

 9. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alluzience, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31859

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alluzience

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Clostridium botulinum* toxin type A hæmagglutinin-kompleks 200 Speywood-enheder/ml.

Botulinumtoksin-enheder kan ikke erstattes med enheder fra andre lægemidler med botulinumtoksin. Doser, der anbefales i Speywood-enheder, er forskellig i forhold til andre lægemiddelformer indeholdende botulinumtoksin.

Hvert hætteglas indeholder 125 Speywood-enheder i 0,625 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alluzience er indiceret til midlertidig forbedring af moderate til svære glabella-linjer (lodrette rynker mellem øjenbrynene), der ses ved kraftig panderynken, hos voksne under 65 år, når sådanne rynker har en væsentlig psykologisk indvirkning på patienten.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Botulinumtoksin-enhederne er forskellige afhængigt af lægemidlet. Speywood-enhederne i Alluzience gælder specielt til dette præparat og kan ikke erstattes med enheder fra andre lægemidler med botulinumtoksin.

*Pædiatrisk population*

Alluzience sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke fastlagt. Brug af Alluzience frarådes hos patienter under 18 år.

Administration

Alluzience bør kun gives af en læge med passende kvalifikationer og erfaring i denne behandling, og som råder over det nødvendige udstyr.

Et hætteglas Alluzience bør kun anvendes til behandling af én patient i en enkelt behandlingssession. Fjern alt make-up og desinficér huden med et lokalt antiseptikum inden administration.

Intramuskulære injektioner bør udføres ved brug af en steril nål i en passende størrelse.

Dosering og behandlingsintervallet afhænger af en vurdering af den enkelte patients respons på behandlingen.

Mediantiden for indtrædende virkningen, efter subjektiv rapportering fra patienter, var 3 dage (størstedelen af patienterne rapporterede om en virkning inden for 2-3 dage, nogle patienter rapporterede om en virkning inden for 24 timer). Virkningen er påvist i optil 6 måneder efter injektionen.

Behandlingsintervallet bør ikke være hyppigere end hver 3. måned.

De anbefalede injektionssteder for glabella-linjer er beskrevet nedenfor:



1. *corrugator*-muskler

2. *procerus*-musklen

Vejledning vedrørende administration

Den anbefalede dosis er 0,25 ml opløsning (50 Speywood-enheder), der skal deles mellem 5 injektionssteder dvs. 0,05 ml opløsning (10 Speywood-enheder) administreres intramuskulært i hvert af de 5 injektionspunkter: 2 injektioner i hver *corrugator*-muskel og én injektion i *procerus*-musklen, tæt ved den nasofrontale vinkel. De anatomiske pejlemærker kan identificeres lettere, hvis de observeres og palperes ved maksimal panderynken. Inden injektionen presses tommel- eller pegefinger hårdt mod området under kanten af øjenhulen for at undgå ekstravasation under kanten. Nålen skal rettes opad og medialt under injektionen. For at undgå risikoen for ptose skal man undgå at injicere i nærheden af *musculus levator palpebrae superioris.* Dette gælder især hos patienter med større depressor-komplekser ved øjenbrynene (*depressor supercilii*). Injektioner skal gives i den centrale del af *corrugator*-musklen og mindst 1 cm over kanten af øjenhulen.

Generel information

I tilfælde af behandlingen mislykkes, eller der kun er opnået mindre effekt efter gentagne injektioner, skal der anvendes andre behandlingsmetoder. Hvis behandlingen mislykkes efter første behandlingsforløb, kan følgende overvejes:

* Analyse af årsagerne til det mislykkede resultat f.eks. injektion i de forkerte muskler, uhensigtsmæssig injektionsteknik og dannelse af toksinneutraliserende antistoffer
* Reevaluering af hvorvidt behandling med botulinumtoksin A er relevant.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

I tilfælde af infektion ved de foreslåede injektionssteder.

I tilfælde af myasthenia gravis, Eaton Lambert syndrom eller amyotrofisk lateral sklerose.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der bør udvises omhu for at sikre, at Alluzience ikke injiceres i et blodkar.

Injektion af Alluzience frarådes til patienter med en anamnese med dysfagi og aspiration.

Der er i meget sjældne tilfælde i forbindelse med botulinumtoksin rapporteret bivirkninger, som muligvis var relateret til distribution af toksinets virkninger til steder fjernt fra administrationsstedet. Synke- og åndedrætsbesvær er alvorligt og kan resultere i dødsfald.

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af dødsfald, af og til i forbindelse med dysfagi, pneumopati (herunder, men ikke begrænset til, dyspnø, respirationssvigt, respirationsophør) og/eller hos patienter med signifikant asteni, efter behandling med botulinumtoksin A eller B.

Patienter bør rådes til at søge omgående lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær.

Alluzience bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvor der er risiko for eller klinisk evidens af mærkbar defekt neuromuskulær transmission. Sådanne patienter kan have en øget sensitivitet over for lægemidler såsom botulinumtoksin, hvilket kan resultere i markant muskelsvaghed.

Det er essentielt at studere patientens ansigtsanatomi inden administration af Alluzience. Ansigtsasymmetri, ptose, markant dermatochalasis, ardannelse og enhver ændring i denne anatomi, som resultat af tidligere kirurgiske indgreb, bør tages i betragtning.

Tørre øjne er blevet rapporteret ved brug af Alluzience i periokulære områder (se pkt. 4.8). Opmærksomhed på denne bivirkning er vigtig, da tørre øjne kan disponere for hornhindelidelser. Beskyttende dråber, salve, lukning af øjet med klap eller andre midler kan være nødvendige for at forhindre hornhindelidelser.

Den anbefalede dosis og hyppighed af administration af Alluzience må ikke overskrides.

Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed.

Der bør udvises forsigtighed, hvis Alluzience anvendes, når der er inflammation i de foreslåede injektionssteder, eller hvis den(de) pågældende muskel(-ler) viser markant svaghed eller atrofi. Der er rapporteret om tilfælde af muskelatrofi efter brug af botulinumtoksin (se pkt. 4.8).

Som med alle intramuskulære injektioner, frarådes behandling med Alluzience hos patienter, der har forlænget blødningstid.

Et hætteglas Alluzience bør kun anvendes til behandling af én patient i en enkelt behandlingssession.

Ethvert overskud af ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes som angivet i pkt. 6.6. Der skal tages særlige forholdsregler i forbindelse med inaktivering og bortskaffelsen af ubrugt opløsning (se pkt. 6.6).

Antistofdannelse

Injektioner, der gives med kortere intervaller eller ved højere doser, kan øge risikoen for dannelse af antistoffer over for botulinumtoksin. Klinisk kan dannelse af neutraliserende antistoffer reducere effekten af efterfølgende behandling.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal navn og batchnummer dokumenteres for det administrerede produkt.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas (125 enheder), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med Alluzience og aminoglykosider eller andre lægemidler, der forstyrrer neuromuskulær transmission (f.eks. curarelignende stoffer), da virkningen af botulinumtoksin kan blive forstærket.

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der forefindes kun begrænset data for anvendelsen af botulinumtoksin type A hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør Alluzience ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om Alluzience udskilles i human mælk. Alluzience bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data, som undersøger effekten af Alluzience på fertiliteten. Der er ingen tegn på direkte virkning af Alluzience på fertilitet i dyreforsøg (se afsnit 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Alluzience påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er en potentiel risiko for lokal muskelsvaghed eller synsforstyrrelser i forbindelse med anvendelsen af dette lægemiddel, som midlertidigt kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De fleste bivirkninger rapporteret med Alluzience i kliniske forsøg var af mild til moderat intensitet og reversible. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine og reaktioner på injektionsstedet. Forekomsten af bivirkninger faldt tendentielt ved gentagne behandlinger.

Bivirkninger, der skyldtes spredning af toksineffekten langt fra administrationsstedet, er meget sjældent rapporteret for botulinumtoksin (overdreven muskelsvaghed, dysfagi og aspirationspneumoni med dødeligt udfald i nogle tilfælde) (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne stammer fra pivotale placebo-kontrollerede kliniske forsøg med Alluzience og ligeledes pivotale placebo-kontrollerede studier med pulver-formuleringen af samme aktive substans og er ordnet iht. primær systemorganklassen (SOC) for hver MedDRA fortrukken term (tabel 1).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger er klassificeret som følger:

Meget almindelige (≥1/10); almindelige (≥1/100 til <1/10); ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100); sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjældne (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger set i kliniske studier

|  |  |
| --- | --- |
| Nervesystemet | Meget almindeligeHovedpineAlmindeligeFacialisparese\*Ikke almindeligeSvimmelhed\* |
| Øjne | AlmindeligeØjenlågsptose, øjenlågsødem, øjenbrynsptose, tørre øjne, øget lakrimation, astenopi\*, muskelsammentrækninger (sammentrækninger af muskler omkring øjet)\*Ikke almindeligeMuskelsammentrækninger i øjenlåget, synssvækkelse\*, sløret syn\*, diplopi\*SjældneForstyrrelse af øjenbevægelsen\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindeligeReaktioner på injektionsstedet (periorbital hæmatom, hæmatom, blå mærker, smerte, paræstesi erytem, hævelse\*, pruritus, ødem\*, udslæt\*, irritation\*, ubehag\*, svie\*), asteni\*, træthed\*, influenza-lignende sygdom\* |
| Immunsystemet | Ikke almindeligeOverfølsomhed (øjenallergi, overfølsomhed, udslæt) |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindeligeUdslæt\*, pruritus\*SjældneNældefeber\* |

\* Andre bivirkninger, som blev set i kliniske studier for pulver-formuleringen med samme aktiv substans

Erfaring efter markedsføring

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkninger | Hyppighed |
| Nervesystemet | Hypæstesi | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelatrofi | Ikke kendt |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

For høje doser botulinumtoksin kan forventes at medføre neuromuskulær svaghed med forskellige symptomer. Udstyr til respiratorisk støtte kan være nødvendigt, hvis for høje doser medfører lammelse af åndedrætsmusklerne. I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres for symptomer på markant muskelsvaghed eller muskelparalyse. Der bør om nødvendigt iværksættes symptomatisk behandling.

Symptomer på overdosering vil ikke nødvendigvis vise sig umiddelbart efter injektionen.

Det bør overvejes at hospitalsindlægge patienter, der viser symptomer på botulinumtoksin A-forgiftning (f.eks. en kombination af muskelsvaghed, ptose, diplopi, synke- og taleforstyrrelser eller lammelse af åndedrætsmusklerne).

**4.10 Udlevering**

NBS

Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i dermato-venerologi, neurologi, oftalmologi og plastikkirurgi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre muskelrelaxantia, perifert virkende. ATC-kode: M 03 AX 01.

Virkningsmekanisme

Den primære farmakodynamiske virkning af botulinumtoksin type A skyldes den kemiske denervering af den behandlede muskel, hvilket resulterer i en målbar formindskelse af det sammensatte muskelaktionspotentiale. Dette medfører en lokaliseret reduktion i muskelaktiviteten.

Botulinumtoxin type A er et muskelafslappende middel, som midlertidigt svækker musklernes aktivitet. Efter injektion virker botulinumtoksin type A ved at blokere transporten af neurotransmitteren acetylcholin på tværs af den neuromuskulære forbindelse, placeret mellem nerveenden og muskelfibrene. Virkningsmekanismen omfatter fire hovedtrin, som alle skal fungere korrekt for at der forekommer aktivitet. Handlingen resulterer i at stoppe den muskulære sammentrækning af de målrettede muskler. Effekten holder i en længere periode indtil forbindelsen har restitueret og muskelaktiviteten vender tilbage.

Kliniske virkning og sikkerhed

I alt blev 372 patienter med moderat til svære glabella-linjer behandlet i 2 pivotale forsøg, hvoraf 250 fik den anbefalede dosis på 50 Speywood-enheder og 122 placebo.

Størstedelen af patienter rapporterede om en effekt inden for 2 til 3 dage, inklusive 23 % af patienterne inden for 1 dag.

Ifølge investigators vurdering, var andelen af respondenter statistisk signifikant højere for patienter behandlet med Alluzience 1 måned efter injektion sammenlignet med placebo (det primære endepunkt) såvel som på alle andre tidspunkter fra 8 dage op til 6 måneder (tabel 2).

Tabel 2: Investigator Live Assessment ved maksimal panderynken – responsrate (%) på forskellige tidspunkter

| **Besøg efter injektion** | **Alluzience****(N=250)** | **Placebo****(N=122)** |
| --- | --- | --- |
| 8 dage | 80,0 % | 2,5 % |
| 1 måned | 87,6 % | 2,5 % |
| 2 måneder | 76,8 % | 1,7 % |
| 3 måneder | 57,6 % | 1,7 % |
| 4 måneder | 36,3 % | 1,8 % |
| 5 måneder | 17,5 % | 0,9 % |
| 6 måneder | 10,0 % | 0,9 % |

Bemærk: Responsraten defineres som at have en sværhedsgrad på moderat eller svær ved *baseline* og en sværhedsgrad på ingen eller mild ved et givent besøg.

Responsraten, det primære effekt-endepunkt på dag 29, var statistisk signifikant forskellig fra placebo (p <0,0001).

Responderrater på andre tidspunkter var nominelt forskellige fra placebo (p-værdier fra ≤0,0001 til 0,0008).

Andelen af respondenter ifølge patientens egen vurdering var højere for patienter behandlet med Alluzience sammenlignet med placebo på alle tidspunkter fra 8 dage op til 6 måneder (tabel 4).

Tabel 3: Patientens egen vurdering – responsrate (%) på forskellige tidspunkter

| **Besøg efter injektion** | **Alluzience (N=250)** | **Placebo(N=122)** |
| --- | --- | --- |
| 8 dage | 66,0 % | 4,9 % |
| 1 måned | 76,8 % | 5,7 % |
| 2 måneder | 72,4 % | 2,5 % |
| 3 måneder | 48,8 % | 3,4 % |
| 4 måneder | 32,7 % | 4,3 % |
| 5 måneder | 23,1 % | 4,3 % |
| 6 måneder | 15,1 % | 2,6 % |

Bemærk: Responsraten defineres som at have en sværhedsgrad på moderat eller svær ved *baseline* og en sværhedsgrad på ingen eller mild ved et givent besøg.

Responsraterne var nominelt forskellige fra placebo med p ≤0,0001 på alle tidspunkter.

Patienternes tilfredshedsniveau 1 måned efter injektionen viste, at 85,2 % af de patienter, der fik Alluzience, enten var tilfredse eller meget tilfredse sammenlignet med 9 % for placebopatienter.

Æstetisk og psykologisk forbedring blev observeret ved hjælp af Face-Q-skalaer. Den overordnede *facial appearance* skala (som indeholder patientvurderinger for ansigtsbalance, udseende på slutningen af dagen, ansigtsfriskhed, udhvilet udseende, udseende, når man vågner op og udseende under stærkt lys) og den psykologiske trivselsskala (som indeholder patientvurderinger, om man føler sig okay, selvaccept, komfortable med sig selv, føler sig godt, selvbehag, føler sig glad, føler sig attraktiv og føler sig selvsikker), en måned efter injektion viste patienter behandlet med Alluzience forbedring i scoren for hver af disse skalaer, sammenlignet med patienter som blev behandlet med placebo (nominel p <0,0001).

I alt modtog 595 patienter op til 5 behandlingscyklusser med Alluzience i et langvarigt, 12 måneders, åbent, fase III-studie. Effekten blev opretholdt i løbet af 12 måneders periode jævnført investigatorvurdering, patientvurdering, patienttilfredshed og FACE-Q-spørgeskemaer.

Andelen af respondenter ved maksimal panderynken, bestemt af investigator 1 måned efter injektionen, blev opretholdt over gentagne injektionscyklusser (mellem 82,2 % og 87,8 %). De tilsvarende proportioner 3 måneder efter injektionen varierede mellem 45,3 % og 56,8 % gennem de 5 behandlingscyklusser.

Patienter (i alt 595), der fik Alluzience over en periode på 12 måneder, blev testet for antistofdannelse. Ingen patienter testede positive for toksin-neutraliserende antistoffer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Alluzience forventes ikke at være til stede i det perifere blod i målbare mængder efter intramuskulær injektion ved den anbefalede dosis. Farmakokinetiske studier er derfor ikke blevet udført.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I reproduktionsstudier med rotter og kaniner blev der observeret svær maternal toksicitet associeret med implantationstab ved høje doser. Ved doser, der svarer til 60 til 100 gange den anbefalede humane dosis (50 Speywood-enheder) i hhv. kaniner og rotter, blev der ikke observeret embryoføtal toksicitet. Der blev ikke observeret teratogene virkninger hos disse arter. Hos rotter blev hannernes og hunnernes fertilitet nedsat på grund af reduceret parring sekundært til muskelparalyse ved høje doser.

I et kronisk toksicitetsstudie udført med rotter var der ingen indikation af systemisk toksicitet ved doser, der svarer til 75 gange den anbefalede humane dosis (50 Speywood-enheder), delt ligeligt mellem den højre og venstre gluteus-muskel.

Studier af akut toksicitet, kronisk toksicitet og lokal tolerance ved injektionsstedet viste ingen usædvanlige lokale eller systemiske virkninger ved klinisk relevante dosisniveauer.

Miljørisikovurdering

Det er usandsynligt at Alluzience udgør en risiko for miljøet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

L-histidin

Saccharose

Natriumchlorid

Polysorbat 80

Saltsyre til pH-justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

12 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når hætteglasset er taget ud af køleskabet, anbefales det at lade hætteglasset opnå stuetemperatur.

Alluzience kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på 12 timer, når det er uåbnet og beskyttet mod lys. Alluzience skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 12 timer fra det er taget ud af køleskabet.

Efter åbning af hætteglasset skal lægemidlet anvendes straks.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Emballagetype

Type I glas med en butyl gummiprop og aluminiumsforsegling med et polypropylen *flip-off* låg.

Indhold i hætteglasset

Hvert hætteglas indeholder 125 Speywood-enheder af *Clostridium botulinum* type A toksin-hæmagglutinin-kompleks for hver 0,625 ml opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

Pakningsstørrelse

Enkelt pakningsstørrelse:

Pakning med 1 eller 2 hætteglas Alluzience 200 Speywood-enheder/ml til injektion.

Multipakning:

En multipakning indeholdende 6 enkeltpakninger, som hver indeholder 2 hætteglas Alluzience 200 Speywood-enheder/ml til injektion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Umiddelbart efter brug og inden bortskaffelse skal ikke anvendt Alluzience, som kan være tilstede i hætteglasset eller i sprøjten, inaktiveres med fortyndet hypokloritopløsning (1 % tilgængelig klorin). Spildt Alluzience skal tørres op med en absorberende klud som er gennemblødt i en fortyndet hypochloritopløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

ANBEFALINGER I TILFÆLDE AF UHELD UNDER HÅNDTERING AF BOTULINUMTOKSIN

* Alt spildt produkt skal tørres op med et tørt absorberende materiale.
* De kontaminerede overflader skal rengøres med et absorberende materiale imprægneret med natriumhypokloritopløsning (blegemiddel) og derefter aftørres.
* Hvis et hætteglas går i stykker, skal man følge ovenstående anvisninger ved omhyggeligt at opsamle glasstykkerne og derefter tørre produktet op. Man skal undgå at skære sig i huden.
* Hvis produktet kommer i kontakt med huden, skal det pågældende område vaskes med natriumhypokloritopløsning (blegemiddel) og derefter skylles med rigelige mængder vand.
* Hvis produktet kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene skylles grundigt med rigelige mængder vand eller med en oftalmisk øjenskylleopløsning.
* Hvis produktet kommer i kontakt med et sår, en rift eller ødelagt hud, skal der skylles grundigt med rigelige mængder vand, og der skal iværksættes passende lægelig behandling alt efter størrelsen af den injicerede dosis.

Disse anvisninger vedrørende brug, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankrig

**Repræsentant**

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 Uppsala

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63668

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. november 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. maj 2023