

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cardosin Retard 4 mg forðatöflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver forðatafla inniheldur: 4 mg doxazósín (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur, merktar með DL.
Stærð: Þykkt 3,2 – 4,2 mm. Þvermál 8,0 – 8,4 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Háþrýstingur (essential hypertension).
- Meðferð við einkennum góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils.

Doxazósín hentar ekki sem fyrsta meðferð. Fyrir sjúklinga sem ekki hafa svarað meðferð með öðrum lyfjum eða hafa frábendingu fyrir notkun annarra lyfja má nota doxazósín í einlyfjameðferð. Annars skal takmarka notkunina við meðferð í samsetningu með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem annan eða þriðja valkost.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Til inntöku.

Cardosin Retard forðatöflur má taka með eða án fæðu. Töflunum skal kyngja heilum ásamt nægilegum vökva. Forðatöflurnar má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

Hæsti ráðlagði skammtur er 8 mg einu sinni á dag.

Háþrýstingur af óþekktum orsökum:

Fullorðnir: Venjulegur skammtur er 4 mg af doxazósíni einu sinni á dag. Skammtinn má auka í 8 mg af doxazósíni einu sinni á dag ef nauðsyn krefur. Það getur tekið allt upp í fjórar vikur að ná ákjósanlegum árangri.

Cardosin Retard forðatöflur er hægt að nota einar sér eða samtímis öðru lyfi, t.d. tíazíð þvagræsilyfi, beta- blokka, kalsíumgangaloka eða ACE-hemli.

Meðferð við einkennum góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils:

Fullorðnir: Venjulegur skammtur er 4 mg af doxazósíni einu sinni á dag. Skammtinn má auka í 8 mg af doxazósíni einu sinni á dag ef nauðsyn krefur.

Cardosin Retard forðatöflur má nota hjá sjúklingum með góðkynja stækkun í blöðruhálskirtli hvort sem þeir eru með háþrýsting eða eðlilegan blóðþrýsting, þar sem breytingar á blóðþrýstingi þeirra sem hafa eðlilegan blóðþrýsting eru ekki klínískt marktækar. Hjá sjúklingum með háþrýsting eru báðir sjúkdómar meðhöndlaðir samhliða.

Aldraðir: Sömu skammtar og hjá fullorðnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Þar sem engin breyting verður á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, og engin merki eru um að doxazósín auki þá skerðingu sem fyrir er á nýrnastarfsemi, má nota venjulega skammta hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi: Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun doxasózíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla liggur fyrir varðandi sjúklinga með mikið skerta lifrarstarfsemi og ættu slíkir sjúklingar því ekki að nota lyfið. (Sjá kafla 4.4).

Notkun hjá börnum og unglíngum: Notkun Cardosin Retard forðataflna er ekki ráðlögð hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

4.3 Frábendingar

Frábendingar fyrir notkun doxazósíns eru fyrir eftirtalda hópa

- Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir kínazólínum (t.d. prazósíni, terazósíni, doxazósíni) eða einhverju hjálparefnanna.
- Sjúklingar með sögu um stöðubundinn lágþrýsting.
- Sjúklingar með góðkynja stækkun blöðruhálskirtils og samtímis teppa í efri þvagfærum, langvarandi þvagfærasýkingar eða nýrnasteinar.
- Sjúklingar með sögu um teppu í þörmum eða vélinda eða einhverskonar þrengingu í meltingarvegi ¹.
- Konur með barn á brjósti ².(Sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar með lágan blóðþrýsting ³ (hypotension)

Doxazósín er ætlað sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum annað hvort með þvagblöðru sem yfirfyllist eða heldur ekki þvagi með eða án versnandi nýrnabilunar.

¹ Fyrir sjúklinga sem taka aðeins forðatöfluna.

² Á aðeins við um ábendinguna um háþrýsting.

³ Á aðeins við um ábendinguna um góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upplýsingar til sjúklinga: Veita á sjúklingum upplýsingar um að doxazósín forðatöflur á að kyngja í heilu lagi. Sjúklingar mega ekki tyggja, brjóta eða mylja töflurnar.

Í sumum forðatöflum er virka efnið umlukið hjúpi sem ekki meltist og er hannaður til þess að stjórna losun lyfsins úr töflunum. Taflan sjálf leysist ekki upp og skilst því að lokum tóm út úr líkamanum. Upplýsa þarf sjúklinga um að hafa ekki áhyggjur þótt stöku sinnum sjáist eitthvað í hægðum sem líkist töflu.

Ef doxazósín forðatöflur fara marktækt hraðar í gegnum meltingarveginn en eðlilegt er (t.d. eftir skurðaðgerð) getur það dregið úr frásogi lyfsins.

Í ljósi þess hve helmingunartími doxazósín er langur er klínískt mikilvægi þessa óljóst.

Við upphaf meðferðar: Vegna alfa-blokkandi verkunar doxazósíns getur réttstöðuþrýstingsfall sem einkennist af svima og máttleysi, eða sjaldnar meðvitundarleysi (yfirliði), komið fram sérstaklega í upphafi meðferðar. Því er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi í upphafi meðferðar.

Fræða á sjúklinga um hættuna á réttstöðuþrýstingsfalli og að þeir eigi að fara varlega og að forðast meiðsli ef þeir fá svima eða máttleysi.

Notkun hjá sjúklingum með bráða hjartasjúkdóma: Líkt og fyrir önnur blóðþrýstingslyf með æðavíkkandi verkun skal gæta varúðar við notkun doxazósíns hjá sjúklingum með eftirtalda bráða hjartasjúkdóma:

- lungnabjúg vegna ósæðar- eða míturlokuprengsla
- hjartabilun við hátt útfall
- hægri hjartabilun vegna lungnasegareks eða gollurshússvökva (pericardiac effusion)
- vinstri slegilsbilun með lágum fylliprýstingi.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi: Eins og við á um öll lyf sem umbrotna að fullu í lifur skal nota doxazósín með gætni handa sjúklingum með einkenni skertrar lifrarstarfsemi. Klíníská reynslu skortir af notkun lyfsins fyrir sjúklinga með alvarlega lifrarsjúkdóma og því er notkun lyfsins ekki ráðlögð fyrir þessa sjúklinga.

Notkun ásamt PDE-5 blokka: Samhliða meðferð með doxazósíni og phosphodiesterasa-5-blokka (t.d. sildenafil, tadalafil og vardenafil) getur valdið lágþrýstingi með einkennum hjá sumum sjúklingum. Til að minnka hættu á stöðubundnum lágþrýstingi er ekki ráðlagt að hefja meðferð með phosphodiesterasa-5-blokka nema sjúklingurinn sé í jafnvægi á alfa-blokka meðferð.

Notkun hjá sjúklingum sem gangast undir dreraðgerð: IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) er tegund þrengingar á sjáöldrum og hefur komið fram við dreraðgerð hjá sumum sjúklingum sem eru á eða hafa áður fengið meðferð með tamsulósíni. Í einstaka tilfellum hefur IFIS komið fram eftir meðferð með öðrum alfa-1 blokkum og er ekki hægt að útiloka flokkaverkun. Þar sem IFIS getur aukið fylgikvilla dreraðgerða skal upplýsa augnskurðlækninn um núverandi eða fyrri notkun alfa-1 blokkara.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða meðferð með doxazósíni og PDE-5 blokka (t.d. sildenafil, tadalafil og vardenafil) getur leitt til lágþrýstings með einkennum hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með doxazósín forðatöflum.

Doxazósín er að verulegu leyti próteinbundið í plasma (98%). *In vitro* upplýsingar um plasma manna benda til þess að doxazósín hafi engin áhrif á próteinbindingu digoxíns, warfaríns, fenýtóíns eða indómetasíns.

Venjulegar doxazósín töflur hafa verið notaðar í klínískum rannsóknum ásamt tíazíð þvagræsilyfjum, fúrósemíði, beta-blokkum, bólgueyðandi verkjalyfjum, sýklalyfjum, sykursýkislyfjum til inntöku, þvagsýrugigtarlyfjum og segavarnarlyfjum án milliverkana. Samt sem áður eru niðurstöður formlegra milliverkanarannsókna ekki fáanlegar.

Doxazósín eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra alfa-blokka og blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Opin, slembiröðuð, lyfleysu-stjórnúð rannsókn sem 22 heilbrigðir karlmenn buðust til að taka þátt í, þar sem ein 1 mg tafla af doxazósíni var gefin á degi 1 af fjögurra daga rannsókn á cimetidíni til inntöku (400 mg tvisvar á dag) endaði með 10% aukningu á meðal AUC fyrir doxazósín og engum tölfræðilega marktækum breytingum á meðal C_{max} og meðal helmingunartíma fyrir doxazósín. 10% aukningin á meðal AUC fyrir doxazósín með cimetidíni er innan breytileika milli einstaklinga (27%) af meðal AUC fyrir doxazósín með lyfleysu.

4.6 Meðgangi og brjóstagjöf

Við meðhöndlun á háþrýstingi:

Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn varðandi notkun lyfsins hjá þunguðum konum.

Doxazósín ætti því aðeins að nota fyrir þungaðar konur ef hugsanlegur ávinningur er meiri en áhættan. Þó vansköpun hafi ekki komið fram í dýratilraunum hafa minnkaðar lífslíkur fósturs hjá dýrum sem fá háa skammta komið fram (sjá kafla 5.3).

Doxazósín ætti ekki að nota meðan á brjóstagiöf stendur þar sem doxazósín safnast upp í mjólk hjá mjólkandi rottum og engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað doxazósíns í brjóstamjólk kvenna.

Sé notkun doxazósíns nauðsynleg skal brjóstagiöf hætt (sjá kafla 5.3).

Við góðkynja blöðruhálskirtilsstækkun:

Þessi kafla á ekki við.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cardosin Retard forðatöflur hafa nokkur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, einkum í upphafi meðferðar.

4.8 Aukaverkanir

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 $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

MedDRA	Tíðni	Aukaverkanir
Flokkun eftir líffærum		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengt	Öndunarfærasýking, þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmissvörun
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Lystarleysi, þvagsýrugigt, aukin matarlyst
Gedræn vandamál	Sjaldgæfar	Kvíði, þunglyndi, svefnleysi
	Koma örsjaldan fyrir	Æsingur, taugaveiklun
Taugakerfi	Algengar	Svimi, höfuðverkur, syfja
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall, Snertiskynsminnkun (hypoesthesia), yfirlíð, skjálfti
	Koma örsjaldan fyrir	Svimi við réttstöðu, náladofi (paresthesia)
Augu	Koma örsjaldan fyrir	Óskýr sjón
	Tíðni ekki þekkt	Intraoperative Floppy Iris Syndrome (sjá kafla 4.4)
Eyru og völungarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Eyrnasuð
		Hjartsláttarónot, hraðtaktur

Hjarta	Algengar	
	Sjaldgæfar	Hjartaöng, hjartadrep
	Koma örsjaldan fyrir	Hægtaktur, hjartsláttaróregla
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur, réttstöðuprýstingsfall
	Koma örsjaldan fyrir	Andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Berkjubólga, hósti, mæði, nefslímubólga
	Sjaldgæfar	Blóðnasir
	Koma örsjaldan fyrir	Berkjukrampi
Meltingarfæri	Algengar	Kviðverkir, meltingartruflanir, munnþurrkur, ógleði
	Sjaldgæfar	Hægðatregða, niðurgangur, uppþemba, uppköst, maga- og garnabólga
	Tíðni ekki þekkt	Brenslað bragðskyn
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Óeðlileg lifrarpróf
	Koma örsjaldan fyrir	Gallteppa, lifrabólga, gula
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði
	Sjaldgæfar	Útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Hárlos, purpuri, ofsakláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Bakverkur, vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	Liðverkir
	Koma örsjaldan fyrir	Vöðvakrampar, vöðvaslappleiki
Nýru og þvaghæri	Algengar	Blöðrubólga, lausheldni á þvagi
	Sjaldgæfar	Þvaglátstregða, blóðmiga, aukin tíðni þvagláta
	Koma örsjaldan fyrir	Þvaglátstruflanir, næturmiga, ofsamiga, aukin þvagmyndun
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Getuleysi
	Koma örsjaldan fyrir	Kvenlegt karlbrjóst, standpína
	Tíðni ekki þekkt	Öfugt sáðlát (retrograde ejaculation)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þróttleysi, brjóstverkur, influensulík einkenni, útlægur bjúgur
	Sjaldgæfar	Verkir
	Koma örsjaldan fyrir	Þreyta, lympa, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun leiðir til blóðþrýstingsfalls, skal strax leggja sjúklinginn á bakið og láta höfuðið snúa niður. Meðhöndla skal einkenni ef við á. Þar sem doxazósín er að verulegu leyti bundið plasmapróteinum er skilun ekki ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Alfa-blokki.

ATC flokkur: C 02 CA 04

Háþrýstingur:

Notkun Cardosin Retard forðatöflna hjá sjúklingum með háþrýsting veldur klínískt marktækri lækkun á blóðþrýstingi vegna lækkunar á viðnámi í æðum. Þessi áhrif eru talin vera vegna sértækrar hömlunar alfa-1-adrenvirkra viðtaka í æðunum. Með skömmtnun einu sinni á dag fæst klínískt marktæk lækkun á blóðþrýstingi sem helst allan daginn og í 24 klukkustundir eftir inntöku skammts.

Stjórnun blóðþrýstings næst hjá flestum sjúklingum með notkun 4 mg upphafsskammts af Cardosin Retard forðatöflum. Hjá sjúklingum með háþrýsting var lækkun blóðþrýstings við meðferð með Cardosin Retard forðatöflum svipuð bæði í sitjandi og uppréttri stöðu.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með venjulegum doxazósín töflum gegn háþrýstingi geta skipt yfir á Cardosin Retard forðatöflur og auka má skammta eftir þörfum, án þess að verkun lyfsins og þol sjúklinganna gagnvart því breytist.

Ekki hefur orðið vart við þolmyndun við langtímanotkun doxazósíns. Mjög sjaldan hefur komið fram aukin renín virkni í plasma og hraðtaktur við langtímanotkun.

Doxazósín hefur jákvæð áhrif á blóðfitu með marktækri hækkun HDL/heildarkólesterólhlutfalls (u.þ.b. 4-13% af grunnildum) og marktækri lækkun heildarglýseríða og heildarkólesteróls.

Klínískt gildi þessa er þó ekki fullþekkt.

Sýnt hefur verið fram á að þykknun í vinstri slegli hefur gengið til baka við meðferð með doxazósíni, samloðun blóðflagna hefur verið hindruð auk þess sem virkni segalosunar (plasminogen-activator) í vefjum er aukin. Klínískt gildi þessa er þó ekki fullþekkt. Doxazósín eykur einnig insúlínnæmi hjá sjúklingum með skert insúlínnæmi, en klínískt gildi þess er sömuleiðis lítt þekkt.

Sýnt hefur verið fram á að doxazósín hefur ekki óhagstæð áhrif á efnaskipti og lyfið hentar til meðhöndlunar á sjúklingum sem hafa astma, sykursýki, skerta starfsemi vinstri slegils eða þvagsýrugigt.

Stækkun blöðruhálskirtils:

Cardosin Retard forðatöflur auðvelda þvaglát hjá sjúklingum með stækkun blöðruhálskirtils.

Áhrif á stækkun blöðruhálskirtils eru talin stafa af sértækri hömlun alfa-adrenvirkra viðtaka í vöðvavef og hýði blöðruhálskirtils og í blöðruhálsinum.

Við meðhöndlun einkenna stækkunar blöðruhálskirtils nægir upphafsskammtur hjá flestum sjúklingum.

Doxazósín hefur reynst virkur hemill undirflokks 1A alfa-viðtaka sem eru meira en 70% af adrenvirkum undirflokkum í blöðruhálskirtli.

Við notkun ráðlagðra skammta Cardosin Retard forðataflna hafa einungis komið fram minniháttar, eða engin áhrif, á blóðþrýsting sjúklinga með góðkynja stækkun í blöðruhálskirtli og eðlilegan blóðþrýsting.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog:

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af Cardosin Retard forðatöflum frásogast doxazósín vel og næst hámarksblóðþéttni u.þ.b. 6 til 8 klukkustundum eftir inntöku. Hámarksplasmaþéttin er um það bil þriðjungur þéttinnar sem fæst eftir inntöku venjulegra doxazósín taflna. Lágstyrkur (trough levels) eftir 24 klukkustundir er hins vegar svipuð. Lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar doxazósíns í Cardosin Retard forðatöflum leiddi til minniháttar breytinga á plasmaþéttni. Hlutfall hámarksþéttni/ lágstyrks hjá Cardosin Retard forðatöflum er minna en helmingur þess sem það er hjá venjulegum doxazósín töflum.

Þegar jafnvægi hafði náðst var hlutfallslegt aðgengi doxazósíns úr Cardosin Retard forðatöflum miðað við venjulegar töflur 54% fyrir 4 mg skammtinn og 59% fyrir 8 mg skammtinn.

Dreifing:

Um það bil 98% doxazósíns er próteinbundið í plasma.

Umbrot:

Umbrot doxazósíns eru mikil og innan við 5% er útskilið sem óbreytt lyf. Doxazósín er aðallega umbrotið með O-afmetýleringu og hýdroxýleringu.

Brotthvarf:

Brotthvarf úr plasma er tvífasa og er helmingunartími endanlegs brotthvarfs 22 klukkustundir sem er grundvöllur fyrir skömmtun einu sinni á dag.

Aldraðir:

Rannsóknir á lyfjahvörfum doxazósíns hjá öldruðum leiddu ekki í ljós marktækan mun samanborið við yngri sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi:

Rannsóknir á lyfjahvörfum doxazósíns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi leiddu ekki í ljós verulegan mun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi:

Takmörkuð gögn eru til varðandi sjúklinga með skerta lifrastarfsemi og um áhrif lyfja sem vitað er að hafa áhrif á umbrot í lifur (t.d. címetidín). Í klínískri rannsókn á 12 sjúklingum með miðlungi skerta lifrastarfsemi leiddi gjöf staks skammts af doxazósíni til 43% stækkunar á flatarmáli undir blóðþéttnerli (AUC) og u.þ.b. 40% minnkunar á úthreinsun eftir inntöku um munn.

Því skal gæta varúðar við meðferð með doxazósíni hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, samkvæmt hefðbundnum dýrarráðgjöfnum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Rannsóknir á þunguðum kanínum og rottum með dagsskömmum sem gáfu plasmaþéttni samsvarandi annars vegar 4 sinnum og hins vegar 10 sinnum eðlilegri útsetningu hjá mönnum (C_{max} og AUC), sýndu ekki fram á fósturskaða.

Skammtur sem svarar 82 mg/kg/sólarhring (8 sinnum eðlileg útsetning hjá mönnum) hafði í för með sér minnkaðar lífslíkur fósturs.

Rannsóknir á mjólkandi rottum sem gefið var stakur skammtur af geislavirku doxazósíni til inntöku sýndi að lyfið safnast upp í brjóstamjólk og náði þéttni lyfsins um 20 sinnum hærra gildi en plasmabéttni lyfsins hjá móðurinni. Í ljós kom að geislavirka lyfið fór yfir fylgju í þunguðum rottum eftir inntöku geislamerks doxazósíns.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Pólýetýlenoxíð

Örkristallaður sellulósi

Póvídon K 29-32

Bútýlhýdroxýtólúen (E321)

All-rac- α -Tókoferól

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumsterýlfúmarat

Töfluhúð:

Metakrýlsýru – etýlakrýlat samfjölíða 1:1 Dreifa 30%

Vatnsfrí kísilkvoða

Makrógól 1300-1600

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álpynnustrímlar.

Þynnupakkningar með: 10, 28, 30, 50, 98 og 100 forðatöflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte
Danmörku

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/04/014/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 21. september 2004.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 20. febrúar 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. febrúar 2010.