SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sativex munnholsúði

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur
38-44 mg og 35-42 mg af tveimur útdráttum (soft extracts) úr hampi (*Cannabis sativa* L.), *folium cum flore* (kannabislaufum- og blómum), sem samsvara 27 mg delta-9-tetrahýdrókannabínóli (THC) og 25 mg kannabídíóli (CBD).

Útdráttarleysir: koltvíoxíð í fljótandi formi.

Hver stakur 100 míkrólítra úði inniheldur:
2,7 mg THC og 2,5 mg CBD úr *Cannabis sativa* L.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Hverjir 100 míkrólítrar af úða innihalda allt að 40 mg etanól.
Hverjir 100 míkrólítrar af úða innihalda 52 mg própýlenglýkól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munnholsúði, lausn.
Gul/brún lausn í úðaíláti.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sativex er ætlað til meðferðar til að draga úr einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með meðalsvæsna til alvarlega síspennu (e. spasticity) vegna heila- og mænusiggs (MS) sem hafa ekki sýnt viðunandi svörun við öðrum lyfjum við síspennu og sýna klínískt marktækan bata á síspennutengdum einkennum í meðferðarprófun í upphafi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sativex er einungis til notkunar í munnhol.

Sativex er ætlað til notkunar til viðbótar við þau lyf sem sjúklingurinn tekur þegar við síspennu.

Læknir með sérþekkingu á meðferð þessa sjúklingahóps skal setja meðferðina af stað og hafa eftirlit með henni.

Fullorðnir

Úðaílátið skal hrista fyrir notkun og beina skal úðanum að mismunandi stöðum á yfirborði munnholsins og skipta um íkomustað í hvert skipti sem lyfið er notað (sjá kafla 4.4).

Upplýsa skal sjúklinginn um að allt að 2 vikur getur tekið að finna kjörskammt og að aukaverkanir geta komið fram á þessu tímabili, oftast sundl. Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar og ganga til

baka á nokkrum dögum. Þó skulu læknar íhuga að viðhalda sama skammti, minnka skammtinn eða stöðva meðferð, a.m.k. tímabundið, eftir því hversu alvarlegar og miklar aukaverkanirnar eru.

Til að lágmarka breytileika aðgengis lyfsins hjá einstaka sjúklingum skal gjöf Sativex vera eins í hvert skipti með tilliti til máltíða að því marki sem kostur er (sjá kafla 4.5). Að auki, þegar samhliða lyfjagjöf með ákveðnum lyfjum er hafin eða henni hætt þá getur þurft nýja skammtaaðlögun (sjá kafla 4.5).

Tímabil skammtaaðlögunar

Tímabil skammtaaðlögunar er nauðsynlegt til að ná kjörskammti. Fjöldi og tímasetning úðaskammta eru mismunandi eftir sjúklingum.

Fjölga skal úðaskömmtum daglega í samræmi við töfluna hér að neðan. Síðdegis-/kvöldskammtinn skal taka einhvern tíma milli 16:00 og háttatíma. Þegar morgunskammtar hefjast skal taka þá einhvern tíma milli þess sem vaknað er og miðdegis. Sjúklingurinn má halda áfram að auka skammtinn um 1 úðaskammt á dag upp í 12 skammta á dag að hámarki þar til kjörskammti með sem mestri minnkun einkenna er náð. A.m.k. 15 mínútur verða að líða milli úðaskammta.

Dagur	Fjöldi úðaskammta að morgni	Fjöldi úðaskammta að kvöldi	**Heildarfjöldi úðaskammta á dag**
1	0	1	**1**
2	0	1	**1**
3	0	2	**2**
4	0	2	**2**
5	1	2	**3**
6	1	3	**4**
7	1	4	**5**
8	2	4	**6**
9	2	5	**7**
10	3	5	**8**
11	3	6	**9**
12	4	6	**10**
13	4	7	**11**
14	5	7	**12**

Viðhaldstímabil

Eftir tímabil skammtaaðlögunar er sjúklingum ráðlagt að halda áfram að nota kjörskammtinn sem fannst. Miðgildi skammta í klínískum rannsóknum á MS-sjúklingum er átta úðaskammtar á dag. Þegar kjörskammturinn er fundinn geta sjúklingar dreift skömmtunum yfir allan daginn í samræmi við svörun og þol hvers og eins. Enduraðlögun skammts upp eða niður kann að eiga við ef ástand sjúklings batnar eða versnar, samhliða lyfjagjöf er breytt eða erfiðar aukaverkanir koma upp. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 12 úðaskömmtum á dag.

Mat læknis

Áður en meðferð hefst skal fara fram ýtarlegt mat á alvarleika síspennutengdra einkenna og viðbrögðum við venjulegum lyfjum gegn síspennu. Sativex er eingöngu ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með meðalsvæsna til alvarlega síspennu sem hafa ekki sýnt viðunandi svörun við öðrum lyfjum við síspennu. Endurskoða skal viðbrögð sjúklingsins við Sativex eftir meðferð í fjórar vikur. Ef

klínískt marktækur bati á síspennutengdum einkennum kemur ekki fram í þessari meðferðarprófun í upphafi skal stöðva meðferðina. Í klínískum tilraunum var þetta skilgreint sem a.m.k. 20% bati á síspennutengdum einkennum á skalanum 0-10 samkvæmt mati sjúklings (sjá kafla 5.1). Nytsemi langtímameðferðar skal endurmeta reglulega.

Börn

Ekki er mælt með notkun Sativex handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð hjá börnum og unglingum með heilalömun eða áverkar á miðtaugakerfi og niðurstöður þess varðandi verkun voru neikvæðar (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa farið fram á öldruðum, þótt allt upp í 90 ára gamlir sjúklingar hafi tekið þátt í klínísku rannsóknunum. Öldruðum er hættara við ýmsum aukaverkunum í miðtaugakerfi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um endurtekna skammta liggja ekki fyrir hjá þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi. Sativex má gefa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi án skammtaaðlögunar. Ekki er ráðlagt að gefa lyfið sjúklingum með meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi þar sem upplýsingar um hugsanlega uppsöfnun THC og CBD við langtíma skömmtun liggja ekki fyrir. (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um endurtekna skammta liggja ekki fyrir hjá þeim sem eru með skerta nýrnastarfsemi. Lægri skammtar af Sativex gætu verið nauðsynlegir hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þar sem aukin útsetning kom fram í rannsókninni á sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Mælt er með klínísku mati læknis með stuttum millibilum hjá bæði lifrar- og nýrnasjúklingahópum.

4.3 Frábendingar

Frábending er gegn Sativex hjá sjúklingum:
- með ofnæmi fyrir kannabínóíðum eða einhverju hjálparefnanna sem tilgreind eru í kafla 6.1.
- þar sem vissa eða grunur er um sögu eða fjölskyldusögu um geðklofa eða aðra geðsjúkdóma.
- sögu um alvarlega persónuleikaröskun eða aðra talsverða geðræna röskun aðra en þunglyndi sem tengist undirliggjandi ástandi.
- með barn á brjósti (vegna talsverðs magns kannabínóíða sem líklegt er að berist í brjóstamjólk og hugsanlegra neikvæðra áhrifa á þroska ungbarna).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sundl

Oft er tilkynnt um vægt eða miðlungi mikið sundl. Þetta kemur oftast fyrir í fyrstu vikum meðferðar.

Verkun á hjarta- og æðakerfi

Breytingar á púlstíðni og blóðþrýstingi hafa komið fram eftir að byrjað er að nota upphafsskammt og því er afar mikilvægt að gæta varúðar við aðlögun upphafsskammts. Yfirlið hafa komið fram við notkun Sativex. Ekki er mælt með notkun Sativex hjá sjúklingum með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm.

Taugasálfræðileg einkenni

Greint hefur verið frá geðrænum einkennum svo sem kvíða, skynvillum, skapsveiflum og vænisjúkum hugsunum meðan á meðferð með Sativex stendur. Líklegt er að þessi einkenni séu afleiðing tímabundinna áhrifa á miðtaugakerfið og þau eru almennt væg til miðlungi alvarleg og þolast vel. Gera má ráð fyrir að þau gangi til baka þegar dregið er úr gjöf Sativex eða gert er hlé á henni.

Einnig hefur verið tilkynnt um vistarfirringu (eða ringl), ofskynjanir og ranghugmyndir eða tímabundin geðrofsviðbrögð og í nokkrum tilvikum var ekki hægt að útiloka orsakasamhengi milli notkunar á Sativex og sjálfsvígshugsana.

Við allar slíkar aðstæður skal tafarlaust hætta notkun Sativex og hafa eftirlit með sjúklingnum þar til einkennin hafa gengið alveg til baka.

Fallhætta og aukaverkanir á miðtaugakerfi

Hætta er á að sjúklingar detti oftar þegar síspenna þeirra hefur verið minnkuð og vöðvastyrkur þeirra er ekki nægjanlegur til að viðhalda líkamsstöðu eða til göngu. Auk þess gætu aukaverkanir Sativex í miðtaugakerfi, hugsanlega haft áhrif á ýmsa þætti er varða öryggi fólks.

Þótt fræðileg hætta sé á viðbótaráhrifum með vöðvaslakandi lyfjum, svo sem baklófeni og benzódíazepín-lyfjum, sem myndu auka hættuna á að sjúklingurinn detti, hefur það ekki komið fram í klínískum rannsóknum með Sativex. Hins vegar skal vara sjúklinga við þessum möguleika.

Þar til nánari upplýsingar liggja fyrir skal gæta varúðar í meðferð sjúklinga með sögu um flogaveiki eða endurtekin flog.

Konur á barneignaraldri

Sativex getur dregið úr áhrifum hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.5).
Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Sativex stendur. Sem stendur er ekki þekkt hvort Sativex dragi úr öryggi hormónagetnaðarvarna og þess vegna eiga konur sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota aðra aðferð til getnaðarvarna til viðbótar meðan á meðferðinni stendur og í þrjá mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Meðganga og brjóstagjöf

Sjá kafla 4.6.

Vímuefnaneysla, misnotkun eða fíkn

Sjúklingar með sögu um vímuefnamisnotkun kunna að vera líklegri til að misnota einnig Sativex (sjá kafla 5.1).

Það að hætta Sativex langtímameðferð skyndilega hefur ekki leitt til samkvæms mynsturs eða sérstakrar tímalýsingar fráhvarfseinkenna og líkleg áhrif eru takmörkuð við tímabundnar truflanir á svefni, tilfinningum og matarlyst hjá sumum sjúklingum. Engin aukning á dagsskömmtum hefur komið fram í langtímanotkun, en að mati sjúklinga eru „vímuáhrif“ lítil. Því er ólíklegt að notendur ánetjist Sativex.

Aukaverkanir á stungustað

Greint hefur verið frá aukaverkunum sem gætu tengst íkomuleið lyfsins. Viðbrögð á íkomustað voru mestmegnis vægur til miðlungi mikill sviði þegar lyfið var tekið. Á meðal algengra viðbragða á íkomustað eru verkur á íkomustað, verkur og óþægindi í munni, bragðskynstruflun, munnangur og tungusviði. Tvö tilfelli um hugsanlegar hvítskellur (leukoplakia) komu fram í klínískum rannsóknum, en hvorugt var staðfest vefjafræðilega; þriðja tilfelli var ótengt. Sjúklingum sem finna fyrir

óþægindum eða munnangri/sáramyndun á íkomustað lyfsins skal ráðlagt að skipta um íkomustað innan munnholsins og ekki halda áfram að úða á sára eða bólgna slímhúð. Auk þess er regluleg skoðun á slímhúð í munni ráðlögð þegar um er að ræða langtímameðferð. Ef skemmdir eða þrálát eymsli koma fram skal gera hlé á töku lyfsins þar til þau hafa horfið að fullu.

Ferðalög með lyf

Upplýsa skal sjúklinga um að ef þeir fara til útlanda kann að vera ólöglegt fyrir þá að hafa lyfið meðferðis til sumra landa. Þeir skulu hvattir til að athuga hvaða lög og reglur gilda í viðkomandi landi áður en þeir fara þangað með Sativex meðferðis.

Hjálparefni

Hverjir 100 míkrólítrar af Sativex innihalda allt að 40 mg af etanóli, sem jafngildir 50% miðað við rúmmál etanóls, það er um það bil 480 mg í hámarksdagskammti (fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg) sem jafngildir um 10 ml af bjór eða 5 ml af víni. Þetta litla magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Lyfið inniheldur 52 mg própýlenglýkól í hverjum 100 míkrólítra úða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Sativex á önnur lyf

Áhrif Sativex á mídazólam

Samhliða gjöf endurtekinna skammta af Sativex með næmu CYP3A4 hvarfefni (mídazólami) í opinni klínískri rannsókn með föstum röðum og crossover-hönnun olli ekki breytingum á plasmaþéttni mídazólams samanborið við mídazólam gefið eitt sér. Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf CYP3A4-hvarfefna eru því væntanleg.

Hömlun á sýtókróm P-450 ensími

In vitro er Sativex tímabundinn CYP1A2, 2B6, 2C9 og 2C19 hemill við þéttni sem er rúmlega sú klíníska þéttni sem líklegt er að náist.

Örvun á sýtókróm P-450 ensími

Í *in vitro* rannsókn á CYP-örvun bentu gögn til þess að plasmaþéttni THC og CBD, sem stafar af klínískum skömmtum af Sativex, gæti verið nægjanleg til að valda örvun á CYP1A2 og CYP2B6 á mRNA stigi. Þegar næm CYP1A2 og CYP2B6 hvarfefni eru gefin samhliða Sativex er ráðlagt að endurskoða skammtaáætlun þessara lyfja.

UGT ensím

Í *in vitro* rannsókn var sýnt fram á að Sativex hamli UGT ensímin UGT1A9 og UGT2B7 við þéttni sem gæti náðst klínískt. Gæta á varúðar þegar Sativex er ávísað ásamt lyfjum sem umbrotna eingöngu fyrir tilstilli annars eða beggja þessara UGT ensíma (t.d. propofol og ákveðin veirulyf). Aukin sermisþéttni bilirúbíns getur komið fram hjá sjúklingum með arfgengt ástand tengt glúkúróníðtengingu (t.d.Gilberts sjúkdómur) og gæta þarf varúðar þegar Sativex er gefið samhliða.

Áhrif annarra lyfja á Sativex

Tvö helstu innihaldsefni Sativex, delta-9-tetrahýdrókannabínól (THC) og kannabídíól (CBD), umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P-450 ensímakerfisins.

Öflugur CYP3A4 hemill

Meðferð með CYP3A4 hemlinum ketókónasól samhliða jók C_{max} og AUC fyrir THC (1,2- og 1,8-falt, í sömu röð), fyrir aðalumbrotsefni þess (3- og 3,6-falt, í sömu röð) og fyrir CBD (2- og 2-falt, í sömu röð). Ef samhliða lyfjameðferð með CYP3A4 hemlum (t.d. ítrakónazól, ritónavír, klaritrómýcín) er hafin eða stöðvuð meðan á meðferð með Sativex stendur kann að vera þörf á nýrri skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Öflugur CYP2C9 hemill

Meðferð með Sativex (4 úðaskammtar) samhliða CYP2C9 hemlinum flúkónasól (200 mg hylki) jók meðalgildi C_{max} fyrir THC um 22 % og meðalgildi AUC um 32 %. Útsetning fyrir umbrotsefninu 11-OH-THC jókst einnig, C_{max} u.þ.b. 2,1-falt og AUC u.þ.b. 2,5-falt sem bendir til að flúkónasól getur hamlað síðari umbrotum. C_{max} fyrir CBD jókst einnig u.þ.b. 40 % en engin veruleg breyting var á AUC. Engin veruleg breyting var á útsetningu fyrir 7-OH-CBD þótt aukning á minniháttar umbrotsefni CBD í blóðrás 6-OH CBD kæmi fram (allt að 2,2-föld byggt á C_{max} og AUC). Klínísk þýðing þessarar lyfjamilliverkunar er ekki þekkt að fullu en gæta á varúðar við gjöf Sativex samhliða öflugum CYP2C9 hömlum þar sem útsetning fyrir THC, CBD og umbrotsefnum þeirra getur aukist.

Öflugur CYP3A4 örvi

Eftir meðferð með CYP3A4 virkinum rífampicíni dró úr C_{max} og AUC fyrir THC (40% og 20% í sömu röð), aðalumbrotsefni þess (85% og 87% í sömu röð) og CBD (50% og 60% í sömu röð). Því skal forðast samhliða meðferð með öflugum ensímvirkjum (t.d. rífampicín, karbamazepín, fenýtoín, fenóbarbital, jóhannesarjurt) þegar það er hægt. Ef hún er talin nauðsynleg er mælt með að gætt sé varúðar við skammtaaðlögun, sérstaklega innan tveggja vikna frá því taka virkjans var hætt.

Almennt

Gæta á varúðar að því er varðar svefnlyf, róandi lyf og lyf sem hafa hugsanlega róandi áhrif því hætta er á viðbótaráhrifum með róandi og vöðvaslakandi áhrifum.

Þótt aukaverkanir hafi ekki verið algengari með Sativex hjá sjúklingum sem tóku þegar lyf við síspennu skal gæta varúðar við gjöf Sativex samhliða slíkum lyfjum því vöðvaspenna og afl geta minnkað, sem leiðir til meiri hættu á að detta.

Sativex kann að milliverka við alkóhól, sem hefur áhrif á samhæfni, einbeitingu og viðbragðsflýti. Almennt skal forðast áfenga drykki þegar Sativex er notað, einkum í upphafi meðferðar og þegar skammti er breytt. Upplýsa skal sjúklinga um að drekki þeir áfengi á meðan þeir nota Sativex gætu viðbótaráhrifin á miðtaugakerfið dregið úr hæfni til aksturs eða notkunar véla og aukið hættuna á að detta.

Hormónagetnaðarvarnir

Komið hefur í ljós að Sativex virkjar umbrotsensím og flutningsprótein lyfja *in vitro*.
Sativex getur dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna með altæka verkun því eiga konur sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta sæðishindrandi getnaðarvörn við.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Ekki er nægjanleg reynsla hjá mönnum varðandi áhrif Sativex á æxlun. Þótt áhrif á frjósemi hafi ekki sést hefur óháð rannsókn á dýrum sýnt fram á að kannabínóíðar hafi áhrif á sæðismyndun (sjá kafla 5.3).

Því eiga karlar og konur á barneignaraldri að nota öruggar getnaðarvarnir alla meðferðina og í þrjá mánuði eftir að meðferð lýkur.

Ráðleggja á sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota aðra getnaðarvörn án hormóna til viðbótar sem örugga hindrandi getnaðarvörn meðan á meðferð með Sativex stendur.

Meðganga

Ekki skal nota Sativex á meðgöngu nema ávinningurinn af meðferð sé talinn vega þyngra en hugsanleg hætta fyrir fóstrið og/eða fósturvísinn.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að Sativex umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn á brjósti. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Sativex (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Í frjósemisrannsóknum sem gerðar voru á nagdýrum, fundust engin áhrif vegna meðferðar með Sativex á körlum eða konum. Það voru engin áhrif á frjósemi afkvæma mæðra sem meðhöndlaðar voru með Sativex (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sativex kann að hafa aukaverkanir, svo sem sundl og svefnhöfgi, sem geta slævt dómgreind og haft neikvæð áhrif á frammistöðu í krefjandi verkum. Sjúklingar skulu hvorki aka ökutæki, nota vélar né gera nokkuð annað sem talist getur hættuleg ef þeir finna fyrir talsverðum áhrifum á miðtaugakerfi, svo sem sundli eða svefnhöfgi. Sjúklingum skal vera kunnugt um að Sativex hefur í nokkrum tilvikum valdið meðvitundarleysi.

Kanna skal gildandi landslög til að ákvarða skilyrði fyrir akstur undir áhrifum þessa lyfs.

4.8 Aukaverkanir

Hingað til hafa yfir 2.000 sjúklingar með MS tekið þátt í lyfleysurannsóknum og opnum (e.open label) langtímarannsóknum á Sativex, þar sem sumir sjúklingar notuðu allt að 48 úðaskammta á dag.

Aukaverkanirnar sem oftast var tilkynnt um á fyrstu fjórum vikum útsetningar voru sundl, sem kom aðallega fram á aðlögunartímabilinu í upphafi, og þreyta. Þessi viðbrögð eru yfirleitt væg til miðlungi alvarleg og ganga til baka á nokkrum dögum jafnvel þótt meðferð sé haldið áfram (sjá kafla 4.2). Þegar ráðlögð áætlun um skammtaaðlögun var notuð var nýgengi sundls og þreytu á fyrstu fjórum vikunum mun minna.

Hér að neðan gefur að líta yfirlit um tíðni meintilvika sem líklegt er að tengdust Sativex í lyfleysurannsóknum og opnum (open-label) rannsóknum hjá sjúklingum með MS; meintilvikin eru flokkuð eftir líffærum og tíðniröðuð (sum þessara meintilvika kunna að vera hluti af undirliggjandi ástandi).

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Mjög algengar ≥ 1/10**	**Algengar ≥ 1/100 til < 1/10**	**Sjaldgæfar ≥ 1/1000 til < 1/100**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Kokbólga
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Aukin matarlyst

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Mjög algengar ≥ 1/10**	**Algengar ≥ 1/100 til < 1/10**	**Sjaldgæfar ≥ 1/1000 til < 1/100**
Geðræn vandamál		Vistarfirring, Sældarvilla (euphoric mood), Þunglyndislegt skap, Þunglyndi, Persónuleikarof (dissociation)	Ofskynjanir (ótilgreindar, hljóðrænar, sjónrænar), Vænisýki, Sjálfsvígshugsanir, Skynvilla, Ranghugmyndir (delusional perception)*
Taugakerfi	Sundl	Svefndrungi, Athyglistruflun, Jafnvægisleysi, Bragðskynstruflun, Svefnhöfgi, Tormæli, Minnisskerðing, Minnisleysi, Yfirlið	
Augu		Þokusýn	
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta			Hjartsláttarónot, Hraðtaktur
Æðar		Háþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Erting í hálsi
Stoðkerfi og bandvefur		Máttleysi í vöðvum	
Meltingarfæri		Ógleði, Niðurgangur, Munnþurrkur, Uppköst, Hægðatregða, Verkur í munni, Munnangur, Óþægindi í munni, Tungusviði, Mislitun tanna, Kviðverkur (efri hluti kviðar), Munnholsröskun	Mislitun í munnholi*, Flögnun í munnholi (oral mucosal exfoliation)*, Munnbólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Verkur á íkomustað, Þróttleysi (asthenia), Að líða óeðlilega (feeling abnormal), Ölvunartilfinning, Vanlíðan	Erting á íkomustað
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Tilhneiging til að detta	

* greint var frá þessum einkennum í opnum langtímarannsóknum

Tilkynnt hefur verið um eitt tilfelli sleglatvítakts (e. ventricular bigeminy) en það var í samhengi við brátt hnetuofnæmi.

Sjá einnig kafla 4.4, 4.5 og 4.7.

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 og til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmtun

Engin reynsla er af ofskömmtun Sativex af ásettu ráði hjá sjúklingum. Í ýtarlegri QT-rannsókn á Sativex með 257 þátttakendum þar sem 18 úðaskammtar voru teknir á 20 mínútna tímabili tvisvar á dag komu fram teikn og einkenni ofskömmtunar/eitrunar. Þessi teikn og einkenni voru bráð vímuáhrif vegna CB_1 viðtakaörvunar, þ.á m. sundl, ofskynjanir, ranghugmyndir, vænisýki, hraðtaktur eða hægsláttur með lágþrýstingi. Hjá þremur af 41 þátttakendum sem fengu 18 úðaskammta tvisvar á dag lýsti þetta sér sem tímabundin geðrof (psychosis) vegna eitrunar, sem gengu til baka þegar meðferð var hætt. Tuttugu og tveir þátttakendur sem fengu þetta stóra margfeldi af ráðlögðum skammti luku þátttöku í rannsókninni, sem stóð yfir í 5 daga.

Ofskömmtun skal meðhöndla í samræmi við einkenni og með stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf, ATC flokkur: N02BG10

Raflífeðlisfræði hjartans

Í ítarlegri QT-rannsókn komu engar klínískt marktækar breytingar fram í lengd QTc-, PR- eða QRS-bils, hjartsláttartíðni eða blóðþrýstingi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir fimm daga gjöf Sativex, allt að 18 úðaskammtar tvisvar á dag.

Verkunarháttur

Sem hluti af endókannabínóíðakerfinu (endocannabinoid system eða ECS) í mönnum eru kannabínóíðaviðtakar og CB_1 og CB_2 viðtakar að mestu leyti í taugaendum þar sem þeir gegna hlutverki í afturvirkri stjórnun á virkni taugamóta. THC verkar sem hlutaörvi við bæði CB_1 og CB_2 viðtakana og líkir eftir áhrifum endókannabínóíða, sem kann að stilla af áhrif taugaboðefna (t.d. draga úr áhrifum örvandi taugaboðefna svo sem glútamats).

Í dýralíkönum af MS og síspennu hefur komið fram að CB-viðtakaörvar draga úr stífni útlima og bæta hreyfivirkni. CB-blokkar koma í veg fyrir þessi áhrif, og CB_1 útsláttarmýs sýna alvarlegri síspennu. Í músalíkani með framkallaðri langvinnri heila- og mænubólgu með bakslögum (chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis eða CREAE) leiddi Sativex til skammtatengdrar minnkunar á stífleika afturlima.

Klínísk reynsla

Sativex hefur verið rannsakað með allt að 48 úðaskömmtum/dag í stýrðum klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 19 vikur á yfir 2000 MS-sjúklingum. Í undirstöðurannsóknunum til að meta verkun og öryggi Sativex hvað varðar bata einkenna hjá sjúklingum með væga til alvarlega síspennu vegna MS var aðalendapunktur verkunar 0 til 10 stiga kvarði (Numeric Rating Scale eða NRS) sem sjúklingar notuðu til að meta alvarleika einkenna síspennu sinnar að meðaltali síðustu 24 klukkustundir þar sem 0 merkti engin síspenna og 10 versta hugsanleg síspenna.

Í fyrstu 3. stigs lyfleysurannsókninni, sem fól í sér 6 vikna meðferðartímabil, náði munurinn miðað við lyfleysu því að vera tölfræðilega marktækur, en klínískt gildi mismunarins milli meðferða á 0,5 til 0,6 stigum á 0-10 stiga kvarðanum var umdeilanlegur. Í spurningakönnun sýndu 40% Sativex-notenda og 22% lyfleysunotenda svörun við meðferðinni, en viðmið svörunar var meira en 30% minnkun á NRS-kvarðanum.

Í annarri 14 vikna 3. stigs könnun var ekki sýnt fram á marktæk áhrif meðferðar. Munurinn miðað við lyfleysu á NRS-kvarðanum var 0,2 stig.

Sett var fram sú tilgáta að klínískt gagnleg áhrif meðferðar hjá sumum sjúklingum gæti verið að hluta falin vegna gagna frá þeim sem svöruðu ekki í greiningum á meðalbreytingum. Í greiningum þar sem NRS-stigafjöldi var borinn saman við heildarmat sjúklings á breytingu (patient global impression of change eða PGI) var 19% NRS-svörun talin klínískt mikilvæg framför á PGI og 28% svörun var talin „mikil framför“ á PGI. Við eftirágreiningu (post hoc) á ofangreindum tveimur rannsóknum hafði 4 vikna prófunartímabil með 20% NRS-svörunarþröskuldi spágildi um endanlega svörun, sem var skilgreind sem 30% minnkun.

Í þriðju 3. fasa rannsókninni var beitt formlegu 4 vikna prófunartímabili meðferðar á undan slembiröðun. Markmið prófunarinnar var að meta ávinning áframhaldandi meðferðar hjá sjúklingum sem sýna svörun við meðferð í upphafi. 572 sjúklingar með MS og þráláta síspennu fengu allir Sativex einblint í fjórar vikur. Eftir fjórar vikur í virkri meðferð náðu 273 minnkun um a.m.k. 20% á NRS-stigafjölda fyrir einkenni síspennu, þar af uppfylltu 241 viðmið um slembni og var meðalbreyting frá byrjun meðferðar -3,0 stig á 10 stiga NRS-kvarðanum. Þessum sjúklingum var svo slembiraðað í að annað hvort halda áfram að fá Sativex eða vera skipt yfir á lyfleysu fyrir 12 vikna tvíblinda fasann, og var heildartími meðferðar þannig 16 vikur.

Í tvíblinda fasanum var meðalstigafjöldi á NRS-kvarðanum hjá sjúklingum sem fengu Sativex almennt stöðugur (meðalbreyting frá slembiröðun á NRS-stigafjölda: -0,19) á meðan meðalstigafjöldi sjúklinga sem var skipt yfir á lyfleysu jókst (meðalbreyting á NRS-stigafjölda var: +0,64 og breyting á miðgildi +0,29). Mismunurinn* milli meðferðarhópa var 0,84 (95% CI -1,29, -0,40).
* Munur leiðréttur fyrir miðju, grunnlínu NRS og göngufærni

Af sjúklingum með 20% lækkun frá skimun á NRS-stigafjölda í viku 4 sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð samkvæmt slembiröðun náðu 74% (Sativex) og 51% (lyfleysa) 30% minnkun í viku 16.

Niðurstöðurnar úr 12 vikna fasanum eftir slembiröðun eru sýndar hér að neðan fyrir aukaendapunktana. Meirihluti aukaendapunkta sýndu svipað mynstur og NRS-stigafjöldinn. Sjúklingar sem héldu áfram að fá Sativex sýndu áfram batann sem kom fram á 4 vikna meðferðartímabilinu í byrjun en sjúklingum sem var skipt yfir á lyfleysu hrakaði.

Modified Ashworth stigafjöldi: Fyrir síspennu:	Sativex -0,1; Lyfleysa +1,8 Leiðréttur mismunur -1,75 (95% CI -3,80; 0,30)
Tíðni krampa (á dag):	Sativex -0,05; Lyfleysa +2,41 Leiðréttur mismunur -2,53 (95% CI -4,27; -0,79)
Svefntruflanir vegna síspennu (0 til 10 NRS):	Sativex -0,25; Lyfleysa +0,59 Leiðréttur mismunur -0,88 (95% CI -1,25; -0,51)
Tímasett 10 metra ganga (sekúndur):	Sativex -2,3; Lyfleysa +2,0 Leiðréttur mismunur -3,34 (95% CI -6,96; 0.26)
Hreyfifærnikvarði (handleggur og fótleggur):	Engin mismunur milli meðferðarhópa kom fram.
ADL-færnimatskvarði Barthels:	Hlutfallslíkur (OR) á framför: 2,04

Viðmiðin heildarmat sjúklinga á breytingu (OR=1,71), heildarmat umönnunaraðila á breytingu (OR=2,40) og heildarmat læknis á breytingu (OR=1,96) sýndu öll tölfræðilega marktæka yfirburði Sativex miðað við lyfleysu.

Ávinningurinn af áframhaldandi meðferð til langs tíma var rannsakaður í slembaðri, lyfleysustýrðri fráhvarfsrannsókn (e. withdrawal trial) hjá sjúklingum sem tóku Sativex til langs tíma. Þrjátíu og sex sjúklingum sem höfðu notað Sativex í að meltaltali 3,6 ár fyrir rannsóknina var slembiraðað í annað hvort áframhaldandi Sativex meðferð eða að vera skipt yfir á lyfleysu í 28 daga. Aðalendapunkturinn var tíminn fram að því að meðferð brást, sem var skilgreindur sem tíminn frá fyrsta degi meðferðar samkvæmt slembiröðun fram að 20% hækkun á NRS-kvarðanum eða fram að því að hætt var í meðferð samkvæmt slembiröðun fyrr en ráðgert var. Meðferð brást hjá 44% Sativex sjúklinga og 94% lyfleysusjúklinga, með áhættuhlutfallinu (HR) 0,335 (95% CI 0,16, 0,69).

Í rannsókn á líkum á misnotkun var ekki marktækur munur milli Sativex og lyfleysu þegar skammturinn var 4 úðaskammtar í einu. Hærri skammtar af Sativex eða 8 til 16 úðaskammtar í einu leiddu til hættu á misnotkun sem var sambærileg svipuðum skömmtum af dronabinol, sem er samsett THC. Í QTc rannsókn þoldust 4 úðaskammtar af Sativex á 20 mínútum tvisvar á dag vel, skammtur langt yfir meðferðarskammti eða 18 úðaskammtar á 20 mínútum tvisvar á dag leiddi til umtalsverðra geðrænna áhrifa og skilvitlegrar skerðingar.

Börn

Verkun og öryggi Sativex var metið í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu á 72 börnum og unglingum á aldrinum 8-18 ára með heilalömun (e. cerebral palsy) eða áverka á miðtaugakerfi. Í kjölfar þessa fasa með samanburði við lyfleysu var gerð 24 vikna opin framhaldsrannsókn. Hámarks leyfilegur dagskammtur í þessari rannsókn var 12 úðar sem náð var á 9 vikum. Í upphafi höfðu flestir sjúklingar verulega skerðingu á grófhreyfivirkni (Gross Motor Function Classification stig IV eða V). Aðal endapunktur verkunar var breyting á alvarleika síbeygjukrampa frá upphafsgildi, metinn með tölulegum kvarða (numerical rating scale) frá 0-10, samkvæmt mati umönnunaraðila.

Eftir 12 vikna meðferð var meðalbreytingin frá upphafsgildi, mæld með tölulegum kvarða, á alvarleika síbeygjukrampa fyrir sjúklinga sem fengu Sativex -1,850 (SD 1,9275) og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu -1,573 (SD 2,0976). Minnsti fervika meðalmunur á milli hópanna tveggja (-0,166, 95% CI -1,119; 0,787) var ekki tölfræðilega marktækur (p = 0,7291).

Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram í þessari rannsókn.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum yngri en 8 ára (sjá kafla 4.2 um upplýsingar um notkun barna).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir gjöf Sativex (fjórir úðaskammtar) frásogast bæði THC og CBD nokkuð hratt og koma fram í plasma innan 15 mínútna eftir staka gjöf í munnhol. Með Sativex náðist um 4 ng/ml meðaltal C_{max} um 45-120 mínútum eftir gjöf eins 10,8 mg THC skammts, sem þoldist almennt vel með litlum vísbendingum um marktæk geðræn áhrif.

Þegar Sativex var gefið með máltíð var meðaltal C_{max} og AUC fyrir THC 1,6- og 2,8-falt hærra samanborið við föstu. Samsvarandi tölur fyrir CBD jukust 3,3- og 5,1 falt.

Lyfjahvörf eru mjög mismunandi eftir heilbrigðum sjúklingum. Eftir stakan skammt af Sativex (fjórir úðaskammtar) við föstu mældist meðalgildi THC í plasma 57,3% CV fyrir C_{max} (á bilinu 0,97-9,34 ng/ml) og 58,5% CV fyrir AUC (á bilinu 4,2-30,84 klst.*ng/ml). Svipað á við um %CV fyrir CBD, sem var 64,1% (á bilinu 0,24-2,57 ng/ml) og 72,5% (á bilinu 2,18-14,85 ng/ml) fyrir sömu breytur í sömu röð. Eftir níu daga samfleytt af lyfjagjöf voru % CV gildin fyrir sömu breytur 54,2% (C_{max} á bilinu = 0,92-6,37 ng/ml) og 37,4% (AUC_{0-t} = 5,34-15,01 klst.*ng/ml) fyrir THC og 75,7% (C_{max} á bilinu 0,34-3,39 ng/ml) og 46,6% (AUC_{0-t} = 2,40-13,19 klst.*ng/ml) fyrir CBD í sömu röð.

Lyfjahvörf eru mjög mismunandi eftir heilbrigðum sjúklingum eftir stakan skammt og endurtekna skammta. Af 12 þátttakendum sem fengu fjóra úðaskammta af Sativex sem stakan skammt lækkaði C_{max} hjá átta eftir níu daga af fleiri en stökum skammti, en hjá þremur varð hækkun (1 hætti þátttöku). Fyrir CBD lækkaði C_{max} hjá sjö eftir fleiri en stakan skammt, en hjá fjórum varð hækkun.

Þegar Sativex er gefið í munnhol er plasmaþéttni THC og annarra kannabínóíða lægri samanborið við þéttnina sem fæst eftir innöndun kannabínóíða við svipaðan skammt. 8 mg skammtur af THC útdrætti sem hafði verið látinn gufa upp og var gefinn með innöndun leiddi til meira en 100 ng/ml meðalgildis C_{max} í plasma innan nokkurra mínútna frá lyfjagjöf, með marktækum geðrænum áhrifum.

Tafla sem sýnir breytur lyfjahvarfa fyrir Sativex, THC útdrátt sem hefur verið látinn gufa upp og reykt kannabis

	C_{max} THC ng/ml	T_{max} THC mínútur	AUC $_{(0-t)}$ THC ng/ml/mín.
Sativex (sem veitir 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Innandaður uppgufaður THC útdráttur (sem veitir 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Reykt kannabis* (sem veitir 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Engin gögn

*Huestis et al, Journal of Analytical Toxicology 1992; 16:276-82.

Dreifing

Þar sem kannabínóíð eru mjög fitusækin frásogast þau hratt og dreifast í líkamsfitu. Þéttni í blóði eftir gjöf Sativex í munnhol er lægri en með innöndun sama skammts af THC því frásog er hægara og endurdreifing í fituvefi er hröð. Próteinbinding THC er mikil (~97%). THC og CBD geta geymst í allt að fjórar vikur í fituvefjum og þaðan eru þau losuð hægt á lægri blóðþéttni en lækningalegri blóðþéttni aftur í blóðrásina, en því næst umbrotna þau og útskiljast í þvagi og saur.

Umbrot

THC og CBD umbrotna í lifur. Auk þess umbrotnar THC að hluta við fyrstu umferð um lifur í 11-OH-THC, fyrsta umbrotsefni THC, sem síðan oxast frekar í 11-nor-9-COOH-THC, algengasta umbrotsefni THC og CBD á svipaðan hátt í 7-OH-CBD. Samsætuensími P_{450} 2C9 í lifur manna hvetur til myndunar 11-OH-THC, aðalumbrotsefnisins, sem umbrotnar enn frekar í lifur í önnur efnasambönd, þ.á m. 11-nor-karboxý-Δ^9-THC (THC-COOH), sem er algengasta umbrotsefnið í plasma manna og þvagi. P_{450}-3A undirættin hvetur til myndunar annarra minniháttar hýdroxýleraðra umbrotsefna. CBD umbrotnar mikið en yfir 33 umbrotsefni þess hafa fundist í þvagi.

Helsta umbrotsleiðin er hýdroxýlering og oxun við C-7 og þar á eftir frekari hýdroxýlering í pentýl- og própenýl hópunum. Helsta oxaða umbrotsefnið sem fundist hefur er CBD-7-oic sýra sem inniheldur hýdroxýetýl-hliðarkeðju.

Sjá kafla 4.5 um lyfjamilliverkanir og umbrot fyrir tilstilli cýtókróm P_{450} ensímakerfisins.

Flutningsprótein

Sativex hamlaði ekki eftirfarandi flutningspróteinum *in vitro* við klíníska þéttni: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 og P-glýkóprótein.

Brotthvarf

Lyfjahvarfagreining sem byggir ekki á hólfum (non-compartmental PK analysis) í klínískum rannsóknum á Sativex sýnir að endanlegur helmingunartími brotthvarfs úr plasma í fyrsta stigs ferli er

1,94, 3,72 og 5,25 klst. fyrir THC og 5,28, 6,39 og 9,36 fyrir CBD eftir 2, 4 og 8 úðaskammtar, í sömu röð.

Heimildir um niðurstöður rannsókna sýna að brotthvarf kannabínóíða til inntöku úr plasma á sér stað í tveimur fösum með u.þ.b. fjögurra klukkustunda upphafshelmingunartíma og um 24 til 36 klukkustunda eða lengri lokahelmingunartíma. Kannabínóíð dreifast um allan líkamann; þau eru mjög fituleysanleg og safnast í fituvefi. Losun kannabínóíða úr fituvefjum er ástæðan fyrir löngum lokahelmingunartíma brotthvarfs.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Í sérstakri lyfjahvarfarannsókn á skertri lifrarstarfsemi sýndi gjöf á stökum skammti 4 úðaskammta af Sativex í munnhol (10,8 mg THC og 10 mg CBD) engan marktækan mun á úthreinsun THC eða CBD milli einstaklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Hins vegar var verulega minni úthreinsun og lengri helmingunartími brotthvarfs hjá hópum einstaklinga með meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Í sérstakri lyfjahvarfarannsókn á skertri nýrnastarfsemi sýndi gjöf á stökum skammti 4 úðaskammta af Sativex hjá þátttakendum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi að almenn útsetning hækkaði (AUC) um það bil 2-falt fyrir CBD og minna en 2-falt fyrir THC, og karboxý umbrotsefni þess í samanburði við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi. 11-OH-THC og 7-OH-CBD umbrotsefnin hækkuðu á skýran hátt (u.þ.b. 3- til 4,5-föld hækkun).

5.3 Forklíniskar 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.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sem gerðar voru á THC og CBD útdráttunum sem er að finna í Sativex sýndu engar aukaverkanir á frjósemi karl- né kvendýra að því er varðar fjölda dýra sem mökuðu sig, fjölda frjórra karl- og kvendýra eða vísitölur um mökun eða frjósemi. Heildarþungi eistnalyppna minnkaði og skammtamörk „engra áhrifa“ á frjósemi karldýra voru 25 mg/kg/dag (150 mg/m^2). Skammtamörk „engra áhrifa“ á lífslíkur fósturvísa snemma á meðgöngu og fóstra í rannsóknum á rottum voru u.þ.b. 1 mg/kg/dag (6 mg/m^2), sem er nálægt eða minna en líklegur hámarksskammtur Sativex hjá mönnum. Engar vísbendingar voru um vansköpunaráhrif hjá rottum og kanínum við skammta sem voru talsvert hærri en líklegur hámarksskammtur hjá mönnum. Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu kom hins vegar fram skerðing á lífslíkum unga og varðandi hegðun við brjóstagjöf við skammtana 2 og 4 mg/kg/dag (12 og 24 mg/m^2, í sömu röð). Gögn úr heimildum um niðurstöður rannsókna hafa sýnt neikvæð áhrif THC og/eða CBD á fjölda og hreyfanleika sáðfrumna.

Í dýrarannsóknum hefur talsvert magn kannabínóíða fundist í brjóstamjólk, eins og búist var við, vegna fitusækni kannabínóíða. Eftir endurtekna skammta safnast upp mikið magn kannabínóíða í brjóstamjólk (40 til 60 sinnum plasmaþéttni). Stærri skammtar en eðlilegir klínískir skammtar geta haft áhrif á vaxtarhraða brjóstmylkinga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etanól, vatnsfrítt.
Própýlenglýkól.
Piparmyntuolía.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár
Geymsluþol eftir að fyrst rofið: 42 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Þegar úðaílátið er opið og í notkun er ekki nauðsynlegt að geyma það í kæli en geymið það ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í uppréttri stöðu.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml úðaílát af gerð I úr gulbrúnu gleri (plasthúðað gler) með mælipumpu með röri úr pólýprópýleni og háls úr gúmmíliki með loki úr pólýprópýlen.
Mælipumpan veitir 100 míkrólítra á hvern úðaskammt. Eftir undirbúning getur eitt úðaílát veitt allt að 90 gjafir (úða).

Sativex er fáanlegt í pakkningu sem inniheldur 3 úðaílát.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CNX Therapeutics Ireland Limited
5th Floor Rear, Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4, Dublin
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/12/067/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júlí 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. desember 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. október 2026.