

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Eusaprim 8 mg/ml + 40 mg/ml mixtúra, dreifa.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur trímétóprím 8 mg og súlfametoxazól 40 mg.

#### Hjálparefni með þekktu verkun

Etanól, metýlparahýdroxýbenzóat, natríumbenzóat, sorbitól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Hvít mixtúra með banana- og vanillubragði.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Eusaprim mixtúra er ætluð börnum frá 6 vikna aldri og fullorðnum, til meðferðar við eftirtöldum sýkingum ef þær eru af völdum næmra örvera (sjá kafla 5.1):

- Sýkingar í efri hluta þvagfæra.
- Blandaðar sýkingar í neðri hluta þvagfæra.
- Bráð versnun langvinnrar berkjubólgu.
- Sigellusýki.
- Fyrirbyggjandi og til meðferðar við sýkingum af völdum *Pneumocystis jirovecii*.

Fylgja á gildandi leiðbeiningum um viðeigandi notkun sýklalyfja.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Venjulegar skammtaráðleggingar við bráðum sýkingum

*Fullorðnir og börn eldri en 12 ára*

20 ml kvölds og morgna

Venjulegur skammtur fyrir börn jafngildir u.þ.b. 6 mg af trímétóprími og 30 mg af súlfametoxazóli á hvert kg líkamsþyngdar á dag, skipt í tvo jafna skammta.

*Börn frá 6 vikna til 12 ára*

Aldur	Skammtar
Börn frá 6 vikna til 6 mánaða	2,5 ml kvölds og morgna
Börn frá 6 mánaða til 6 ára	5 ml kvölds og morgna
Börn 6–12 ára	10 ml kvölds og morgna

Halda skal meðferð áfram þar til sjúklingurinn hefur verið einkennalaus í 2 daga, en meðferðin á þó almennt ekki að vara lengur en í 7 daga. Hafi sjúklingar ekki svarað meðferð með fullnægjandi hætti eftir 7 daga skal endurmeta meðferðina, en þetta á þó ekki við um meðferð við lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii*.

Versnun langvinnrar berkjubólgu: Endurmeta þarf sjúklinga sem svara ekki meðferð með fullnægjandi hætti eftir 5-7 daga, og skal þá íhuga aðra meðferð.

Skert nýrnastarfsemi (fullorðnir og börn eldri en 12 ára):

Ráðlagður skammtur fyrir skerta nýrnastarfsemi er samkvæmt töflunni að neðan:

<b>Kreatínínúthreinsun (eðlileg gildi 60-120 ml/mín.)</b>	<b>Sermispéttni kreatíníns (eðlileg gildi (45-115 míkrómól/l)</b>	<b>Skammtar við skerta nýrnastarfsemi</b>
> 25 ml/mín.	< 320 míkrómól/l	20 ml kvölds og morgna
25-15 ml/mín.	320-405 míkrómól/l	20 ml kvölds og morgna í 3 daga, síðan 20 ml á 24 klst. fresti svo lengi sem niðurstöður blóðrannsóknna leyfa.
< 15 ml/mín.	> 405 míkrómól/l	Ekki er mælt með notkun lyfsins.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá börnum 12 ára og yngri með nýrnabilun. Lyfjahvörf beggja virku efnanna í Eusaprim, trímétópríms og súlfametoxazóls, eru aldursháð hjá börnum með eðlilega nýrnastarfsemi, sjá kafla 5.2.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 25 ml/mín.) skal mæla plasmabéttni heildarmagns súlfametoxazóls 12 klst. eftir inntöku annan eða þriðja hvern dag meðferðar. Stöðva skal meðferð fari þéttin yfir 600 míkrómól/l. Þegar þéttin hefur fallið niður fyrir 500 míkrómól/l má halda meðferð áfram í samræmi við ráðlagða skammta.

Lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

Meðferð (fullorðnir og börn eldri en 6 vikna):

Trímétóprím 20 mg og súlfametoxazól 100 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á sólarhring, gefið í tveimur eða fleiri skömmtum, í 2 vikur. Markmiðið er að ná sermispéttni trímétópríms  $\geq 5$  míkrógrömm/ml.

Fyrirbyggjandi

Fullorðnir og börn eldri en 12 ára :

Nota má einhverja eftirfarandi skammtaáætlana:

- 160 mg trímétóprím/800 mg súlfametoxazól á dag.
- 160 mg trímétóprím/800 mg súlfametoxazól þrisvar í viku, annan hvern dag.
- þrisvar í viku annan hvern dag: 320 mg trímétóprím/1.600 mg súlfametoxazól á dag, skipt í tvo jafna skammta.

Börn eldri en 6 vikna

Fyrirbyggjandi skammtar fyrir börn jafngildir u.þ.b. 6 mg af trímétóprími og 30 mg af súlfametoxazóli á hvert kg líkamsþyngdar á dag. Hægt er að fylgja einhverjum skömmunaráætlunanna hér fyrir neðan á öllu áhættutímabilinu.

<i>Skammtaáætlun 1</i>	<i>Skammtaáætlun 2</i>	<i>Skammtaáætlun 3</i>
<i>6-12 ára</i>		
5 ml 2 sinnum á sólarhring	5 ml 2 sinnum á sólarhring 3 daga í viku, annaðhvort 3 daga í röð eða annan hvern dag.	10 ml 1 sinni á dag 3 daga í röð, í hverri viku.
<i>6 mánaða til 6 ára</i>		
2,5 ml 2 sinnum á sólarhring	2,5 ml 2 sinnum á sólarhring 3 daga í viku, annaðhvort 3 daga í röð eða annan hvern dag.	5 ml 1 sinni á dag 3 daga í röð, í hverri viku.
<i>6 vikna til 6 mánaða</i>		
1,25 ml 2 sinnum á sólarhring	1,25 ml 2 sinnum á sólarhring 3 daga í viku, annaðhvort 3 daga í röð eða annan hvern dag.	2,5 ml 1 sinni á dag 3 daga í röð, í hverri viku.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka á Eusaprim með mat til að draga úr hættu á óþægindum frá meltingarvegi. Vegna lítillar yfirborðspennu dreifunnar getur verið að rúmmál hennar, mælt með skammtaskeið, sé eitthvað minna en kvarðinn á skammtaskeiðinni sýnir.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir súlfónamíðum, trímétóprími, trímétóprím- súlfametoxazóli eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi.
- Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi þegar ekki er hægt að framkvæma endurteknar mælingar á þéttni lyfsins í plasma.
- Saga um ónæmisblóðflagnafæð af völdum lyfja vegna notkunar á trímétóprími og/eða súlfónamíðum.
- Bráð porfýría.
- Ekki má gefa ungbörnum Eusaprim fyrstu 6 vikur ævinnar.

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

#### Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hafa sjúklingar dáíð vegna alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. vegna Stevens-Johnson heilkennis, eitrunardreplos húðþekju, lyfjaviðbragða með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), ofsabráðrar fitulifrar, kyrningahraps, vanmyndunarblóðleysis, annarra blóðmeina og ofnæmisviðbragða í öndunarvegi.

- Greint hefur verið frá lífshættulegum húðútbrotum, Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplosi húðþekju (TEN) og lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun á Eusaprim.
- Til að draga sem mest úr hættu á aukaverkunum skal meðferðin vara eins stutt og mögulegt er.
- Sjúklingar skulu vera upplýstir um einkenni og fylgjast skal náíð með viðbrögðum í húð. Mesta hættan á tilfellum af Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju og lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) er á fyrstu

vikum meðferðar.

- Ef merki eða einkenni um Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (t.d. versnandi útbrot, oft með blöðrum eða sárum á slímhúð) eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (t.d. hiti, fjölgun rauðkyrninga) koma fram, skal hætta meðferð með Eusaprim.
- Besti árangurinn í meðferð við Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju eða lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) næst ef greiningin kemur fljótt og meðferð með lyfinu, sem talið er að valdi einkennum, er strax hætt. Því fyrr sem meðferð er hætt, þeim mun betri verða batahorfur.
- Ef sjúklingurinn hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun á Eusaprim má aldrei aftur nota sulfametoxazol eða trímétóprím hjá þessum sjúklingi.
- Ef almennur hörundsroði með hita og graftarbólum kemur fram í upphafi meðferðar ætti grunur að vakna um bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)) (sjá kafla 4.8); rjúfa skal meðferð og frekari notkun trímétóprím-sulfametoxazóls eingöngu eða samhliða öðrum lyfjum verður frábending.

#### Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um tilvik eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti (HLH) hjá sjúklingum á meðferð með co-trímoxazóli. Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH) er lífshættulegt heilkenni sjúklegrar virkjunar ónæmiskerfisins með klínískum teiknum og einkennum um óhófleg altæk bólguviðbrögð (t.d. hita, lifrar- og miltisstækkun, hækkun þríglýseríða í blóði (hypertriglyceridaemia), fibrínógenlækkun í blóði, há gildi ferritíns í sermi, frumufæð og agnaát í blóði (haemophagocytosis)). Sjúklinga, sem fá snemmvakið merki um sjúklega virkjun ónæmiskerfisins, skal meta tafarlaust. Hætta skal meðferð með co-trímoxazóli, ef greining eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

#### Öndunarfæraeitrun (respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg tilvik öndunarfæraeitrunar sem stundum þróaðist yfir í brátt andnaðarheilkenni (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) meðan á meðferð með co-trímoxazóli stóð. Upphafseinkennum frá lungum eins og hósti, hiti og mæði ásamt einkennum um lungnaiferð, sem greind er með geislagreiningu, og versnandi ástand lungnastarfsemi geta verið fyrstu einkennum um brátt andnaðarheilkenni (ARDS). Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð með co-trímoxazóli og veita viðeigandi meðferð.

#### Aldraðir

Ávallt skal gæta sérstakrar varúðar þegar lyfinu er ávísað öldruðum sjúklingum, einkum vegna aukinnar hættu á skertri nýrna- og / eða lifrarstarfsemi og aðlaga þarf skammta hvað þetta varðar eins og þörf er á (sjá ráðlagða skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi í kafla 4.2). Tíðni aukaverkana er aukin hjá öldruðum sjúklingum og virðist vera í tengslum við skammtastærð og lengd meðferðar.

Mælt er með tíðari blóðrannsóknnum, með einnar viku millibili, við meðferð hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum sem fyrir eru í hættu hvað varðar fólínsýruskort. Einnig skal íhuga að gefa uppbótarmeðferð með fólínsýru í langtímameðferð með stórum skömmtum af Eusaprim en hefja skal gjöf fólínsýru með varúð vegna hugsanlegra truflandi áhrifa á örverueyðandi verkana (sjá kafla 4.5).

#### Sjúklingar með alvarlega blóðsjúkdóma

Ekki má nota Eusaprim handa sjúklingum með alvarlega blóðsjúkdóma (sjá kafla 4.8) nema þeir séu undir nákvæmu eftirliti. Þegar trímétóprím/sulfametoxazol var gefið sjúklingum sem einnig fengu krabbameinslyf komu fram óverulega eða engin aukin áhrif á beinmerg og útæðablóð.

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Mælt er með sérstökum ráðstöfunum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### Útskilnaður með þvagi

Tryggja skal nægan þvagútskilnað meðan á meðferð stendur. Einkenni kristallamigu *in vivo* eru mjög sjaldgæf, jafnvel þótt sulfakristallar hafi sést í kældu þvagi sjúklinga sem fá lyfið. Vera má að hætta á kristallamigu sé meiri hjá sjúklingum sem þjást af albúmínskorti.

#### Eftirlit í langtímameðferð

Við langtímameðferð skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum. Fylgjast skal reglulega með klínískum þáttum og rannsóknagildum, þ.m.t. blóðmynd, blóðsöltum og lifrarstarfsemi.

#### Flogaveikilyf

Við samhliðanotkun flogaveikilyfja, t.d. fenýtóíns, primídóns og barbitúrata skal fylgjast með fólínsýrugildum í langvarandi meðferð með Eusaprim. Hins vegar skal á það bent, að raskanir í fólínsýruefnaskiptum geta komið fram án þess að sermispéttni fólínsýru minnki.

#### Glúkósa-6-fosfatdehýdrogenasaskortur

Eusaprim getur valdið rauðkornarofi hjá sumum sjúklingum sem eru með glúkósa-6-fosfatdehydrogenasaskort, en þetta virðist ekki vera skammtaháð.

#### Sjúklingar með alvarlega bráðafnæmishneigð eða berkjuastma

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlega bráðafnæmishneigð eða berkjuastma.

#### Umbrot fenýlalaníns

Komið hefur fram að trímétóprím geti hamlað umbrotum fenýlalaníns, en ekki er talið að þetta skipti klínísku máli fyrir sjúklinga með fenýlketonmigu, ef þeir halda sig við ráðlagt mataræði.

#### Sjúklingar í aukinni hættu á að fá purpuraveiki

Eusaprim á ekki að gefa sjúklingum með þekkta porfýríu eða ef grunur er um hana. Bæði trímétóprím og súlfonamíð (þó ekki sérstaklega sulfametoxazól) hafa verið tengd við klínísku versnun porfýríu.

#### Sjúklingar með blóðkalíumhækkun eða blóðnatríumlækkun

Fylgjast skal náðið með sermispéttni kalíums og natríums hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá blóðkalíumhækkun eða blóðnatríumlækkun.

#### *Clostridium difficile*

Niðurgangur/sýndarhimmuristilbólga af völdum *Clostridium difficile* getur komið fyrir. Því skal fylgjast náðið með sjúklingum sem fá niðurgang.

#### Meðferð við kokbólgu af völdum beta-rauðaleysandi streptókokka af A-flokki

Eusaprim ætti ekki að nota sem meðferð við streptókokka kokbólgu vegna A-beta-rauðaleysandi streptókokka. Útrýming þessara örvera frá munnkoki gefur betri árangur með penisillíni.

#### Blóðsýring

Eusaprim hefur verið tengt við efnaskiptablóðsýringu þegar aðrar hugsanlegar undirliggjandi orsakir hafa verið útilokaðar. Nákvæmt eftirlit er alltaf ráðlegt þegar grunur leikur á efnaskiptablóðsýringu.

#### Sorbitól

Eusaprim mixtúra inniheldur sorbitól 455 mg/ml. Við ráðlagðan skammt handa fullorðnum og börnum > 12 ára inniheldur hver 20 ml skammtur um það bil 9 g af sorbitóli. Þetta lyf er því ekki hentugt fyrir sjúklinga með arfgengt frúktósaþþol. Sorbitól getur valdið magaþægindum og niðurgangi.

#### Metýlparahýdroxýbensóat

Lyfið inniheldur metýlparahýdroxýbensóat, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

#### Etanól (alkóhól)

Lyfið inniheldur lítið magn af etanóli (alkóhóli), minna en 1 mg á hverja 5 ml.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### Meðganga og nýburar

Súlfametoxazól keppir við gallrauða um bindingu við plasmaalbúmín. Þar sem veruleg þéttni lyfja er til staðar í marga daga hjá nýburum er mögulega hættu á að gallrauðablæði hjá nýburum komi hraðar fram og versni, ásamt fræðilegri hættu á gulufárstaugahvelli (kernicterus), þegar Eusaprim er gefið móðurinni skömmu fyrir fæðingu. Þessi fræðilega hættu á sér í lagi við um börn sem fyrir eru í aukinni hættu á gallrauðablæði, t.d. fyrirburar og börn með glúkosa-6-fosfatdehydrogenasaskort. Sjá kafla 4.6.

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

*Við samhliðanotkun eftirtalinna lyfja með Eusaprim kann að vera nauðsynlegt að breyta skömmtum:*

Cíklósporín: Greint hefur verið frá afturkræfri versnun nýrnastarfsemi hjá nýrnaþegum sem fengið hafa samhliðameðferð með trímétóprím/súlfametoxazóli og cíklósporíni.

Fenýtóín: Trímétóprím/súlfametoxazól hamlar umbrotum fenýtóíns og eykur þannig verkun þess. Við samhliðameðferð skal fylgjast með plasmáþéttni fenýtóíns.

Súlfónýlúrea: Greint hefur verið frá mörgum tilvikum um blóðsykurslækkun hjá sjúklingum í meðferð með ýmsum súlfónýlúralyfjum (klórprómamíð, glíbenklamíð, glípizíð) samhliða trímétóprím/súlfametoxazóli. Í rannsóknum hafa bæði virku efnin reynst minnka úthreinsun tólbútamíðs. Milliverkanarannsóknir hjá viðkomandi sjúklingahópum sýna að trímétóprím/súlfametoxazól hefur ekki lyfjahvarfamilliverkanir við glíbenklamíð.

Warfarín: Trímétóprím/súlfametoxazól hamla umbrotum warfaríns og auka þannig verkun þess. Hömlun á umbrotum warfaríns er rúmhandhverfusértæk (stereoselective) og með þeim hætti að plasmáþéttni virkustu rúmhandhverfunnar eykst. Ráðlegt er að stjórna vandlega blóðþynningarmedferð meðan á meðferð með trímétóprím/súlfametoxazóli stendur.

Zídóvúdín: Zídóvúdín lengir helmingunartíma trímétópríms um 77%, súlfametoxazóls um 39% og asetýlsúlfametoxazóls um 115%, sem þýðir að zídóvúdín eykur hættu á skammtaháðum aukaverkunum trímétópríms/súlfametoxazóls. Hins vegar er ekki talið að trímétóprím/súlfametoxazól hafi áhrif á lyfjahvörf zídóvúdíns. Samhliðanotkun zídóvúdíns getur undir sumum kringumstæðum aukið hættu á aukaverkunum á blóðmynd af völdum trímétópríms/súlfametoxazóls. Ef samhliðanotkun lyfjanna er talin nauðsynleg skal fylgjast með blóðgildum.

*Aðrar milliverkanir, sem og þær milliverkanir sem ekki var hægt að staðfesta að hefðu klínísku þýðingu:*

Þvagræsilyf (Tiazid): Talið er að aukin hættu sé á blóðflagnafæð með eða án purpura hjá öldruðum sjúklingum sem einnig nota þvagræsilyf, einkum af flokki tiazida.

Pýrimetamín: Greint hefur verið frá stöku tilvikum sem benda til þess að sjúklingar sem nota pýrimetamín til fyrirbyggjandi meðferðar gegn malaríu í skömmtum sem eru stærri en 25 mg á viku, geti fengið risakímfrumublóðleysi við samhliðanotkun með trímétóprími/súlfametoxazóli.

Rifampicín: Samhliðanotkun rifampicíns og Eusaprim getur leitt til styttri helmingunartíma trímétópríms í plasma eftir um það bil eina viku, en ekki er talið að það hafi klínísku þýðingu.

Dígoxín: Trímétóprím er talið draga úr pípluseytingu dígoxíns og valda þannig hækkaðri plasmáþéttni þess. Sýnt hefur verið fram á þetta hjá öldruðum sjúklingum sem fengu trímétóprím eitt sér.

Lamivúdín: Notkun fyrirbyggjandi skammta af trímétóprími/súlfametoxazóli hefur í för með sér um það bil 40% aukningu á plasmáþéttni lamivúdíns, líklega vegna þess að trímétóprím hamlar útskilnaði lamivúdíns um nýru. Lamivúdín hefur ekki áhrif á lyfjahvörf trímétópríms eða súlfametoxazóls.

Þegar trímétóprím er notað samhliða lyfjum sem mynda katjónir við lífeðlisfræðilegt sýrustig og skiljast einnig að einhverju leyti út með pípluseytingu (prókaínamið, amantadín), getur samkeppnishömlun leitt til aukinnar plasmabéttni annars eða beggja virku efnanna.

**Blóðkalíumhækkun:** Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota einhver önnur lyf sem geta valdið blóðkalíumhækkun, t.d. ACE hemla, angíótensín viðtakablokka og kalíumsparandi þvagræsilyf svo sem spironolakton. Samhliða meðferð með trímétóprími/súlfametoxazóli getur valdið klínískt marktækri blóðkalíumhækkun.

#### Azatióprín

Klínískum rannsóknum ber ekki saman um milliverkanir milli azatiópríns og trímétóprím/súlfametoxazól sem valda alvarlegum frávikum í blóðmynd.

**Metótrexat:** Trímétóprím/súlfametoxazól geta hamlað próteinbindingu og útskilnaði metótrexats í nýrum, og þar með aukið verkun þess.

Ef það er metið svo að Eusaprim sé viðeigandi meðferð hjá sjúklingum sem fá aðra andfólínsýrumeðferð, t.d. metótrexat, skal íhuga að gefa uppbótarmeðferð með fólínsýru (sjá kafla 4.4).

**Repaglíníð:** Trímétóprím getur aukið útsetningu repaglíníðs sem getur leitt til blóðsykursfalls.

**Fólínsýra:** Sýnt hefur verið fram á að viðbótargjöf fólínsýru getur truflað örverueyðandi virkni trímétópríms/súlfametoxazóls. Þetta hefur komið fram við fyrirbyggjandi meðferð og meðferð á lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii*.

#### Milliverkanir við rannsóknastofumælingar:

Trímétóprím getur truflað mælingar á sermis-/plasmabéttni kreatíníns þegar basískt pícrínsýruhvarf er notað. Það getur leitt til ofmats á sermis-/plasmabéttni kreatíníns um svo mikið sem 10%.

Hömlun á pípluseytingu kreatíníns getur valdið falskri lækkun í reiknaðri kreatínín úthreinsun.

Trímétóprím truflar mælingar á metótrexati í sermi, þegar díhýdrófólatredúktasi úr *Lactobacillus casei* er notaður við mælinguna. Engin truflun á sér stað ef metótrexat er mælt með geislaónæmismælingu.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Trímétóprím/súlfametoxazól berst yfir í fylgju og ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun lyfsins á meðgöngu. Trímétóprím er fólínsýrublokki og í dýrarrannsóknum hefur verið sýnt fram á að bæði virku efnin geta valdið fósturskemmdum (sjá kafla 5.3). Tilfellskýrslur hafa sýnt að hjá mönnum geta verið tengsl milli fósturskemmda og útsetningar fyrir fólínsýrublokkum. Ekki má nota trímétóprím/súlfametoxazól á meðgöngu, sér í lagi á fyrsta þriðjungi hennar, nema nauðsynlegt þyki. Ef trímétóprím/súlfametoxazól er notað á meðgöngu skal íhuga að gefa uppbótarmeðferð með fólínsýru.

Sjá kafla 4.4 um gallrauðablæði.

### Brjóstgjöf

Trímétóprím og súlfametoxazól skiljast út í brjóstamjól, en ekki er talið að við venjulega skammta hafi slíkt hættu í för með sér fyrir brjóstmylkinga. Forðast skal notkun trímétópríms/súlfametoxazóls í lok meðgöngu og handa konum sem hafa barn á brjósti, ef móðirin eða kornabarnið eru með gallrauðablæði eða í hættu á að fá gallrauðablæði. Einnig skal forðast að nota trímétóprím/súlfametoxazól handa börnum sem eru yngri en 8 vikna, því mjög ung börn eru í aukinni hættu á að fá gallrauðablæði.

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

Aukaverkanir, t.a.m. sundl, geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Þar sem Eusaprim inniheldur trímétóprím og súlfónamíð er gert ráð fyrir að aukaverkanir og tíðni þeirra sé í samræmi við reynslu af þessum lyfjum.

Birtar upplýsingar úr stórum klínískum rannsóknum voru notaðar til að ákvarða tíðni mjög algengra til mjög sjaldgæfra aukaverkana. Um mjög sjaldgæfar aukaverkanir gildir að þær upplýsingar eru fyrst og fremst reiknaðar út frá upplýsingum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu og gefa því frekar mynd af tíðni tilkynntra aukaverkana en af raunverulegri tíðni. Tíðni aukaverkana getur einnig verið mismunandi eftir því hvaða ábending á hlut að máli.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Candida sýkingar
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, kyrningahrap, risakímfrumublóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, rauðlosablóðleysi, metrauðablæði, rauðkyrningager, blóðlýsa hjá sumum næmum sjúklingum með G 6 PD skort
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir	Sermissótt, bráðaofnæmi, purpuri
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalíumhækkun
	Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurslækkun, blóðnatríumlækkun, lysterleysi, efnaskiptablóðsýring
Geðræn vandamál	Koma örsjaldan fyrir	Þunglyndi, ofskynjanir
	Tíðni ekki þekkt	Geðrænir sjúkdómar
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Heilahimnubólga án sýkingar*, krampar, úttaugabólga, slingur, sundl
Eyru og völungarhús	Koma örsjaldan fyrir	Svimi, eyrnasuð
Æðar	Koma örsjaldan fyrir	Purpuri, risafrumuæðabólga

	Tíðni ekki þekkt	Blóðrásarlost*
Augu	Koma örsjaldan fyrir	Æðahjúpsbólga, æðahjúpsbólguheilkenni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Hósti*, mæði*, lungnaíferð*
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, niðurgangur
	Sjaldgæfar	Uppköst
	Koma örsjaldan fyrir	Tungubólga, munnbólga, sýndarhimmuristilbólga, brisbólga
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Gallteppugula <sup>1</sup> , lifrardrep <sup>1</sup>
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Ljósofnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur, ofnæmisæðabólga sem líkist Henoch-Schonlein, skinnflagningsbólga, lyfjaútbrot, regnbogaróðapot, Stevens-Johnson heilkenni (SJS) * og eitrunardrep húðþekju (TEN) *, Acute generalised exanthematous pustulosis, (AGEP)
	Tíðni ekki þekkt	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)*, Bráður daufkyrningahúðkvilli með hita (Sweets heilkenni)
Stoðkerfi og stoðvefur	Koma örsjaldan fyrir	Liðverkir, vöðvaverkir, rauðir úlfar
Nýru og þvaggfæri	Koma örsjaldan fyrir	Skert nýrnastarfsemi (stundum greint frá sem nýrnabilun), millivefsnýrnabólga, nýrnapiþublóðsýring
Hjarta	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmishjartavöðvabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Koma örsjaldan fyrir	Híti
Rannsóknaniðurstöður	Koma örsjaldan fyrir	Aukning transamínasa, aukning gallrauða í blóði, hækkuð lifrarendím

\* Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum hér að neðan.

<sup>1</sup> Gallteppugula og lifrardrep geta verið banvæn.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Aukaverkanir sem tengjast lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* - pneumoni (PJP)*

Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, húðútbrot, sótthiti, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, hækkuð lifrargildi, rákvöðvalýsa, blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun.

Þegar gefnir eru stórir skammtar á borð við þá sem notaðir eru við lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii*, hefur verið greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og hefur þurft að hætta meðferðinni. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* sem fengið hafa trímétóprím/súlfametoxazól að nýju, jafnvel eftir aðeins nokkurra daga meðferð. Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá HIV-jákvæðum sjúklingum sem fengið hafa trímétóprím/súlfametoxazól sem fyrirbyggjandi meðferð eða sem meðferð við lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii*.

#### Heilahimnubólga án sýkingar

Heilahimnubólga án sýkingar gekk fljótt til baka þegar töku lyfsins var hætt, en kom í nokkrum tilvikum fram að nýju eftir útsetningu fyrir annaðhvort trímétóprími/súlfametoxazóli eða trímétóprími einu og sér.

#### Ofnæmisviðbrögð frá lungum

Ofnæmisviðbrögð frá lungum: Hósti, mæði og lungnaíferðir geta verið snemmkomnar vísbendingar um ofnæmisviðbrögð frá öndunarferum sem í einstaka tilvikum hafa reynst banvæn (sjá kafla 4.4).

#### Alvarlegar aukaverkanir í húð

Alvarlegar aukaverkanir í húð: Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og bráðum útbreiddum graftarúþpotum (AGEP) (sjá kafla 4.4).

#### Rannsóknaniðurstöður

Aukning lifrarendíma í tenslum við meðhöndlun lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP).

#### Blóðrásarlost

Tilkynnt hefur verið um blóðrásarlost, oft ásamt sóthhita og sem svarar ekki hefðbundinni meðferð við ofnæmi, við notkun súlfametoxazóls + trímétópríms, aðallega hjá ónæmisbældum einstaklingum.

#### 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

#### Eiturverkanir:

- Trímétóprím: Allt að 700 mg í einum skammti hjá 2-3 ára gömlu barni leiddu ekki til neinna einkenna. 8 g hjá fullorðnum leiddu til óverulegrar eitrunar.
- Súlfónamíð: Ein inntaka stórra skammta hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum leitt til alvarlegra eitrona. 43 g á 24 klst. hjá fullorðnum leiddi til banvænnar eitrunar (súlfrauðablæði og metrauðablæði). ATH! Ofnæmiseinkenni geta komið fram. Hætta á gulufárstaugakvelli hjá nýburum.

#### Einkenni og merki

- Trímétóprím: Ógleði, uppköst, höfuðverkur, sundl. Húðviðbrögð. (Einkenni fólínsýruskorts, m.a. áhrif á blóðmyndandi vef, koma fyrir við langvarandi notkun stórra skammta, sem og við stóran skammt og lélega nýrnastarfsemi). Greint hefur verið frá beinmergsbælingu við bráða ofskömmun trímétópríms.
- Súlfonamíð: Ógleði, uppköst, kristallamiga, blóðmiga, þvagþurrð og þvagleysi. Blóðsykurslækkun, stöku sinnum metrauðablæði, blámi, áhrif á lifur, súlfrauðablæði. Áhrif á miðtaugakerfi. Ofnæmisviðbrögð t.d. breytingar á blóðmynd (banvænt kyrningahrap), ofsakláði, fjöldaugabólga, einkenni frá heila.

### Meðferð

Er háð virkni nýrnastarfsemis, mælt er með vökvagjöf ef þvagmyndun er lítil.

Bæði trímétóprím og virkt súlfametoxazól hreinsast út með blóðskilun. Kviðskilun er ekki gagnleg.

Ef uppköst hafa ekki átt sér stað getur verið gott að framkalla uppköst. Magaskolun getur verið gagnleg, þó frásog frá meltingarvegi sé yfirleitt hratt og taki u.þ.b. tvær klukkustundir. Þetta á líklega ekki við þegar um verulega ofskömmun er að ræða.

- Trímétóprím: Magatæming ef við á, lyfjakol. Tryggja skal fullnægjandi þvagræsingu. Meðferð í samræmi við einkenni. (Gefa skal kalsíumfólínat fyrirbyggjandi gegn breytingum á blóðmynd, þegar nýrnastarfsemi er mjög léleg, þegar um stóran skammt er að ræða sem og langvarandi stóra skammta).
- Súlfonamíð: Magatæming ef við á, fljótlega eftir inntöku, lyfjakol. Gefa skal ríkulegan vökva í bláæð til að viðhalda miklum þvagútskilnaði, gera skal þvag basískt með því að gefa natriumbikarbónat í bláæð. Hafa verður í huga hættu á þvagþurrð og þvagleysi. Beita skal skilun við þvagleysi. Við mikið metrauðablæði (bláma) skal gefa metýltíónín, 1-2 mg/kg hægt í bláæð. Að öðru leyti skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Við alvarlegt súlfrauðablæði skal beita blóðskiptameðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blöndur súlfonamíða og trímétópríms, þ.m.t. afleiður, ATC flokkur: J01EE01.

### Verkunarháttur

Súlfametoxazól hindrar með samkeppni nýtingu para-amínóbensósýru (PABA) í bakteríufrumunni við nýmyndun tvíhýdrófólats sem veldur bakteríuheftingu. Trímétóprím hamlar með afturkræfum hætti tvíhýdrófólatredúktasa (DHFR) í bakteríunni, ensím sem er virkt í efnaskiptum folats við breytingu tvíhýdrófólats í tetrahýdrófólat. Það ræðst af aðstæðum hvort áhrifin eru bakteríudrepandi.

Trímétóprím og súlfametoxazól hamla því tvö samliggjandi skref við nýmyndun púrína og þar með kjarnsýra sem eru nauðsynlegar mörgum bakteríum. Þessi verkun veldur verulegum samlegðaráhrifum á milli lyfjanna tveggja *in vitro*.

Trímétóprím binst DHFR í samfrumungum (plasmoidal), en ekki eins fast og ensími bakteríanna. Sækni þess í DHFR hjá spendýrum er um 50.000 sinnum minni en í samsvarandi bakteríuensím.

### Ónæmi

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að ónæmi getur þróast mun hægar með samsettri notkun súlfametoxazóls og trímétópríms en með annað hvort súlfametoxazóli eða trímétóprími einum sér.

Ónæmi fyrir súlfametoxazóli getur komið fram af ólíkum ástæðum. Stökkbreytingar í bakteríum valda aukinni þéttni PABA og yfirvinna þannig samkeppni frá súlfametoxazóli sem dregur úr hindrandi áhrifum á ensímið tvíhýdrópteróat synthetasa. Önnur ástæða ónæmismyndunar er plasmíð-miðlun

vegna framleiðslu á breyttu tvíhýdrópteróat syntetasa ensími, með minni sækni í súlfametoxazól en villigerð ensímsins.

Ónæmi fyrir trímétóprími kemur fram fyrir tilstilli plasmíð-miðlaðrar stökkbreytingar sem veldur framleiðslu á breyttu tvíhýdrófolatredúktasa ensími með minni sækni í trímétóprím en villigerð ensímsins.

#### Viðmið næmisprófa

Mæling á trímétóprími/súlfametoxazóli er framkvæmd með því að nota almennu þynningarraðirnar. Kveðið var á um eftirfarandi lágmarksheftistyrk fyrir næma og ónæma gerla:

Næmismörk EUCAST (Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum)

Sjúkdómsvaldar	Næmir	Ónæmir
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (hópar A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

Heftistyrkurinn sem tilgreindur er fyrir matsþéttina tengist hlutfalli trímétópríms í samsetningu virku innihaldsefnanna, þar sem einum hluta er úthlutað til trímétópríms og 19 hlutum er úthlutað til súlfametoxazóls.

#### Lyfhrif

Meirihluti algengra sýkla eru næmir *in vitro* fyrir trímétóprími og súlfametoxazóli í þéttni sem er vel undir því sem mælist í blóði, vefjavökva og þvagi eftir gjöf ráðlagðra skammta. Eins og á við um önnur örverueyðandi lyf er virkni *in vitro* ekki endilega sú sem kemur fram í klínískri verkun.

Næmar	<i>Staphylococcus aureus</i> og koagulasa neikvæðir stafýlókókkar Streptókokkar, pneumókokkar og enterókokkar <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> og <i>Hafnia</i> <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Chlamydia</i>
-------	---

Ónæmi kemur fyrir (1-10%) hjá streptókokkum, pneumókokkum og stafýlókókkum og er algengt (> 10%) hjá *Haemophilus influenzae* og Gram-neikvæðum þarmabakteríum.

Auk verkunar á bakteríur er trímétóprím/súlfametoxazól virkt gegn *Pneumocystis jirovecii*.

Krossónæmi er milli trímétópríms og súlfalyfja en ekki við önnur sýklalyf.

Ónæmi er breytilegt milli landsvæða og afla skal upplýsinga um stöðu ónæmis á hverjum stað hjá viðkomandi rannsóknastofu.

Fullnægjandi næmispróf næst aðeins með ráðlögðum sýnum sem eru laus við hindrandi efni, sérstaklega thymidin and thymín.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Eftir inntöku er frásog trímétópríms og súlfametoxazóls hratt og nánast algjört. Eftir inntöku trímétópríms/súlfametoxazóls er aðgengi > 90%. Sermispéttni trímétópríms og súlfametoxazóls eru þau sömu óháð því hvort virku efnin eru gefin saman eða í sitt hvoru lagi. Hámarksgildi þéttni trímétópríms og súlfametoxazóls í sermi næst innan 2-4 klukkustunda eftir inntöku. Mælanleg þéttni í blóði varir í allt að 24 klukkustundir eftir ráðlagðan skammt. Stöðug þéttni í fullorðnum einstaklingi næst eftir skömmtun í tvo til þrjá daga. Eftir inntöku 160 mg af trímétóprími og 800 mg af súlfametoxazóli tvisvar sinnum á sólarhring er sermispéttni trímétópríms um það bil 2,3 míkrog/ml (7,9 míkromól/l) og sermispéttni súlfametoxazóls er um það bil 70 míkrog/ml (280 míkromól/l). Þessi sermispéttni er vel yfir lágmarks heftistyrk (MIC-gildi) örveranna.

### Dreifing

Bæði trímétóprím og súlfametoxazól finnast í sermi á óbundnu, umbrotu og próteinbundnu formi. Trímétóprím er um það bil 50% próteinbundið og súlfametoxazól er um það bil 70% próteinbundið. Vefjapéttni trímétópríms er yfirleitt hærri en samsvarandi plasmapéttni. Sérlega há þéttni næst í lungna- og nýrnavef. Þéttni trímétópríms í t.d. galli og blöðruhálskirtilsseyti, munnvatni og hráka er meiri en tilsvareandi plasmapéttni. Þéttni í heila- og mænuvökva er nægilega mikil til að hafa bakteríudrepandi áhrif. Þéttni virks súlfametoxazóls í galli, heila- og mænuvökva og hráka er u.þ.b. 25-30% af plasmapéttni.

### Umbrot og brotthvarf

Helmingunartími súlfametoxazóls og trímétópríms er u.þ.b. 10 klst. Trímétóprím og súlfametoxazól skiljast út um nýru með gauklasiun, auk þess sem trímétóprím skilst út með pípluseytingu. Um 20% súlfametoxazóls skiljast út á óbreyttu formi en um 65% sem acetylsamtenging og um 15% sem glúkúronamtenging. Um 50% af trímétóprími skiljast út á óbreyttu formi.

Lyfjahvörf beggja virku efnanna í Eusaprim, trímétópríms og súlfametoxazóls, eru aldursháð hjá börnum með eðlilega nýrnastarfsemi. Brotthvarf trímétópríms og súlfametoxazóls er skert hjá nýburum fyrstu tvo mánuði eftir fæðingu, en eftir það er brotthvarf bæði trímétópríms og súlfametoxazóls meira, með meiri úthreinsun úr líkamanum og skemmri helmingunartíma brotthvarfs. Munurinn er mestur hjá ungum kornabörnum (>1,7 mánaða og allt að 24 mánaða), minnkandi með aldri, borið saman við ung börn (1 árs til 3,6 ára), börn (7,5 ára til <10 ára) og fullorðna (sjá kafla 4.2).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-30 ml/mín) er helmingunartími beggja efnanna lengri, sem krefst breytinga á skömmtum (sjá kafla 4.2).

#### *Aldraðir*

Greint hefur verið frá smávægilegri minnkun á nýrnaúthreinsun súlfametoxazóls hjá eldri sjúklingum

en það á ekki við um trímétóprím.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Eiturverkanir á æxlun:

Greint hefur verið frá því að við skammta sem eru stærri en þeir sem ráðlagðir eru handa mönnum hafi trímétóprím og súlfametoxazól valdið klofnum gómi og öðrum fósturskemmdum hjá rottum, en þetta er einkennandi fyrir fólínsýrublokka. Hægt var að koma í veg fyrir áhrif trímétópríms með því að veita uppbótarmeðferð með fólínsýru. Hjá kaninum kom fram fósturlát við skammta trímétópríms sem voru stærri en ráðlagðir skammtar handa mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Sorbitól 455 mg/ml, glýseról, sellulósi, carmellosanatríum, polysorbat 80, metýlparahýdroxýbenzóat, natríumbenzóat, sakkarínatríum, um það bil 0,3% etanól, bragðefni (vanillin, bananabragðefni), hreinsað vatn.

### **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 íláts og innihald**

Glerflaska sem lokuð er með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með pólýetýleninnsigli.

Innihald: 100 ml.

Í pakkingunni er tvískipt mæliskeið úr pólýprópýleni, sem nota má til að mæla 5 ml eða 2,5 ml.

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

Þynna má Eusaprim mixtúru, dreifu með sykurlausn. Þó að einhver setmyndun kunnri að koma fram, haldast slíkar þynningar stöðugar í a.m.k. einn mánuð. Hristið vandlega fyrir notkun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Írland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 691231 (IS)

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. júní 2011.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

19. júlí 2025