íferð í lungum, lungnabólga (pneumonitis). Brjóstthimnubólga.
<b>Meltingarfæri</b> Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Kviðverkir, niðurgangur, vindgangur, ógleði, uppköst. Bráð brisbólga.
<b>Lifur og gall</b> Koma örsjaldan fyrir	Breytingar á lifrargildum (hækkuð gildi transamínasa og mæligildum sem segja til um gallteppu), lifrabólga, gallteppulifrabólga.
<b>Húð og undirhúð</b> Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Ljósnaemi* Hárlos. Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson-heilkenni, húðþekjudrepslos (TEN).
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b> Koma örsjaldan fyrir	Vöðvaverkir, liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b> Koma örsjaldan fyrir  Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi þar með talin bráð og langvinn millilífesnýrnabólga og vanstarfsemi nýrna. Nýrnasteinar**
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b> Koma örsjaldan fyrir	Sæðisfrumnaekla (gengur til baka).
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> Tíðni ekki þekkt	Óþol gagnvart mesalazíni ásamt hækkuðu gildi C-virks próteins og/eða versnandi einkennum undirliggjandi sjúkdóms. Staðbundin viðbrögð.

\*sjá kafla c)

\*\*Sjá kafla 4.4 fyrir nánari upplýsingar

#### c) Lýsing valinna aukaverkana

Óþekktur fjöldi ofantalinna aukaverkana tengist líklega undirliggjandi langvinnnum bólgusjúkdóm í þörnum fremur en notkun Asacol/mesalazíns. Þetta á einkum við um aukaverkanir í meltingarvegi.

Fylgjast á náð með sjúklingum til að forðast raskanir á blóðmynd (sjá kafla 4.4).

Lífshættulegar sýkingar geta komið fram við samtímis gjöf mesalazíns og ónæmisbælandi lyfja, svo sem azathíópríns, 6-MP eða thiógúaníns, (sjá kafla 4.5).

#### Ljósnaemi

Tilkynnt hefur verið um alvarlegri húðviðbrögð, hjá sjúklingum sem eru fyrir með húðvandamál svo sem ofnæmishúðbólgu og ofnæmisexem.

#### d) Börn

Takmörkuð reynsla er komin á öryggi notkunar Asacol handa börnum. Búist er við að hugsanlegar aukaverkanir myndu koma fram í sömu líffærum hjá börnum og fullorðnum (hjarta, lungu, lifur, nýru, bris, húð og undirhúð).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmtun

Takmörkuð gögn um ofskömmtun (t.d. sjálfsmorð með stórum skammti af mesalazíni) benda ekki til eitrunaráhrifa á nýru eða lifur. Ekki er til sértækt mótefni og meðferð við ofskömmtun byggir á einkenameðferð og stuðningi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við þarmabólgu, ATC-flokkur: A07EC02.

#### Verkunarháttur

Asacol inniheldur mesalazín, sem einnig nefnist 5-aminósalicýlsýra, sem hefur bólgueyðandi áhrif en klínísk þýðing þeirra er ekki alveg ljós.

#### Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að mesalazín hindrar far (migration) átfrumna í meltingarvegi sem örvað er af LTB<sub>4</sub>. Við það hætta átfrumur í þarmavegg að framleiða forbólguvaldandi leukotríena (LTB<sub>4</sub> og 5-HETE). Mesalazín virkjar einnig PPAR- $\gamma$  viðtaka, sem hafa áhrif í frumukjörnum og vinna þar gegn virkjun bólguferla í þörmum.

Í tilraunum hindrar mesalazín einnig cyklóoxýgenasa og þar með losun á tromboxan B<sub>2</sub> og prostaglandín E<sub>2</sub>. Mesalazín hemur myndun á blóðflagnavirkjunaþætti (PAF, platelet activating factor). Mesalazín er einnig andoxunarefni; sem dregur úr myndun sindurefna (free radicals).

Faraldsfræðileg gögn hafa sýnt minnkaða hættu á ristilkrabbameini við langvarandi viðhaldsmeðferð með mesalazíni, en þau eru ekki örugg.

#### Verkun og öryggi

*Væg eða miðlungi alvarleg bráð endaparmsbólga með sárum og endapams- og bugaristilbólga.*

Hjá 94 sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega útlæga endapams- og bugaristilbólgu (<20 sm) var meðferð með daglegum skammti af 1 g af Asacol 500 mg stílum borin saman við meðferð með 1,5 g skammti og lyfleysu. Að einum mánuði liðnum hafði náðst klínískur bati hjá 69% sjúklinga sem fengu 1 g skammt, 74% sjúklinga sem fengu 1,5 g skammt og 39% sjúklinga sem fengu lyfleysu. (Asacol borið saman við lyfleysu: P<0,01)

Í annarri blindri samanburðarrannsókn voru þátttakendur 62 sjúklingar með væga til miðlungi alvarlega útlæga sáraristilbólgu. Eftir meðhöndlun í einn mánuð með annað hvort Asacol 500 mg stílum eða lyfleysu þrisvar á dag, hafði 88% sjúklinga sem fengu Asacol náð bata eða fengið bót samanborið við 33% sjúklinga sem fengu lyfleysu (P< 0,01).

*Viðhaldsmeðferð við óvirkri sáraristilbólgu.*

Í tvíblindri fjölseta rannsókn voru 111 sjúklingur með óvirka sáraristilbólgu meðhöndlaðir í eitt ár með Asacol 500 mg stílum (0,5 g/dag eða 1 g/dag) eða með lyfleysu. Eftir 12 mánuði hafði sjúkdómurinn tekið sig upp að nýju (uppsöfnuð tíðni) hjá 32% þeirra sem fengu 0,5 g/dag, hjá 10% þeirra sem fengu 1 g/dag og hjá 47% þeirra sem fengu lyfleysu, Asacol 1 g/dag borið saman við 0,5 g/dag (P=0,0334) og borið saman við lyfleysu (P=0,007).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Eftir stakan skammt af Asacol 500 mg stílum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var  $C_{max}$  að meðaltali 211 ng/ml og  $T_{max}$  2,0 klst að meðaltali fyrir mesalazín en sömu mælingar fyrir N-acetyl mesalazín voru  $C_{max}$  443 ng/ml og  $T_{max}$  3,0 klst. að meðaltali. Um það bil 43% af mesalazíni og um það bil 78% af N-asetýlmesalazíni eru bundin próteinum í plasma.

### Dreifing

Lítill þéttni mesalazíns og N-asetýlmesalazíns hefur greinst í brjóstamjólk hjá mönnum. Klínísk þýðing þess hefur ekki verið ákvörðuð.

### Umbrot

Mesalazín er umbrotið í óvirka umbrotsefnið N-asetýlmesalazín bæði í slímhúð smáþarma og í lifur.

### Brotthvarf

Brotthvarf mesalazíns er einkum í þvagi og hægðum sem mesalazín og N-asetýlumbrotsefnið. Greint hefur verið frá að helmingunartími mesalazíns sé 4,97 klst. og megin umbrotsefnis þess N-acetylmesalazíns sé 8,32 klst, eftir notkun Asacols 500 mg stíla hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

### Línulegt/ólínulegt samband

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Hörð fita.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Þynnupakking.

## **6.6 Sérstakar varúðrreglur við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Tillotts Pharma AB  
Gustavslundsvägen 135  
SE-167 51 Bromma  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr: 970313 (IS)

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. júní 1999.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. nóvember 2010.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

14. júlí 2025.