

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Pentasa 500 mg eða 1 g forðatöflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 500 mg eða 1 g af mesalazíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

500 mg

Ljósgráar til ljósbrúnar, dröfnóttar hringlaga töflur.

1 g

Ljósgráar til ljósbrúnar, dröfnóttar sporöskjulaga töflur. Áletrun á báðum hliðum: PENTASA.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar á vægri til miðlungsmikilli sáraristilbólgu (ulcerative colitis) eða Crohns sjúkdómi.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

<b>Fullorðnir</b> Skammtar eru einstaklingsbundnir.		
	<i>Sáraristilbólga</i>	<i>Crohns sjúkdómur</i>
<i>Virkur sjúkdómur</i>	Allt að 4 g mesalazín einu sinni á dag, eða skipt í nokkra skammta.	Allt að 4,5 g mesalazín daglega skipt í nokkra skammta.
<i>Viðhaldsmeðferð</i>	Ráðlagður skammtur, 2 g mesalazín einu sinni á dag.	Allt að 4,5 g daglega, skipt í nokkra skammta.

<b>Börn 6 ára og eldri</b> Skammtar eru einstaklingsbundnir. Takmarkaðar upplýsingar eru um verkun hjá börnum (6-18 ára).		
	<i>Sáraristilbólga</i>	<i>Crohns sjúkdómur</i>
<i>Virkur sjúkdómur</i>	Upphafsskammtur 30-50 mg/kg líkamsþunga/dag, skipt í nokkra skammta. Hámarksskammtur er 75 mg/kg líkamsþunga/dag, skipt í nokkra skammta. Heildarskammtur/dag á ekki að vera meiri en 4 g.	
<i>Viðhaldsmeðferð</i>	Upphafsskammtur er 15-30 mg/kg líkamsþunga/dag, skipt í nokkra skammta. Heildarskammtur/dag á ekki að vera meiri en 2 g.	

Börn 6 ára og eldri: Almennt er mælt með hálfum fullorðinsskammti fyrir börn sem eru léttari en 40 kg, og hefðbundnum fullorðinsskammti fyrir börn sem eru yfir 40 kg að þyngd.

Aldraðir: Ekki þarf að minnka skammta.

Skert nýrnastarfsemi: sjá kafla 4.4.

Breyta skal um meðferð hjá sjúklingum með bráðan Crohns sjúkdóm sem ekki svara meðferð með 4 g af mesalazíni á dag innan 6 vikna, einnig hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fá bakslag þrátt fyrir viðhaldsmeðferð með 4 g af mesalazíni á dag.

#### Lyfjagjöf

Forðatöflurnar má ekki tryggja. Til að auðvelda töku taflnanna má skipta þeim eða hræra þær út í vatni eða ávaxtasafa rétt fyrir inntöku. Mikilvægt er að taka lyfið reglulega og samkvæmt fyrirmælum til að ná tilætlaðri verkun.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir mesalazíni, salisýlötum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Alvarleg lifrar- og/eða nýrnabilun.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Flestir þeirra sjúklinga sem hafa óþol eða ofnæmi fyrir súlfasalazíni geta tekið Pentasa án þess að þurfa að hafa áhyggjur af slíkum einkennum. Gæta skal þó varúðar við meðferð sjúklinga sem eru með ofnæmi fyrir súlfasalazíni (vegna hættu á ofnæmi fyrir salisýlötum). Alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (TEN), hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með mesalazíni. Við bráð einkenni óþols eins og magakrampa, magaverki, hita og mikinn höfuðverk og/eða við fyrstu teikn og einkenni um alvarleg húðviðbrögð, eins og húðútbrot, slímhimnuskemmdir eða hvaða önnur teikn um ofnæmi sem er, skal hætta meðferð strax.

Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Læknirinn þarf að meta lifrarpróf, svo sem ALAT eða ASAT, fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur.

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með blæðingahneigð. Meta þarf nýrnastarfsemi reglulega (t.d. með mælingu kreatíníns í sermi) sérstaklega við upphaf meðferðar. Læknirinn þarf að meta þvag (þvagstrimlar) fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Hafa ber í huga eiturverkun á nýru af völdum mesalazíns, ef nýrnastarfsemi sjúklings skerðist meðan á meðferð stendur.

Við samhliða notkun annarra lyfja sem þekkt er að geti haft eituráhrif á nýru, á að fylgjast oftar með nýrnastarfseminni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með virkt magasár.

Fylgjast skal vel með sjúklingum með lungnasjúkdóma allan meðferðartímann, sérstaklega þeim sem eru með astma.

Ofnæmisviðbragða í hjarta (hjartavöðvabólga og gollursbólga) af völdum mesalazíns hefur orðið vart í mjög sjaldgæfum tilfellum. Alvarleg blóðmeiðing (blood dyscrasias) hafa örsjaldan verið skráð í tengslum við notkun mesalazíns. Mælt er með deilitalningu fyrir meðferð og meðan á henni stendur, samkvæmt ákvörðun læknisins. Eins og greint er frá í kaflanum um milliverkanir getur samhliða meðferð með mesalazíni aukið hættu á blóðmeiðingum hjá sjúklingum sem fá azatíoprín, 6-mercaptopúrín eða tíóguanín (sjá kafla 4.5). Hætta skal meðferð við grun eða vísbendingar um þessar aukaverkanir.

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.

Samkvæmt almennri viðmiðun er mælt með eftirfylgnirannsóknnum 14 dögum eftir upphaf meðferðar, síðan 2-3 rannsóknnum með 4 vikna millibili. Ef niðurstöður rannsókna eru eðlilegar skal endurtaka rannsóknir á þriggja mánaða fresti, annars um leið og einhver einkenni um sjúkdóm koma fram.

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

Samhliða meðferð með Pentasa og azatíopríni, eða 6-mercaptopúríni eða tíóguaníni hefur sýnt aukna tíðni beinmergsbælingar og ekki er hægt að útiloka milliverkun. Þó hefur verkunarhátturinn ekki verið staðfestur. Mælt er með reglulegu eftirliti með hvítum blóðkornum og skammtaaðlögun tíópúríns í samræmi við þetta.

Veik merki eru um að mesalazín geti minnkað storkuvörn warfaríns.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Frjósemi

Dýrarannsóknir með mesalazíni sýna engin áhrif á frjósemi hjá körlum og konum.

Ekki á að nota Pentasa forðatöflur á meðgöngu og við brjóstgjöf nema ef lækurinn metur að líklegur ávinningur við meðferð vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Undirliggjandi sjúkdómur (virkur bólgusjúkdómur í þörmum) getur aukið hættu á neikvæðum áhrifum á meðgöngu.

##### Meðganga

Mesalazín fer yfir fylgju. Þéttni mesalazíns í naflastrengsplasma er minni en í plasma móður, en umbrotsefnið asetýlmesalazín er þó í sömu þéttni í naflastreng og í plasma móður.

Dýrarannsóknir með mesalazín til inntöku benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Vel stýrðar rannsóknir á notkun Pentasa á meðgöngu hafa ekki verið gerðar. Takmarkaðar upplýsingar um mesalazín hjá mönnum sýna ekki fram á aukna heildartíðni á vansköpun hjá nýburum.

Allnokkrar upplýsingar sýna aukna tíðni fyrirburðafæðinga, andvana fæðinga og minnkaða fæðingarþyngd, sem tengist reyndar einnig bólgusjúkdómi í þörmum.

Greint hefur verið frá blóðsjúkdómum (blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi) hjá nýburum mæðra sem hafa fengið meðferð með Pentasa.

Nýrnabilun hjá nýbura var skráð í einu tilfelli, eftir langtíma notkun móður á stórum mesalazín skammti (2 til 4 g til inntöku) á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Mesalazín skilst út í brjóstamjólk. Þéttni mesalazíns í brjóstamjólk er minni en í plasma móður, en umbrotsefnið asetýlmesalazín mælist hins vegar í sömu eða meiri þéttni. Samanburðarrannsóknir með notkun Pentasa samhliða brjóstgjöf hafa ekki verið gerðar. Takmörkuð reynsla er enn sem komið af notkun mesalazíns til inntöku hjá konum með barn á brjósti. Ekki er hægt að útiloka ofnæmisviðbrögð t.d. niðurgang. Fáí ungbarnið niðurgang á að hætta brjóstgjöf.

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

Pentasa forðatöflur hafa engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknnum, eru niðurgangur, ógleði, kvíðverkir, höfuðverkur, uppköst og útbrot. Óþolseinkenni og lyfjahiti sjást öðru hverju og alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (TEN), hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með mesalazíni (sjá kafla 4.4).

Tíðni aukaverkana byggð á klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkygningum eftir markaðssetningu:

Líffæraflokkur	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$ )	Koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ )	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Blóð og eitlar			Blóðsjúkdómar eins og: Blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi kyrningahrap, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð (þ.m.t. kyrningafæð), blóðfrumnafæð blóðflagnafæð, og eósíníklafjöld (hluti af ofnæmisviðbrögðum)	
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. lyfjaútbrot, bráðaofnæmi, viðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), lyfjahiti	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Úttaugakvilli, Góðkynja hækkun á innankúpuþrýstingi hjá ungu fólki á kynþroskaskeiði	
Hjarta		Hjartavöðvabólga* Gollurhúsbólga*	Vökvi í kringum hjarta	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Ofnæmisbólga í lungnablöðrum, ofnæmisviðbrögð og trefjamyndun (þ.m.t. mæði, hósti, berkjukrampi, eósíníklafjöld í lungum, millivefslungna- sjúkdómur, íferð í lungum, lungnabólga)	
Meltingarfæri	Niðurgangur Kviðverkir Ógleði Uppköst Uppþemba	Bráð brisbólga* Hækkun á amýlasa (blóð eða þvag),	Mjög slæm sáraristilbólga	
Lifur og gall			Hækkun lifrarensíma, gallteppuþátta (cholestasis parameters) og bilirúbíns, eiturvekanir á lifur	

			(þ.m.t. lifrabólga*, gallteppulifrabólga, skorpulifur, lifrabilun)	
Húð og undirhúð	Útbrot (þ.m.t. ofsakláði, útbrot með hörundsroða)	Ljósnaemi**	Hárlos (tímabundið) Ofnæmisbjúgur Regnbogaroði	Stevens-Johnson-heilkenni, húðþekjudrepslos (TEN)
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir Liðverkir Viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum	
Nýru og þvaggfæri			Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. millivefsnýrnabólga* (bráð og langvinn), nýrunga-heilkenni, nýrnabilun (bráð/langvinn) Mislitun þvags	Nýrnasteinar***
Æxlunarfæri og brjóst			Sæðisfrumnaekla (tímabundin)	

\*) Verkunarmáti mesalazíns sem veldur hjartavöðva- og gollurhúsbólgu, brisbólgu, nýrnabólgu og lifrabólgu er ekki þekktur, en gæti verið vegna ofnæmisviðbragða.

\*\*) Ljósnaemi: Greint hefur verið frá fleiri alvarlegum aukaverkunum hjá sjúklingum sem þegar eru með húðvandamál, t.d. ofnæmishúðbólgu og ofnæmisexemi.\*\*\*) Sjá kafla 4.4 fyrir nánari upplýsingar.

Margar þessara aukaverkana geta einnig verið hluti af þarmabólgu sjúkdómnum.

#### 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 Ofskömmun

#### Bráð eitrun í dýrarannsóknunum

Stakir mesalazín skammtar til inntöku allt að 5 g/kg hjá svínum eða stakur 920 mg/kg mesalazín skammtur í bláæð hjá rottum voru ekki banvænir.

#### Reynsla hjá mönnum

Takmörkuð klínísk reynsla á ofskömmun Pentasa bendir ekki til eiturvekana á nýru- eða lifur. Þar sem Pentasa er aminósalisýlat geta einkenni salisýlateitrunar komið fram. Einkenni eiturvekana af völdum salisýlata eru vel skilgreind í birtum skrifum. Greint hefur verið frá tilvikum þar sem sjúklingar hafa tekið inn 8 g á dag í einn mánuð, án aukaverkana.

Ekkert sérstakt mótefni er til og meðferðin er einkenna- og stuðningsmeðferð. Víð meðferð á sjúkrahúsi á að fylgjast vel með nýrnastarfsemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

## 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við þarmabólgu, amínósalicýlsýra og svipuð lyf. ATC-flokkur: A 07 E C 02.

Mesalazín er virki hluti súlfasalazín sameindarinnar, sem lengi hefur verið notuð til meðferðar á sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi.

Talið er að verkun mesalazíns sé vegna staðbundinnar verkunar á bólgu í slímhúð þarmanna fremur en altækrar verkunar. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að alvarleiki bólgu í þörmum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fá meðferð með mesalazíni sé í öfugu hlutfalli við þétni mesalazíns í þarmaslímhúð.

Aukinn flutningur hvítra blóðkorna, óeðlileg myndun cýtókína, aukin myndun arakídon-sýruumbrotsefna (einkum leukótrín B4) og aukin myndun sindurefna (free radicals) í bólgnum vefjum meltingarfæra er til staðar hjá sjúklingum með bólgusjúkdóma í þörmum. Verknarháttur mesalazíns er ekki þekktur til fulls en talið er að um virkjun  $\gamma$ -forms PPAR- $\gamma$  örva (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) og hömlun NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) í þarmaslímhúð, sé að ræða. Lyfjafræðileg verkun mesalazíns *in vitro* og *in vivo* sýnir verkun sem hamlar efnasækni (chemotaxis) hvítra blóðkorna, dregur úr myndun cýtókína, leukótrína og sindurefna. Sem stendur er ekki þekkt hver þessa verknarháttar, ef einhver, skiptir höfuðmáli fyrir verkun mesalazíns.

Hætta á krabbameini í ristli og endaparmi er lítið eitt aukin hjá sjúklingum með sáraristilbólgu. Áhrif mesalazíns í tilraunalíkönum og vefjasýni frá sjúklingum styðja fyrirbyggjandi hlutverk mesalazíns í sambandi við krabbamein í ristli og endaparmi sem tengist ristilbólgu með því að ná stjórn á bólguháðum og ekki bólguháðum boðleiðum sem eiga þátt í myndun ristilbólgutengs krabbameins í ristli og endaparmi.

Upplýsingar úr safngreiningum með sjúklingum sem var vísað til skoðunar og þeim sem ekki hafði verið vísað til skoðunar eru ekki í samræmi við upplýsingar varðandi ávinning mesalazíns í sambandi við hættu á krabbameini í tengslum við sáraristilbólgu.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Almennir eiginleikar virka efnisins

#### Dreifing og staðbundið aðgengi

Verkun mesalazíns er að öllum líkindum háð því að lyfið komist í snertingu við skaddað svæði slímhimnu í þörmum.

Pentasa forðatafla er etýlsellulósahúðuð mesalazín örkyrni. Eftir inntöku og sundrun taflnanna ná húðuðu örkyrnin skeifugörn innan einnar klst. frá inntöku óháð samtímis fæðuneyslu. Mesalazín losnar óslitið frá hverju örkyrni allan meltingarveginn við hvaða sýrustig í þörmum sem er.

#### Frásog

Aðgengi mesalazíns eftir inntöku er talið u.þ.b. 30% miðað við útskilnað lyfsins í þvagi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hámarksplasmaþétni sést 1-6 klst. eftir inntöku. Við skömmtun mesalazíns einu sinni á dag (1×4 g/dag) og skömmtun tvisvar á dag (2×2 g/dag) er altæk útsetning (AUC) sambærileg á 24 klst. og bendir til óslitinnar losunar mesalazíns á meðferðartímanum. Jafnvægi er náð eftir 5 daga meðferð með inntöku.

	Stakur skammtur		Jafnvægi	
	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC 0-24 (klst.·ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC 0-24 (klst.·ng/ml)
Mesalazín 2 g x 2 á dag	5.103,51	36,456	6.803,70	57,519

	Stakur skammtur		Jafnvægi	
	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC 0-24 (klst.·ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC 0-24 (klst.·ng/ml)
4 g x 1 dag	8.561,36	35,657	9.742,51	50,742

Sameindþungi mesalazíns: 153,13 g/mól; Asetýlmesalazín: 195,17 g/ mól.

Flutningstími og losun mesalazíns eftir inntöku er óháð samtímis fæðuneyslu en altæk útsetning getur þó aukist.

### Dreifing

Mesalazín og asetýlmesalazín berst ekki yfir blóð-heila þröskuld.

Próteinbinding mesalazíns í plasma er um 50% og asetýlmesalazíns um 80%.

### Umbrot

Mesalazín umbrotnar utan líffærakerfa (presystemic) í þarmaslímhúð og altækt í lifur í N-asetýlmesalazín aðallega af N-asetýltransferasa 1 (NAT-1).

Einnig verður asetýlering í ristli fyrir tilstilli þarmabaktería. Asetýleringin virðist óháð asetýleringshæfni sjúklingsins. Hlutfall asetýlmesalazíns og mesalazíns í plasma eftir inntöku er frá 3,5 eftir skammtinn 500 mg x 3 og til 1,3 eftir skammtinn 2 g x 3 sem bendir til skammtaháðrar mettnar asetýleringar.

### Brotthvarf:

Vegna óslitinnar losunar mesalazíns í þörmum er ekki hægt að mæla helmingunartíma útskilnaðar eftir inntöku lyfsins. Þegar lyfjaformið er ekki lengur í maga-þörmum fylgir brotthvarf helmingunartíma í plasma, lyfi gefið með inntöku eða í bláæð, óhúðað mesalazín, sem er u.þ.b. 40 mínútur fyrir mesalazín og u.þ.b. 70 mínútur fyrir asetýlmesalazín.

### **Eiginleikar hjá sjúklingum**

Lífeðlismeinafræðilegar breytingar, sem verða vegna virks bólgusjúkdóms í þörmum svo sem niðurgangur og hækkað sýrustig í þörmum, hefur aðeins óveruleg áhrif á losun mesalazíns við þarmaslímhúð eftir inntöku. Útskilnaður í þvagi 20 – 25% af dagsskammti sést hjá sjúklingum þegar lyfið berst með auknum hraða gegnum þarma. Einnig hefur hliðstæð aukning komið í ljós á útskilnað með hægðum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Eiturverkanir á nýru hafa sést hjá öllum dýrategundum sem hafa verið rannsakaðar. Plasmaþéttni án merkjanlegra skaðlegra áhrifa hjá rottum og öpum er 2-7,2 falt meiri en við skammta sem notaðir eru hjá mönnum.

Rannsóknir sem gerðar hafa verið *in vitro* og *in vivo* hafa ekki leitt í ljós merki um stökkbreytingar. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum sýndu engin merki um aukna tíðni æxlismyndunar af völdum efnisins.

Dýrarannsóknir með mesalazín til inntöku benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Póvídón

Etýlsellulósa

Magnesíumsterat

Talkúm

Örkristölluð sellulósa.

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

500 mg: 100 stk. og 300 stk. þynnupakkningar (tvöfaldar álþynnur).

1 g: 60 stk. þynnupakkningar (tvöfaldar álþynnur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Ferring Lægemidler A/S  
Kay Fiskers Plads 11  
2300 København S  
Danmörk.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

500 mg: 900151 (IS).

1 g: IS/1/10/135/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1991.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 500 mg 30. apríl 2008 / 1 g 2. október 2015.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

11. mars 2021.