

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver 1 ml lykja inniheldur 0,4 mg naloxonhýdróklóríð (sem naloxonhýdróklóríðtvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

1 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn inniheldur 3,54 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Lausnin er tær og litlaus.

pH: 3,1-4,5.

Osmósupéttni er 270-310 mOsmól/kg.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til leiðréttingar að fullu eða að hluta á miðtaugakerfisbælingu og sérstaklega á öndunarbælingu vegna náttúrulegra eða tilbúinna ópíóíða.

Greining á grunaðri bráðri ofskömmun eða eitrun af völdum ópíóíða.

Til leiðréttingar að fullu eða að hluta á öndunarbælingu og annarri miðtaugakerfisbælingu hjá nýburum mæðra sem fengið hafa ópíóíða.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Almennt

Lyfið má gefa með innspýtingu í bláæð eða vöðva eða sem innrennslislausn í bláæð.

Upplýsingar um ósamrýmanleika og leiðbeiningar um þynningu lyfsins eru í köflum 6.2 og 6.6.

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml á aðeins að gefa í vöðva þegar ekki er hægt að gefa það í bláæð.

Lyfið verkar hraðast þegar það er gefið í bláæð þannig að mælt er með að það sé gert í brádatilfellum.

Þegar Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml er gefið í vöðva er mikilvægt að hafa í huga að lyfið byrjar seinna að verka en við gjöf í bláæð. Við gjöf í vöðva verkar lyfið hinsvegar lengur en þegar það er gefið í bláæð. Virknin er háð skammtastærð og aðferð við gjöf og getur verið frá 45 mínútum upp í 4 klst.

Þegar lyfið er gefið í vöðva þarf einnig að reikna með að nauðsynlegir skammtar eru almennt stærri en þegar það er gefið í bláæð og að skammta þarf að miða við hvern sjúkling fyrir sig.

Hugsanlegt er að verkun einstakra ópíóíða (t.d. dextróprópoxyfens, díhýdrókódeins, metadóns) vari lengur en verkun naloxonhýdróklóríðs þannig að sjúklingarnir þurfa að vera undir stöðugu eftirliti og nauðsynlegt getur verið að endurtaka gjöf.

Leiðrétting að fullu eða að hluta á miðtaugakerfisbælingu og sérstaklega á öndunarbælingu vegna náttúrulegra eða tilbúinna ópíóíða.

#### Fullorðnir

Skammtar eru einstaklingsbundnir og miðast við að ná bestu öndunarsvörun meðan hæfilegri deyfingu er viðhaldið. Með innspýtingu í bláæð nægja venjulega 0,1-0,2 mg naloxonhýdróklóríð (1,5-3 míkrógrömm/kg). Ef nauðsynlegt er má gefa til viðbótar 0,1 mg með innspýtingu í bláæð á tveggja mínútna fresti þar til ásættanlegri öndun og meðvitund er náð. Viðbótar innspýting getur verið nauðsynleg eftir 1-2 klst. eftir því hvaða virka efni verið er að vinna gegn (skammtímaverkun eða forðaverkun), magni þess og hvenær það var gefið og hvernig. Einnig má gefa Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml sem innrennslislyf.

Innrennsli: Verkun sumra ópíóíða varir lengur en verkun staks skammts af naloxonhýdróklóríði sem gefið er í bláæð. Þegar vitað er að bælingin stafar af slíkum efnasamböndum eða ástæða er til að ætla að svo sé, á að gefa naloxonhýdróklóríð sem samfelld innrennsli.

Innrennslishraða þarf að stilla fyrir hvern einstakling eftir svörun við upphaflegum stökum skammti með innspýtingu í bláæð og viðbrögðum við innrennsli í bláæð.

Notkun á samfelldu innrennsli í bláæð þarf að meta vel og ef nauðsynlegt er skal nota öndunarvél.

#### Börn

Í byrjun eru gefin 0,01-0,02 mg/kg í bláæð með 2-3 mínútna millibili þar til viðunandi öndun og meðvitund er náð. Frekari gjöf getur verið nauðsynleg á 1-2 klst. fresti, eftir svörun sjúklings, skömmtun og verkun viðkomandi ópíóíða.

Greining og meðferð á grunaðir bráðri ofskömmtun eða eitrun af völdum ópíóíða.

#### Fullorðnir

Byrjunarskammtur er venjulega 0,4-2 mg naloxonhýdróklóríð gefið í bláæð.

Ef viðunandi leiðrétting á öndunarbælingunni næst ekki fljótt eftir gjöf í bláæð má endurtaka gjöf með 2-3 mínútna millibili. Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml má einnig gefa í vöðva (byrjunarskammtur venjulega 0,4-2 mg) ef ekki er hægt að gefa það í bláæð.

Ef ekki næst markverður árangur með 10 mg af naloxonhýdróklóríði, merkir það að ástand sjúklingsins stafar að hluta eða að öllu leyti af öðrum sjúkdómum eða öðrum virkum efnum en ópíóíðum.

#### Börn

Venjulegur byrjunarskammtur er 0,01 mg/kg í bláæð.

Ef viðunandi klínísk svörun fæst ekki má auka skammtinn fyrir næstu innspýtingu í 0,1 mg/kg.

Innrennsli í bláæð getur verið nauðsynlegt eftir ástandi sjúklings.

Ef ekki er mögulegt að gefa lyfið í bláæð má sprauta því í vöðva (byrjunarskammtur 0,01 mg/kg) í nokkrum skömmtum.

Leiðrétting að fullu eða að hluta á öndunarbælingu og annarri miðtaugakerfisbælingu hjá nýburum mæðra sem fengið hafa ópíóíða.

Venjulegur skammtur er naloxonhýdróklóríð 0,01 mg/kg í bláæð.

Ef viðunandi öndun næst ekki með þessum skammti má endurtaka innspýtingu með 2-3 mínútna millibili. Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml má einnig gefa í vöðva (byrjunarskammtur 0,01 mg/kg) ef ekki er hægt að gefa það í bláæð.

#### Aldraðir

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml skal nota með varúð hjá eldri sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma og hjá sjúklingum sem nota lyf sem geta haft eitrunaráhrif á hjarta þar sem fram hafa komið alvarlegar aukaverkanir eins og sleglahraðtaktur og flökt hjá sjúklingum sem fengið hafa naloxonhýdróklóríð eftir aðgerð.

### **4.3 Frábendingar**

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

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

Gæta þarf varúðar þegar Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml er gefið sjúklingum sem fengið hafa stóra skammta af ópíóíðum eða eru líkamlega háðir ópíóíðum. Sé dregið of hratt úr ópíóíðaáhrifum hjá þessum sjúklingum getur það valdið bráðum fráhvörfum. Einnig hefur verið greint frá háþrýstingi, hjartsláttartruflunum, lungnabjúg og hjartastoppi. Þetta gildir einnig um nýbura þessara sjúklinga.

Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem sýna fullnægjandi svörun við naloxonhýdróklóríði. Áhrif ópíóíðanna geta varað lengur en áhrifin af naloxonhýdróklóríðinu þannig að nauðsynlegt getur verið að endurtaka gjöf.

Naloxonhýdróklóríð virkar ekki við miðtaugakerfisbælingu vegna annarra efnasambanda en ópíóíða. Leiðrétting á öndunarbælingu vegna búprenorphíns getur verið ófullnægjandi. Þegar svörun er ófullnægjandi skal nota öndunarvél.

Forðast á of stóra skammta af naloxonhýdróklóríði eftir notkun ópíóíða við aðgerðir þar sem það getur valdið æsingi, hækkuðum blóðþrýstingi og dregið klínískt marktækt úr áhrifum verkjalyfja. Sé dregið of hratt úr áhrifum ópíóíða getur það valdið ógleði, uppköstum, svitnun eða hraðtakti.

Greint hefur verið frá því að naloxonhýdróklóríð hafi valdið lágþrýstingi, háþrýstingi, sleglahraðtakti, hjartaflökti og lungnabjúg. Þessar aukaverkanir hafa komið fram eftir aðgerðir og oftast hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma eða sjúklingum sem hafa notað lyf með svipaðar aukaverkanir á hjarta og æðakerfi. Þó ekki hafi verið sýnt fram á beint orsakasamband þarf að gæta varúðar þegar Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml er gefið sjúklingum með hjartasjúkdóma og sjúklingum sem nota lyf með einhver eiturrif á hjarta og geta orsakað sleglahraðtakt, flökt og hjartastopp (t.d. kókaín, metamfetamín, hringlaga þunglyndislyf, kalsíumgangaloka, betablokka, digoxín). Sjá kafla 4.8.

Lyfið inniheldur 3,8 mmól (88,5 mg) af natríumi í hámarks dagsskammti, 10 mg naloxonhýdróklóríð. Reikna þarf með þessu fyrir sjúklinga sem eru á fæði þar sem natríuminntaka er skert.

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

Áhrif naloxonhýdróklóríðs eru vegna milliverkana við ópíóíða og ópíóíð örva. Þegar naloxonhýdróklóríð er gefið sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum getur það í einstaka tilfellum valdið greinilegum fráhvarfseinkennum. Greint hefur verið frá háþrýstingi, hjartsláttartruflunum, lungnabjúg og hjartastoppi.

Við notkun ráðlagðra skammta naloxonhýdróklóríðs eru engar milliverkanir við barbitúröt eða geðrofslyf.

Gögn um milliverkanir við alkóhól eru ekki samhljóða. Hjá sjúklingum með eitrun af völdum fleiri lyfjaflokka saman eins og ópíóíða og róandi lyfja eða alkóhóls getur verkun naloxonhýdróklóríðs seinkað, eftir því hvað orsakaði eitrunina.

Þegar naloxonhýdróklóríð er gefið sjúklingum sem fengið hafa búprenorfín til verkjastillingar er hugsanlegt að verkjastillandi áhrifin komi aftur. Þetta er talið vera vegna þröngrar skammtasvörunar (arch-shaped dose-response curve) búprenorfíns, með minnkaðri verkjastillingu þegar gefnir eru stórir skammtar. Hins vegar eru áhrif til leiðréttingar á öndunarbælingu vegna búprenorfíns takmörkuð.

Greint hefur verið frá alvarlegum háþrýstingi í tengslum við notkun naloxonhýdróklóríðs þegar það var notað við dái sem stafaði af ofskömmtun klónidíns.

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

### Meðganga

Ekki eru til fullnægjandi klínísk gögn um notkun naloxonhýdróklóríðs á meðgöngu. Dýratilraunir hafa sýnt eitrunaráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu hjá mönnum er ekki þekkt. Lyfið má ekki nota hjá þunguðum konum nema það sé algerlega nauðsynlegt. Naloxonhýdróklóríð getur valdið fráhringiseinkennum hjá nýburum (sjá kafla 4.4).

### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort naloxonhýdróklóríð berist í brjóstamjólk eða hvort lyfið hafi áhrif á brjóstmylkinginn. Brjóstagjöf á því að forðast í 24 klst. eftir meðferð.

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

Vara skal sjúklinga við því að vera á ferðinni í umferðinni, að nota vélar eða að taka þátt í öðrum athöfnum sem krefjast líkamlegrar eða andlegrar áreynslu í minnst 24 klst. eftir meðhöndlun með naloxonhýdróklóríð við ofskömmtun ópíóíða þar sem áhrif ópíóíðanna geta komið aftur fram.

## **4.8 Aukaverkanir**

Notaðar eru eftirfarandi tíðniskilgreiningar:

Mjög algengar:  $\geq 1/10$

Algengar:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Sjaldgæfar:  $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar:  $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$

Koma örsjaldan fyrir:  $< 1/10,000$

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta út frá fyrirbyggjandi gögnum)

### Ónæmiskerfi

*Koma örsjaldan fyrir:* Ofnæmisviðbrögð (ofsakláði, nefslímubólga, mæði, Quinckes bjúgur), ofnæmislost.

### Taugakerfi

*Algengar:* Svimi, höfuðverkur.

*Sjaldgæfar:* Skjálfti, svitnun.

*Mjög sjaldgæfar:* Krampar, spennu.

Krampar hafa komið fram í einstöku tilfellum eftir naloxonhýdróklóríð gjöf en orsakatengsl við lyfið eru ekki þekkt. Stærri skammtar en ráðlagðir eru við notkun eftir aðgerðir geta leitt til spennu.

### Hjarta

*Algengar:* Hraðtaktur.

*Sjaldgæfar:* Hjartsláttartruflanir, hægtaktur.

*Koma örsjaldan fyrir:* Hjartaflökt, hjartastopp.

### Æðar

*Algengar:* Lágþrýstingur, háþrýstingur.

Lágþrýstingur, háþrýstingur og hjartsláttartruflanir (þ.m.t. sleglahraðtaktur og flökt) hafa einnig komið fram við notkun naloxonhýdróklóríðs eftir aðgerðir. Aukaverkanir í hjarta- og æðakerfi hafa oftast komið fram eftir aðgerðir hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma eða hjá sjúklingum sem fengið hafa önnur lyf með svipaðar aukaverkanir á hjarta- og æðakerfið.

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

*Koma örsjaldan fyrir:* Lungnabjúgur.

Lungnabjúgur hefur einnig komið fram við notkun naloxonhýdróklóríðs eftir aðgerðir.

### Meltingarfæri

*Mjög algengar:* Ógleði.

*Algengar:* Uppköst.

*Sjaldgæfar:* Niðurgangur, munnþurrkur.

Greint hefur verið frá ógleði og uppköstum hjá sjúklingum sem hafa fengið meira en ráðlagða skammta eftir aðgerðir. Orsakatengsl eru hinsvegar ekki þekkt og einkennin geta verið merki um of hraða mótverkun gegn ópíóíð áhrifunum.

#### Húð og undirhúð

*Koma örsjaldan fyrir:* Regnbogaroðasótt.

Eitt tilfelli regnbogaroða gekk til baka um leið og meðferðar með naloxonhýdróklóríði var hætt.

#### Almennar aukaverkanir og og aukaverkanir á íkomustað

*Algengar:* Verkir eftir aðgerð.

*Sjaldgæfar:* Oföndun, erting á íkomustað (eftir gjöf í bláæð), staðbundin erting og bólgur (eftir gjöf í vöðva).

Stærri skammtar en ráðlagðir eru eftir aðgerðir geta leitt til þess að verkir aukist.

Hröð mótverkun gegn ópíóíð áhrifunum getur ýtt undir oföndun.

#### 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 Ofskömmtun**

Miðað við ábendingar og breitt skammtasvið er ekki búist við ofskömmtun.

10 mg stakir skammtar af naloxonhýdróklóríði gefnir í bláæð þolast vel án aukaverkana eða breytinga á sýnagildum.

Stærri skammtar en ráðlagðir eru eftir aðgerðir geta leitt til þess að verkir og spennan aukist á ný.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn eitrunum, naloxonhýdróklóríð, ATC flokkur: V03A B15.

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Naloxonhýdróklóríð er hálfamtengd morfínafleiða (N-allyl-noroxymorphon) sem er sérhæfður ópíóíðviðtaka blokki með samkeppnisverkun á ópíóíðviðtaka. Það hefur mjög sterka sækni í ópíóíðviðtaka og ryður því frá bæði ópíóíðviðtaka örvum og veikari hemlum eins og t.d. pentazócíni, en einnig nalorfíni. Naloxonhýdróklóríð hefur ekki verkun gegn miðtaugakerfis bælingu af völdum svefnlyfja eða annarra lyfja sem ekki eru ópíóíðar og það hefur ekki “örvandi” eða morfínlíka eiginleika annarra ópíóíðviðtaka blokka. Jafnvel stórir skammtar lyfsins (10 sinnum venjulegur meðferðarskammtur) valda óverulegri verkjastillingu eða aðeins minniháttar svefnhöfuga og engri öndunarbælingu, geðrænum truflunum, blóðrásarbreytingum eða ljósopsprengingu. Í fjarveru ópíóíða og annarra ópíóíðviðtaka örva hefur það engin markverð lyfjafræðileg áhrif. Þar sem naloxonhýdróklóríð, ólíkt nalorfíni, eykur ekki á öndunarbælingu sem stafar af öðrum efnasamböndum, er hægt að nota það við mismunagreiningu.

Ekki hefur verið sýnt fram á að naloxonhýdróklóríð leiði til þols né að menn verði líkamlega eða andlega háðir því.

Hjá þeim sem eru háðir ópíóíðum eykur naloxonhýdróklóríð einkenni líkamlegrar fíknar.

Lyfjafræðileg áhrif naloxonhýdróklóríðs koma venjulega fram á u.þ.b. 2 mínútum eftir gjöf í bláæð.

Hamlandi áhrif þess vara yfirleitt í 1-4 klst., en það fer eftir skammtastærð. Þörf fyrir endurtekna skammta fer eftir magni, tegund og aðferð við gjöf þeirra ópíóíða sem unnið er gegn.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Naloxonhýdróklóríð frásogast hratt frá meltingarvegi en verður að verulegu leyti fyrir fyrstu umferðar umbroti og verður fljótt óvirkt eftir inntöku. Þó lyfið verki þegar það er tekið inn þarf til þess mun stærri skammta en þegar það er gefið framhjá meltingarfærum til að það hafi fulla mótverkun gegn ópíóíðum. Naloxonhýdróklóríð er því gefið framhjá meltingarfærum.

### Dreifing

Þegar naloxonhýdróklóríð er gefið framhjá meltingarfærum dreifist það hratt út í vefi og líkamsvessa, sérstaklega til heila, þar sem lyfið hefur sterka fitusækni. Hjá fullorðnu fólki er dreifingarrúmmál við jafnvægi áætlað vera u.þ.b. 2 lítrar/kg. Próteinbinding er u.þ.b. 32-45%.

Naloxonhýdróklóríð berst auðveldlega í gegnum fylgju en hinsvegar er ekki vitað hvort það berst í brjóstamjólki.

### Umbrot

Naloxonhýdróklóríð er umbrotið hratt í lifur, aðallega tengt glúkúrónsýru og skilst síðan út með þvagi.

### Brotthvarf

Helmingunartími naloxonhýdróklóríðs í plasma eftir inngjöf framhjá meltingarfærum er stuttur, u.þ.b. 1-1,5-klst. Helmingunartími í plasma hjá nýburum er u.þ.b. 3 klukkustundir.

Heildar útskilnaður er 22 ml/mín./kg.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk gögn byggð á hefðbundnum rannsóknum og prófunum á eiturhrifum við bráða og endurtekna skammta benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Naloxonhýdróklóríð sýndi veika jákvæða svörun í Ames prófi fyrir stökkbreytivræðni og prófum fyrir litningafrávik eítelfrúma úr mönnum *in vitro* og neikvæða svörun í HGPRT prófi fyrir stökkbreytivræðni í V79-frumum úr kínverskum hömstrum *in vitro* og í *in vivo* rannsóknum á stökkbreytivræðni í beinmerg hjá rottum.

Rannsóknir á krabbameinsvirkni naloxonhýdróklóríðs hafa ekki verið gerðar.

Greint hefur verið frá skammtaháðum breytingum á hraða taugaatferlisþroska eftir fæðingu og óeðlilegum breytingum í heila hjá rottum eftir útsetningu í legi (*in utero*). Einnig hefur komið fram aukinn ungadauði og minni líkamspungi eftir útsetningu seint á meðgöngu hjá rottum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir innstungulyf

Natríumklóríð

Saltsýra, þynnt (til stillingar á pH)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Innrennslislausn naloxonhýdróklóríðs má ekki blanda með samsetningum sem innihalda bísúlfít, metabísúlfít, anjónir sem eru langar keðjur eða með háan mólþunga eða við basískar lausnir.

Lyfið má ekki blanda við önnur lyf en þau sem talin eru upp í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Geymsluþol eftir að umbúðir eru rofnar:

Lyfið skal nota strax eftir að ílátið hefur verið opnað.

Geymsluþol eftir þynningu:

Lyfið er efna- og eðlisfræðilega stöðugt í 24 klst. við allt að 25°C. Af örverufræðilegum ástæðum á að nota þynnt lyf strax. Sé þynningin ekki notuð strax ber notandi ábyrgð á geymslutíma og aðstæðum við geymslu þar til það er notað. Geymslutími á almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8°C og geymsla því aðeins forsvaranleg ef þynning hefur verið framkvæmd við stýrðar og viðurkenndar aðstæður með smitgát.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið lykjurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið þynntar lausnir við lægri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Tær og litlaus glerlykja (gerð I)  
Pakkningar með 5 x 1 ml eða 10 x 1 ml lykjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Fyrir innrennsli í bláæð skal þynna Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml með natríumklóríði 9 mg/ml eða glúkósu 50 mg/ml. 5 lykjur með Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml (2 mg) í hverja 500 ml gefa 4 míkrog./ml.

Lyfið er eingöngu einnota.

Skoðið lyfið fyrir notkun (og eftir þynningu). Notið aðeins tærar og litlausar lausnir sem ekki innihalda neinar agnir.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/10/080/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 13. júlí 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 13. september 2012.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

9. apríl 2018.