

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-tetrahydrokannabinól og 25 mg kannabídíól.

Útdráttarleysir: Koltvíoxíð í fljótandi formi.

Hver stakur 100 míkrolítra úði inniheldur:

2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinól (THC) og 2,5 mg kannabídíól (CBD) úr hampi (*Cannabis sativa* L.).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hverjir 100 míkrolítrar af úða innihalda allt að 40 mg etanól.

Hverjir 100 míkrolítrar 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 svörum 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 hrísta fyrir notkun og beina skal úðanum að mismunandi stöðum á yfirborði munnholsins og skipta um íkomustað í hvert skipti sem lyfið er notað.

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 skömmtum 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 ytarlegt mat á alvarleika sísþennutengdra einkenna og viðbrögðum við venjulegum lyfjum gegn sísþennu. Sativex er eingöngu ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með meðalsvæsna til alvarlega sísþennu sem hafa ekki sýnt viðunandi svörun við öðrum lyfjum við sísþennu. Endurskoða skal viðbrögð sjúklingsins við Sativex eftir meðferð í fjórar vikur. Ef klínískt marktækur bati á sísþennutengdum 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 sísþennutengdum einkennum á skalanum 0-10 samkvæmt mati sjúklings (sjá kafla 5.1). Nýtsemi langtímameðferðar skal endurmeta reglulega.

Börn

Ekki er mælt með notkun Sativex handa börnum eða unglíngum yngri en 18 ára. Slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð hjá börnum og unglíngum með heilalömun eða áverkar á miðtaugakerfi og niðurstöður þess varðandi verkun voru neikvæðar. Gögnin eru lýst í 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. Vegna þess að öldruðum er hættara við ýmsum aukaverkunum í miðtaugakerfi skal hins vegar gæta varúðar að því er varðar öryggi fólks, svo sem við tilreiðslu á heitum mat og drykkjum.

Sjúklingar með talsvert skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi

Upplýsingar um endurtekna skammta liggja ekki fyrir hjá þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi. Sativex má gefa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi án skammtaáðlögunar. 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).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá þessum hóp geta áhrif Sativex þó verið óvenjumikil eða langvarandi. Mælt er með klínísku mati læknis með stuttum millibilum hjá þessum sjúklingahópum.

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 brjóstamjólki og hugsanlega neikvæðra áhrifa á þroska ungbarna).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

Ekki er mælt með notkun Sativex hjá börnum eða unglíngum yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun.

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. Yfirlit hafa komið fram við notkun Sativex. Ekki er mælt með notkun Sativex hjá sjúklingum með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm. Eftir skömmtun hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með allt að 18 Sativex úðaskömmtum á tvisvar á dag komu þó engar klínískt mikilvægar breytingar fram í lengd QTc-, PR- eða QRS-bils, hjartsláttartíðni eða blóðþrýstingi.

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

Greint hefur verið frá geðrænum einkennum svo sem kvíða, skynvillum, skapsveiflum og vænissjúkum 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.

Hætta er á að sjúklingar detti oftast 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, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum, hugsanlega haft áhrif á ýmsa þætti er varða öryggi fólks, svo sem við tilreiðslu á heitum mat og drykkjum.

Þótt fræðileg hætta sé á viðbótaráhrifum með vöðvaslakandi lyfjum, svo sem baklófeni og benzodíazepín-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.

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 brjóstgjöf, sjá kafla 4.6

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 fráhringiseinkenna 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.

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 hvítiskellur (leukoplakia) hafa komið fram en hvorugt var staðfest vefjafræðilega; þriðja tilfelli var ótengt. Í ljósi þessa er sjúklingum sem finna fyrir óþægindum eða munnangri/sáramyndun á íkomustað lyfsins 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.

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 míkrolítrar 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. Lítið magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Lyfið inniheldur 52 mg própýlenglýkól í hverjum 100 míkrolítra úða

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Sativex á önnur lyf

In vitro er Sativex tímabundinn CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 og 2C19 hemill við þéttni sem er rúmlega sú klínísku þéttni sem líklegt er að náist. *In vitro* rannsóknir sýna einnig að Sativex getur hugsanlega verið tímaháður CYP3A4 hemill við klínískt viðeigandi þéttni. Gert er ráð fyrir að hraðinn við að óvirkja CYP3A4 ensímið sé mikill. Gjöf Sativex samhliða öðrum CYP3A4 hvarfefnum getur aukið plasmabéttni lyfsins sem gefið er samhliða. Ráðlagt er að endurskoða skammtaáætlun þessara lyfja.

In vitro upplýsingar um CYP virkjun benda til að plasmabéttni THC og CBD eftir klínísku skammta Sativex geti nægt til að virkja CYP1A2, 2B6 og CYP3A4 á mRNA stigi. Gjöf Sativex samhliða öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessara cýtókróm P₄₅₀ ensíma getur hraðað umbrotum og dregið úr verkun þessara lyfja sem gefin eru samhliða t.d. kúmarín, statín, betablokkar og barksterar. Þegar næm CYP 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-tetrahydrokannabinól (THC) og kannabídíól (CBD), umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P₄₅₀ ensímakerfisins.

Hömlun cýtókróm P₄₅₀ ensíma

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, klaritromýcín) er hafin eða stöðvuð meðan á meðferð með Sativex stendur kann að vera þörf á nýrri skammtaáætlögun (sjá kafla 4.2).

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.

Virkjun cýtókróm P₄₅₀ ensíma

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 skammtaáætlögun, 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 brjóstgjöf

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 hættu fyrir fóstrið og/eða fósturvísinn.

Brjóstgjöf

Tiltæk gögn er varða lyfhrif / eiturverkanir í dýrum hafa sýnt útskilnað Sativex / umbrotsefna í mjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3)

Áhætta fyrir barn á brjósti getur ekki verið útilokuð. Brjóstgjöf er frábending við notkun 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.

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.

Þetta lyf getur valdið skerðingu á vitrænni getu og haft áhrif á hæfni sjúklings til aksturs. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um:

- Lyfið getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs
- Þú skalt ekki aka fyrir en þú veist hvernig áhrif lyfið hefur á þig
- Kynntu þér hvaða lög gilda um akstur undir áhrifum þessa lyfs.

4.8 Aukaverkanir

Hingað til hafa yfir 1500 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 hjá sjúklingum með MS; meintilvikin eru flokkuð eftir líffærum (sum þessara meintilvika kunna að vera hluti af undirliggjandi ástandi).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			kokbólga
Efnaskipti og næring		lystarleysi (anorexia) (þ.m.t. minnkuð matarlyst), aukin matarlyst	
Geðræn vandamál		þunglyndi, vistarfiring, persónuleikarof (dissociation), sældarvilla (euphoric mood)	ofskynjanir (ótilgreindar, hljóðrænar, sjónrænar), skynvilla, vænisýki, sjálfsvígshugsanir, ranghugmyndir (delusional perception)*
Taugakerfi	sundl	minnisleysi, jafnvægisleysi, athyglustruflun, tormæli, bragðskynstruflun, slen, minnisskerðing, svefnhöfgi	yfirlið
Augu		þokusýn	
Eyru og völungarhús		svimi	
Hjarta			hjartráttarónot, hraðtaktur
Æðar			háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			erting í hálsi
Meltingarfæri		hægðatregða, niðurgangur, munnþurrkur, tungusviði, munnangur, ógleði, óþægindi í munn, verkur í munn, uppköst	kviðverkur (efri hluti kviðar), mislitun í munnholi*, munnholsröskun (oral mucosal disorder), flögnun í munnholi (oral mucosal exfoliation)*, munnbólga, mislitun tanna
Almennar aukaverkanir og	þreyta	verkur á íkomustað, þróttleysi (asthenia), að líða óeðlilega	erting á íkomustað

aukaverkanir á íkomustað		(feeling abnormal), ölvunartilfinning, vanlíðan	
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 til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla er af ofskömmtnun 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 ofskömmtnunar/eitrunar. Þessi teikn og einkenni voru bráð vímuáhrif vegna CB₁ viðtakaörvunar, þ.á m. sundl, ofskynjanir, ranghugmyndir, vænisyki, 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.

Ofskömmtnun skal meðhöndla í samræmi við einkenni og með stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjaflokkur: Önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf
ATC flokkur: N02BG10

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Sativex hjá einum eða fleiri undirhópum barna við síspennu. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Verkunarháttur

Sem hluti af endókannabínóíðakerfinu (endocannabinoid system eða ECS) í mönnum eru kannabínóíðaviðtakar og CB₁ og CB₂ viðtakar að mestu leyti í taugaendum þar sem þeir gegna hlutverki í afturvirkri stjórnun á virkni taugamóta. THC verkar sem hlutaörvi við bæði CB₁ og CB₂ viðtakana og líkir eftir áhrifum endókannabínóíða, sem kann að stilla af áhrif taugaboðefna (t.d. draga úr áhrifum örvandi taugaboðefna svo sem glútamats).

Í dýralíkönunum af MS og síspennu hefur komið fram að CB-viðtakaörvar draga úr stífni útlíma og bæta hreyfivirkni. CB-blokkar koma í veg fyrir þessi áhrif, og CB₁ 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 1500 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 eftiragreiningu (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 virkt lyf 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: Sativex -0,1; Lyfleysa +1,8;
Fyrir síspennu 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: Sativex -0,25; Lyfleysa +0,59;
(0 til 10 á NRS) 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 á framför: 2,04

Viðmiðin heildarmat sjúklinga á breytingu (OR=1,71), heildarmat umönnunaraðila á breytingu (OR=2,40) og heildarmat lækni 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 fráhrarfsrannsókn (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 fyrir 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 unglíngum 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.

Lyfjahlvörf eru mjög mismunandi eftir 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) 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.

Lyfjahlvörf eru mjög mismunandi eftir 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 plasmabéttni THC og annarra kannabínóíða lægri samanborið við þéttina 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. 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. Próteinbinding THC er mikil (~97%). THC og CBD geta geymst í allt að fjórum 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 P₄₅₀ 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. P₄₅₀-3A 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 hýdroxýetyl-hliðarkeðju.

Sjá kafla 4.5 um lyfjamilliverkanir og umbrot fyrir tilstilli cýtókróm P₄₅₀ ensímakerfisins.

Flutningsprótein

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

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 fösom 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.

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.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíniska 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 frjórna karl- og kvendýra eða vísitölur um mökun eða frjósemi. Heildarþungi eistnalypna minnkaði og skammtamörk „engra áhrifa“ á frjósemi karldýra voru 25 mg/kg/dag (150 mg/m²). Skammtamörk „engra áhrifa“ á lífslíkur fósturvísna snemma á meðgöngu og fóstura í rannsóknum á rottum voru u.þ.b. 1 mg/kg/dag (6 mg/m²), sem er nálægt eða minna en líklegur hámarksskammtur Sativex hjá mönnum. Engar vísbendingar voru um vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum 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 brjóstgjöf við skammtana 2 og 4 mg/kg/dag (12 og 24 mg/m², 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 brjóstmylklinga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etanól, vatnsfrítt.
Própýlenglýkól.
Piparmyntuolía.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár
Geymsluþol eftir að fyrst rofið:
10 ml úðaílát: 42 dagar frá því umbúðir eru rofnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Þegar úðaílatið 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

Úðaílát af gerð I úr gulbrúnu gleri (10 ml ílátið er úr gulbrúnu plasthúðuðu gleri) með mælipumpu með röri úr pólýprópýleni og háls úr gúmmílíki með loki úr pólýprópýlen.
Mælipumpan veitir 100 míkrólíttra á hvern úðaskammt.

Pakkningastærðir: 10 ml.
Eftir forhleðsluskammt svo pumpan byrji að úða veitir 10 ml pakkningastærðin allt að 90 úðaskammta, hvert með 100 míkrólítrum

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 eða 12 úðaílát úr gleri í hverri öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
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

20. júní 2023.