

 21. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Desmopressin "Sandoz", sublinguale resoribletter**

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

32991

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Desmopressin "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Desmopressin "Sandoz" 60 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hver sublingual resoriblet indeholder 67 mikrogram desmopressinacetat svarende til 60 mikrogram desmopressin.

*Desmopressin "Sandoz" 120 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hver sublingual resoriblet indeholder 133 mikrogram desmopressinacetat svarende til 120 mikrogram desmopressin.

*Desmopressin "Sandoz" 240 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hver sublingual resoriblet indeholder 267 mikrogram desmopressinacetat svarende til 240 mikrogram desmopressin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*Desmopressin "Sandoz" 60 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hver sublingual resoriblet indeholder 65,23 mg lactose (som monohydrat).

*Desmopressin "Sandoz" 120 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hver sublingual resoriblet indeholder 65,18 mg lactose (som monohydrat).

*Desmopressin "Sandoz" 240 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hver sublingual resoriblet indeholder 65,08 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

*Desmopressin "Sandoz" 60 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hvid eller næsten hvid, rund tablet, afrundet på over- og undersiden, præget med ”I” på den ene side og glat på den anden side, med en længde på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

*Desmopressin "Sandoz" 120 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hvid eller næsten hvid, ottekantet tablet, afrundet på over- og undersiden, præget med ”II” på den ene side og glat på den anden side, med en længde på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

*Desmopressin "Sandoz" 240 mikrogram sublinguale resoribletter*

Hvid eller næsten hvid, firkantet tablet, afrundet på over- og undersiden, præget med ”III” på den ene side og glat på den anden side, med en længde på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Desmopressin "Sandoz" er indiceret til:

* behandling af central diabetes insipidus
* behandling af primær enuresis nocturna hos patienter fra 5 år med normal evne til at koncentrere urinen
* symptomatisk behandling af nocturi forårsaget af natlig polyuri hos voksne

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Generelt*

Såfremt der optræder tegn eller symptomer på væskeretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma), bør behandlingen afbrydes, indtil patienten er kommet sig helt. Når behandlingen påbegyndes igen, skal begrænset væskeindtag overholdes og serumnatriumniveauer skal måles (se pkt. 4.4). I alle tilfælde bør der udføres gradvis dosisjustering med en tilstrækkelig periode mellem hvert dosisniveau.

Hvis den ønskede kliniske effekt ikke er opnået efter 4 ugers dosistitrering, bør behandlingen seponeres.

*Diabetes insipidus*

Startdosis hos voksne og børn er 60 mikrogram tre gange daglig. Derefter bør dosis justeres i henhold til patientens respons. Klinisk erfaring har vist, at den daglige dosis kan variere mellem 120 mikrogram og 720 mikrogram. Vedligeholdelsesdosis for størstedelen af patienterne er 60-120 mikrogram tre gange daglig.

*Primær enuresis nocturna*

Anbefalet startdosis er 120 mikrogram ved sengetid. Dosen kan øges op til 240 mikrogram, hvis den lavere dosis ikke er tilstrækkelig effektiv. Væskeindtag bør begrænses til et minimum og monitoreres. Behandlingsperioden med desmopressin er altid 3 måneder. En behandlingsfri periode på mindst en uge bør indskydes hver 3. måned for at revurdere behovet for fortsat behandling.

*Nocturi*

Før diagnosen natlig polyuri stilles, bør vandladningsfrekvens og volumen af urinproduktionen måles i mindst 48 timer. Hvis den natlige urinproduktion overstiger blærens kapacitet eller overstiger 1/3 af urinproduktionen på 24 timer, er der tale om natlig polyuri.

Den anbefalede startdosis er 60 mikrogram ved sengetid. Hvis effekten er utilstrækkelig, kan dosis efter en uge øges til 120 mikrogram og efterfølgende til 240 mikrogram.

*Ældre*

På grund af øget risiko for hyponatriæmi, skal Desmopressin "Sandoz" anvendes med ekstrem forsigtighed hos ældre patienter. Hvis det besluttes at behandle med desmopressin, bør serumnatrium måles inden behandlingen påbegyndes. I tilfælde af hyponatriæmi bør behandling med Desmopressin "Sandoz" ikke påbegyndes (se også pkt 4.3). Behandling kan påbegyndes ved normal koncentration af serumnatrium og serumnatrium bør monitoreres tre dage efter påbegyndelse af behandling og ved hver dosisøgning. Det bør også monitoreres på andre tidspunkter under behandlingen, hvis lægen vurderer det nødvendigt.

Administration

Dette lægemiddel placeres sublingualt, hvor det opløses uden væske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Habituel eller psykogen polydipsi (der resulterer i en urinproduktion på mere end 40 ml/kg/døgn).
* Hjerteinsufficiens eller andre tilstande, der kræver behandling med diuretika.
* Moderat eller alvorligt nyresvigt (kreatininclearance < 50 ml/min)
* Kendt hyponatriæmi
* SIADH - en lidelse, der involverer uhensigtsmæssig høj ADH-produktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Særlige advarsler*

Ved behandling af enuresis nocturna og nocturi skal væskeindtaget være så begrænset som muligt fra 1 time før administration ved sengetid og indtil næste morgen - og i hvert fald i mindst 8 timer efter administration. Behandling uden samtidig væskerestriktion kan resultere i væskeretention og/eller hyponatriæmi med eller uden samtidige advarselstegn eller symptomer (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald og koma). Cerebralt ødem er sjældent blevet rapporteret hos børn og unge behandlet med desmopressinacetat for enuresis nocturna.

Alle patienter eller, hvis det er relevant, deres forældre eller værger bør instrueres nøje i at overholde væskerestriktioner.

Væskeretention kan let monitoreres ved at veje patienten eller ved at bestemme plasmanatrium eller plasma osmolaliteten.

*Forsigtighedsregler vedrørende brugen*

Alvorlig dysfunktion af blære og blære obstruktion bør tages i betragtning, før behandlingen påbegyndes. Hos patienter med tranginkontinens, organiske årsager til øget vandladningshyppighed eller nocturi (f.eks. benign prostata hyperplasi (BPH), urinvejsinfektion, blæresten/tumorer, funktionsforstyrrelse af blæremuskel), polydipsi og utilstrækkeligt kontrolleret diabetes mellitus, skal den specifikke årsag til problemerne overvejes i forhold til at behandle disse først eller udlukke disse.

Ældre patienter og patienter med lave serumnatriumkoncentrationer har en forhøjet risiko for at udvikle hyponatriæmi. Ved sygdomme kendetegnet ved væske- eller elektrolytforstyrrelser skal behandling med desmopressin seponeres (dvs. i tilfælde med systemiske infektioner, feber eller gastroenteritis).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter der har risiko for øget intrakranielt tryk.

Desmopressin skal administreres med forsigtighed og dosis skal nedsættes, hvis nødvendigt, hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller patienter med astma, cystisk fibrose, epilepsi, migræne eller tilstande kendetegnet ved forstyrrelser i væske- og/eller elektrolytbalance.

Der bør tages forholdsregler for at undgå hyponatriæmi, såsom væskerestriktion og hyppigere måling af serumnatrium, når desmopressin anvendes samtidig med lægemidler, der kan forårsage SIADH, f.eks. tricykliske antidepressiva, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), chlorpromazin, carbamazepin, antidiabetika tilhørende sulfonylurinstofferne eller når de anvendes samtidig med NSAID'er.

Desmopressin "Sandoz" indeholder lactose og natrium

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

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

Lægemidler som vides at inducere SIADH, f.eks. tricykliske antidepressiva, selektive serotoningenoptagshæmmere, chlorpromazin og carbamazepin, samt visse former for antidiabetika i sulfonyluringruppen, kan give en additiv antidiuretisk effekt og derved øge risikoen for væskeretention/hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

NSAID’er kan medføre væskeretention/hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med loperamid kan føre til en tredobling af plasmakoncentrationen af desmopressin, hvilket kan føre til en øget risiko for væskeretention/hyponatriæmi. Andre lægemidler, der forsinker tarmpassagen, kan have samme effekt. Dette er dog ikke undersøgt.

Det er usandsynligt, at desmopressinacetat vil interagere med lægemidler, som påvirker levermetabolismen, da *in vitro* studier med humane mikrosomer ikke tyder på signifikant metabolisme i leveren. Dog er der ikke udført *in vivo* interaktionsstudier.

Samtidig behandling med dimeticon kan medføre en nedsat absorption af desmopressin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra begrænset antal (n=53) gravide kvinder med diabetes insipidus samt fra begrænset antal (n=54) eksponerede gravide kvinder med von Willebrands sygdom, viser ingen bivirkninger fra desmopressin på graviditeten eller fostrets/det nyfødte barns helbred. Til dato er ingen yderligere relevante epidemiologiske data tilgængelige. Studier udført på dyr viser ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, fosterdannelse og –udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af desmopressinacetat til gravide kvinder. Det anbefales at overvåge blodtrykket under graviditet på grund af en mulig øget risiko for præeklampsi.

Amning

Resultater fra analyser udført på mælk fra ammende mødre behandlet med høj dosis desmopressin (300 mikrogram intranasalt) viser, at mængden af desmopressin, der kan overføres til barnet, er væsentligt mindre end den mængde, der skal til for at påvirke diuresen.

Desmopressin kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der er ikke udført nogen fertilitetsundersøgelser.

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

Ikke mærkning.

Desmopressin "Sandoz" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Voksne*

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser med oral desmopressin hos voksne til behandling af nocturi (n=1557) kombineret med erfaring efter markedsføring for alle indikationer hos voksne (diabetes insipidus inkluderet) er vist i tabel 1. Bivirkninger der er rapporteret efter markedsføring findes i kolonnen ”ikke kendt”.

**Tabel 1: Liste over bivirkninger hos voksne**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasser** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt****(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  | Anafylaktiskreaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hypo-natriæmi\* |  |  | Dehydrering\*\*,Hypernatriæmi\*\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Søvnløshed | Konfusion\* |  |
| **Nervesystemet** | Hoved-pine\* | Svimmelhed\* | Somnolens,Paræsthesi |  | Kramper\*,Asteni\*\*,Koma\* |
| **Øjne** |  |  | Syns-forstyrrelser |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo\* |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension | Ortostatisk hypotension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme\*Mave-smerter\*,Diarré,Forstoppelse,Opkastninger\* | Dyspepsi,Flatulens, Oppustethed |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Svede-tendens, Kløe,Udslæt, Nældefeber | Allergiskdermatitis |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Muskel-spasmer, Myalgi |  |  |
| **Nyrer og urinveje**  |  | Pollakisuri | Akut vandladnings-behov,Vandladnings-problemer |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedets** |  | Ødem,Træthed | Utilpashed\*,Brystsmerter,Influenza-lignende symptomer |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  | Vægt-øgning\*,Stigning i lever-enzymer,Hypokaliæmi |  |  |

\*Hyponatriæmi kan forårsage hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastninger, vægtøgning, svimmelhed, konfusion, utilpashed, glemsomhed, vertigo, fald og i alvorlige tilfælde kramper og koma. Se også pkt. 4.4.

\*\*Kun set i diabetes insipidus indikationen.

*Pædiatrisk population*

Baseret på forekomsten af bivirkninger i kliniske undersøgelser med oral desmopressin til behandling af enuresis nocturna hos børn og unge (n=1923). Bivirkninger der er rapporteret efter markedsføring findes i kolonnen "ikke kendt".

**Tabel 2: Liste over bivirkninger hos pædiatrisk population**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasser** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt****(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  | Anafylaktiskreaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  |  | Hyponatriæmi\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Affektlabilitet,Aggressivitet | Angstsymp­tomer,Mareridt\*\*,Humør-svingninger\*\* | Abnormal adfærd,Emotionelle forstyrrelser,Depression,Hallucinationer,Søvnløshed |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine\* |  | Somnolens | Koncentrations-forstyrrelser,Psykomotoriskhyperaktivitet,Kramper\* |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Hypertension |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  |  | Næseblod |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  | Mavesmerter\*,Kvalme\*,Opkastninger\*,Diarré |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  |  | Allergiskdermatitis,Svedetendens,Udslæt,Nældefeber |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedets** |  |  | Perifært ødem,Træthed | Irritation |  |

\*Hyponatriæmi kan forårsage hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastninger, vægtøgning, svimmelhed, konfusion, utilpashed, glemsomhed, vertigo, fald og i alvorlige tilfælde kramper og koma. Se også pkt. 4.4.

\*\*Rapporteret efter markedsføring hovedsageligt hos børn (under 12 år).

*Andre patientgrupper*

Ældre patienter og patienter med serumnatrium i den lave ende af normalområdet kan have en øget risiko for at udvikle hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

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

**4.9 Overdosering**

Overdosering af desmopressin fører til en forlænget virkning og øger risikoen for væskeretention og hyponatriæmi. Symptomer på alvorlig væskeretention inkluderer krampeanfald og bevidstløshed.

*Behandling*

Behandling af hyponatriæmi bør individualiseres, men følgende generelle retningslinier kan gives:

* Hyponatriæmi behandles ved at seponere desmopressinbehandlingen, begrænse væskeindtaget, samt symptomatisk behandling, såfremt dette er nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vasopressin og analoger. ATC-kode: H01BA02

Desmopressinacetat er en syntetisk analog til det naturlige antidiuretiske hormon argininvasopressin. Desmopressinacetat adskiller sig fra det naturlige hormon ved to kemiske forskelle: deaminering af 1-cystein og en substitution af 8-L-arginin med 8-D-arginin. Denne ændring forlænger den antidiuretiske effekt betydeligt og eliminerer næsten pressorvirkningen ved terapeutiske doser. Desmopressinacetat er et potent middel med en EC50 værdi på 1,6 pg/ml for den antidiuretiske effekt. Virkningen forventes at vare i 6-14 timer eller mere efter oral administration.

Kliniske forsøg med desmopressin-tabletter mod nocturi viste følgende:

* 39 % af patienterne oplevede en reduktion af natlig vandladning på mindst 50 %. Den tilsvarende reduktion for patienterne i placebogruppen var 5 % (p<0,0001)
* det gennemsnitlige antal natlige vandladninger faldt med 44 % i desmopressingruppen sammenlignet med 15 % i placebogruppen (p<0,0001)
* den gennemsnitlige varighed på den første uforstyrrede søvn steg med 64 % i desmopressingruppen sammenlignet med 20 % i placebogruppen (p<0,0001)
* den gennemsnitlige varighed af den første uforstyrrede søvn blev forlænget med 2 timer i desmopressingruppen, sammenlignet med 31 minutter i placebogruppen (p<0,0001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den gennemsnitlige biotilgængelighed af desmopressin efter sublingual adminitration af frysetørrede tabletter med doser på 200 mikrog, 400 mikrog og 800 mikrog er 0,25 % med et 95 % konfidensinterval på 0,21 – 0,31 %. Cmax var 14, 30 og 65 pg/mL efter administration af henholdsvis 200 mikrog, 400 mikrog og 800 mikrog. Tmax blev observeret til 0,5 – 2,0 timer efter administration. Indtagelse af mad samtidig med frysetørrede tabletter med desmopressin er ikke undersøgt, men indtagelse af mad samtidig med tabletter med desmopressin reducerer hastigheden og graden af absorption med ca. 40 %.

Fordeling

Desmopressins fordeling beskrives bedst med en to-kompartment model, hvor fordelingsvolumen under elimineringsfasen er 0,56 l/kg.

Biotransformation

*In vivo*-metabolismen for desmopressin er ikke undersøgt. *In vitro*-metabolismestudier med desmopressin i humane levermikrosomer har vist, at der ikke metaboliseres nogen signifikant mængde i leveren via cytokrom P450-systemet. Det er derfor usandsynligt, at desmopressin metaboliseres *in vivo* via cytokrom P450-systemet i leveren hos mennesker. Desmopressins effekt på andre lægemidlers farmakokinetik er sandsynligvis minimal, da desmopressin ikke har hæmmende virkning på det lægemiddelmetaboliserende cytokrom P450-system.

Elimination

Desmopressins total clearance er kalkuleret til 7,6 l/time. Desmopressins estimerede terminale halveringstid er 2,8 timer. Hos raske frivillige forsøgspersoner er udskilles 52 % (44-60 %) desmopressin i uændret form.

Linearitet/non-linearitet

Der er ingen tegn på ikke-linearitet blandt de farmakokinetiske parametre for desmopressins.

Specielle patientgrupper:

Nedsat nyrefunktion

Afhængigt af hvor meget nyrefunktionen er nedsat, øges AUC og halveringstid med øget sværhedsgrad af nedsat nyrefunktion. Desmopressin er kontraindiceret hos patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 50 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen undersøgelser foretaget af dette.

Pædiatrisk population

Populationsfarmakokinetikken af tabletter med desmopressin blev undersøgt hos børn med enuresis nocturna (PNE). Clearance (Cl/F) var ca. 30 % lavere sammenlignet med voksne, men på grund af den høje variabilitet var denne forskel ikke signifikant.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Carcinogenicitet studier er ikke foretaget med desmopressin, da dets egenskaber ligger meget tæt på naturligt forekommende peptidhormon.

*In vitro*-analyse af humane kimbladsmodeller viste ingen overførsel af desmopressin via placenta, når det blev administreret i terapeutiske koncentrationer i overensstemmelse med anbefalede doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Citronsyre (E330)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

For blisterpakninger:

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

For HDPE-beholder:

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA-Al-PVC-PE/Al-blistre med integreret tørremiddellag. HDPE-beholdere med PP-låg med integreret tørremiddel.

Pakningsstørrelser

60 mikrogram:

Blisterpakninger: 10, 30 og 100 sublinguale resoribletter

HDPE-beholdere: 10, 30 og 100 sublinguale resoribletter

120 mikrogram og 240 mikrogram:

Blisterpakninger: 30 og 100 sublinguale resoribletter

HDPE-beholdere: 30 og 100 sublinguale resoribletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60 mikrogram: 67757

120 mikrogram: 67758

240 mikrogram: 67759

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-