

25. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydrocortison "Activase", tabletter 20 mg**

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

31419

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydrocortison "Activase"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 20 mg hydrocortison.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 181,6 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, ovale tabletter med en længde på ca. 10,8 mm og en bredde på 7,0 mm, præget "HC20" på den ene side og en delekærv midt på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsterapi af binyrebarkinsufficiens hos voksne, børn og unge < 18 år.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doseringen skal individualiseres efter den enkelte patients respons. Den lavest mulige dosis bør anvendes.

For at simulere den normale døgnrytme af cortisolsekretion bør den første dosis om morgenen være højere end de andre doser.

Patienterne bør observeres nøje for tegn, der kan kræve dosisjustering, herunder ændringer i klinisk status som følge af remissioner eller forværringer af sygdommen, individuel lægemiddelrespons og effekten af stress (f.eks. kirurgi, infektion, traume). Under stress kan det være nødvendigt at øge doseringen midlertidigt.

Hvis behandlingen skal stoppes efter mere end nogle få dages behandling, skal den seponeres gradvist for at undgå hypoadrenalisme (se pkt. 4.4).

Voksne

En dosis på 15-30 mg om dagen, typisk i to til tre daglige doser, anbefales normalt. Hos patienter med en vis resterende endogen cortisolproduktion kan en lavere dosis være tilstrækkelig.

*Præoperativt under alvorlige traumer eller sygdom hos patienter med kendt binyrebarkinsufficiens eller tvivlsom binyrereserve*

Præoperativt skal anæstesilæger informeres, hvis patienten tager kortikosteroider eller tidligere har taget kortikosteroider.

I mindre alvorlige situationer, hvor parenteral administration af hydrocortison ikke er påkrævet, f.eks. infektioner af lav grad, moderat feber af enhver ætiologi og stressende situationer såsom mindre kirurgiske indgreb, bør der være stor bevidsthed om risikoen for at udvikle akut binyrebarkinsufficiens, og den normale orale daglige erstatningsdosis bør øges midlertidigt; den totale daglige dosis af hydrocortison bør øges ved at fordoble eller tredoble den sædvanlige dosis. Når den samtidige sygdomsepisode er overstået, kan patienterne vende tilbage til den normale erstatningsdosis af hydrocortison.

I alvorlige situationer er en stigning i dosis straks påkrævet, og oral administration af hydrocortison skal erstattes med parenteral behandling. Parenteral administration af hydrocortison er påkrævet under forbigående sygdomsepisoder såsom alvorlige infektioner, især gastroenteritis forbundet med opkastning og/eller diarré, høj feber af enhver ætiologi eller omfattende fysisk stress, såsom for eksempel alvorlige ulykker og operation under fuld anæstesi. Hvis parenteral hydrocortison er påkrævet, skal patienten behandles på en facilitet med genoplivningsfaciliteter i tilfælde af udvikling af binyrebarkinsufficiens.

Specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Anbefalede erstatningsdoser af hydrocortison er 8-10 mg/m2/dag for patienter med binyrebarkinsufficiens alene og 10-15 mg/m2/dag hos patienter med medfødt binyrehyperplasi, typisk i tre eller fire opdelte doser.

Hos patienter med en vis resterende endogen cortisolproduktion kan en lavere dosis være tilstrækkelig.

Passende formuleringsstyrke bør vælges ud fra den ordinerede dosis, og passende formulering bør vælges ud fra barnets evne til at synke og tilgængeligheden af formuleringer. For patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletter, er andre lægemiddelformer tilgængelige og kan være mere passende.

*Ældre (≥ 65 år)*

Behandling af ældre patienter, især hvis langvarig, bør planlægges for at tage hensyn til de mere alvorlige konsekvenser af de almindelige bivirkninger af kortikosteroider i alderdommen, især osteoporose, diabetes, hypertension, modtagelighed for infektion og udtynding af huden. I tilfælde af aldersrelateret lav legemsvægt anbefales det at monitorere det kliniske respons, da dosisjustering kan være nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion anbefales monitorering af det kliniske respons, og dosisjustering kan være nødvendig, se pkt. 5.2.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering ved let til moderat nedsat leverfunktion. I tilfælde af svært nedsat leverfunktion falder den funktionelle levermasse og dermed metaboliseringskapaciteten for hydrocortison. Derfor anbefales monitorering af det kliniske respons, og dosisjustering kan være nødvendig, se pkt. 5.2.

**Administration**

Til oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Binyrebarkkrise

Akut binyrebarkinsufficiens kan udvikles hos patienter med kendt binyrebarkinsufficiens, som får utilstrækkelige daglige doser, eller i situationer med øget cortisolbehov. Patienterne bør derfor informeres om tegn og symptomer på akut binyrebarkinsufficiens og binyrebarkkrise samt om behovet for omgående lægehjælp. Pludselig seponering af behandling med hydrocortison risikerer at udløse en binyrebarkkrise og død.

Når en patient kaster op eller er akut utilpas, skal parenteral hydrocortison påbegyndes straks. Patienten og en eller flere ansvarlige familiemedlemmer eller husstandsmedlemmer bør trænes i at administrere dette i en nødsituation.

Under binyrebarkkrise bør parenteral, helst intravenøs administration af hydrocortison i høje doser sammen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning administreres i henhold til gældende behandlingsretningslinjer.

Lægemiddelinduceret sekundær adrenokortikal insufficiens kan skyldes for hurtig seponering af kortikosteroider og kan minimeres ved gradvis dosisreduktion. Denne type relativ insufficiens kan vare i måneder efter seponering af behandlingen; i enhver stresssituation, der opstår i denne periode, bør kortikosteroidbehandling derfor genindføres. Hvis patienten modtager steroider allerede, kan det være nødvendigt at øge dosen.

Efter langvarig behandling kan seponering af kortikosteroider resultere i symptomer, herunder feber, myalgi, artralgi og utilpashed. Dette kan forekomme hos patienter, selv uden tegn på binyrebarkinsufficiens.

Infektioner og immunisering

Substitutionsterapi med kortikosteroider til personer med binyrebarkinsufficiens forårsager ikke immunsuppression, og derfor er administration af levende vacciner ikke kontraindiceret.

Infektion bør ikke være mere sandsynlig ved en erstatningsdosis af hydrocortison, men alle infektioner bør behandles alvorligt, og stressdosering af steroid bør påbegyndes tidligt (se pkt. 4.2). Patienter med binyrebarkinsufficiens er i risiko for livstruende binyrebarkkrise under infektion, så den kliniske mistanke om infektion bør være høj, og specialistrådgivning bør søges tidligt.

Bivirkninger af kortikosteroidsubstitutionsterapi

De fleste bivirkninger af kortikosteroider er dosis- og eksponeringsvarighedsrelaterede. Bivirkninger er derfor mindre sandsynlige, når kortikosteroider bruges som substitutionsterapi. Hos alle patienter, der lider af bivirkninger, bør under- og/eller overdosering overvejes, og ordinerende læger opfordres til at undersøge årsagen til bivirkningerne og øge eller nedsætte dosis.

Høje (suprafysiologiske) doser af hydrocortison kan forårsage forhøjelse af blodtryk, salt- og væskeophobning og øget udskillelse af kalium. Langvarig behandling med højere end fysiologiske hydrocortisondoser kan føre til kliniske træk, der ligner Cushings syndrom med øget fedme, abdominal fedme, hypertension og diabetes og dermed resultere i en øget risiko for kardiovaskulær sygelighed og dødelighed.

Patienter bør advares om tegn på diabetes og behovet for at søge læge, hvis de opstår. Alle glucocortikoider øger calciumudskillelsen og reducerer knoglemodelleringshastigheden. Langvarig glucocortikoidsubstitutionsterapi kan derfor reducere knoglemineraltætheden (se pkt. 4.8). Den laveste passende dosis steroid i henhold til den enkelte patients respons bør anvendes.

Patienter/og/eller plejere bør advares om, at potentielt alvorlige psykiatriske bivirkninger; eufori, mani, psykose med hallucinationer og delirium er set hos voksne patienter ved erstatningsdoser af hydrocortison (se pkt. 4.8). Symptomer opstår typisk inden for få dage eller uger efter behandlingens start. Risiciene kan være højere ved høje doser/systemisk eksponering (se også pkt. 4.5), selvom dosisniveauerne ikke gør det muligt at forudsige reaktionernes indtræden, type, sværhedsgrad eller varighed. De fleste reaktioner aftager efter enten dosisreduktion eller seponering, selvom specifik behandling kan være nødvendig. Patienter/plejere bør opfordres til at søge læge, hvis der opstår bekymrende psykiske symptomer, især hvis der er mistanke om nedtrykthed eller selvmordstanker. Patienter/omsorgspersoner bør også være opmærksomme på mulige psykiatriske forstyrrelser, der kan opstå enten under eller umiddelbart efter dosisnedtrapning/seponering af systemiske steroider, selv om sådanne reaktioner sjældent er blevet rapporteret.

Kortikosteroider kan forårsage væksthæmning i barndommen og ungdommen; dette kan være irreversibelt. Behandlingen bør begrænses til den minimumsdosis, der kræves for at opnå det ønskede kliniske respons, og når dosisreduktion er mulig, bør reduktionen ske gradvist. Overdreven vægtøgning med nedsat højdehastighed eller andre symptomer eller tegn på Cushings syndrom indikerer overdreven glukokortikoidudskiftning. Børn kræver hyppig vurdering for at vurdere vækst, blodtryk og generel trivsel.

Der er forekommet sjældne tilfælde af anafylaktoide reaktioner hos patienter, der får kortikosteroider, især når en patient tidligere har haft allergi over for lægemidler (se pkt. 4.8).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved systemisk og topisk kortikosteroidbrug. Hvis en patient har symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør patienten overvejes henvist til en øjenlæge for vurdering af mulige årsager, som kan omfatte grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), som er blevet rapporteret efter brug af systemiske og topiske kortikosteroider.

Skjoldbruskkirtlens funktion

Patienter med binyrebarkinsufficiens bør monitoreres for skjoldbruskkirteldysfunktion, da både hypothyreose og hyperthyreose kan påvirke eksponeringen af administreret hydrocortison markant.

Mineralkortikoid udskiftning

Behandling af primær binyrebarkinsufficiens berettiger ofte tilsætning af et mineralkortikoid.

Hjælpestoffer

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

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

Farmakokinetiske interaktioner

Hydrocortison metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4, kan derfor føre til uønskede ændringer i serumkoncentrationerne af hydrocortison med risiko for bivirkninger, især binyrebarkkrise. Behovet for dosisjustering ved anvendelse af sådanne lægemidler kan forudses, og patienterne bør monitoreres nøje.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, og som kræver en potentiel stigning i hydrocortisondosering, omfatter, men er ikke begrænset til:

* Antikonvulsive midler: phenytoin, carbamazepin og oxcarbazepin
* Antibiotika: rifampicin og rifabutin
* Barbiturater, herunder phenobarbital og primidon
* Antiretrovirale lægemidler: efavirenz og nevirapin
* Naturlægemidler såsom perikon

Lægemidler/stoffer, der hæmmer CYP3A4, og som kræver et potentielt fald i hydrocortisondosering, omfatter, men er ikke begrænset til:

* Anti-svampemidler: itraconazol, posaconazol, voriconazol
* Antibiotika: erythromycin og clarithromycin
* Antiretrovirale lægemidler: ritonavir
* Grapefrugtsaft
* Lakrids

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistatholdige produkter, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroidbivirkninger, i hvilket tilfælde patienterne bør monitoreres for systemiske kortikosteroidvirkninger.

Farmakodynamiske interaktioner

Protrombintiden bør kontrolleres hyppigt hos patienter, der får kortikosteroider og coumarin-antikoagulantia på samme tid på grund af rapporter om, at kortikosteroider har ændret responset på disse antikoagulantia. Undersøgelser har vist, at den sædvanlige effekt produceret ved tilsætning af kortikosteroider er potensering af antikoagulationsresponset på koumariner.

Når kortikosteroider administreres samtidig med kaliumnedbrydende diuretika, skal patienterne observeres nøje for udvikling af hypokaliæmi.

Desuden kan kortikosteroider påvirke nitrobluetetrazoliumtesten for bakteriel infektion og producere falske negative resultater.

Acetylsalicylsyre bør anvendes med forsigtighed sammen med kortikosteroider ved hypoprotrombinæmi. Der er en øget risiko for mave-tarmblødning og sårdannelse, når kortikosteroider gives med acetylsalicylsyre og NSAID'er, selvom topiske NSAID'er generelt ikke interagerer med kortikosteroider. Den renale clearance af salicylater øges af kortikosteroider, og steroidseponering kan resultere i salicylatforgiftning.

Den ønskede virkning af hypoglykæmiske lægemidler, herunder insulin, antagoniseres af kortikosteroider.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hydrocortison "Activase" kan bruges under graviditet. Der er intet, der tyder på, at hydrocortisonsubstitutionsterapi hos gravide kvinder med binyrebarkinsufficiens er forbundet med bivirkninger hos moderen og/eller fosteret. Ubehandlet binyrebarkinsufficiens under graviditeten er forbundet med dårlig behandling hos både mor og foster, og derfor er det vigtigt at fortsætte behandlingen under graviditeten.

Dosis af hydrocortison bør overvåges nøje under graviditet hos kvinder med binyrebarkinsufficiens. Dosering i henhold til individuelt klinisk respons anbefales.

Hydrocortison krydser moderkagen. Hydrocortison metaboliseres fortrinsvis af placenta 11βHSD2 til inaktivt kortison, hvilket reducerer fostereksponeringen.

Dyrestudier har påvist kortikosteroiders reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Hydrocortison udskilles i modermælk. Det er dog usandsynligt, at doser af hydrocortison, der anvendes til substitutionsterapi, har nogen klinisk signifikant indvirkning på barnet. Hydrocortison til erstatningsterapi kan anvendes under amning.

Fertilitet

Patienter med binyrebarkinsufficiens har vist sig at have nedsat paritet, hvilket sandsynligvis skyldes den underliggende sygdom, men der er ingen indikation af, at hydrocortison i doser til substitutionsterapi vil påvirke fertiliteten.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Hydrocortison gives som substitutionsterapi med det formål at genoprette normale kortisolniveauer. Bivirkningsprofilen ved behandling af binyrebarkinsufficiens er derfor ikke sammenlignelig med bivirkningsprofilen ved andre tilstande, der kræver meget højere doser af orale eller parenterale glukokortikoider. Bivirkningerne hos patienter med binyrebarkinsufficiens, der behandles med fysiologiske niveauer af hydrocortison, er hovedsageligt relateret til over- eller underdosering (se punkt 4.4).

Skematisk liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapporteret i den videnskabelige litteratur hos voksne patienter for andre hydrocortisonlægemidler, når de gives som binyrebarkinssubstitutionsterapi med hyppighed *ikke kendt* *(kan ikke estimeres ud fra* *forhåndenværende data)*.

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Hyppighed: Ikke kendt** |
| Psykiske forstyrrelser | Psykose med hallucinationer og delirium  Mani  Eufori |
| Mave-tarm-kanalen | Gastritis  Kvalme |
| Nyrer og urinveje | Hypokalæmisk alkalose |

Det er kendt, at anvendelse af glukokortikoider ved højere doser og til anden indikation end substitutionsterapi for binyrebarkinsufficiens kan medføre følgende bivirkninger (hyppighed *ikke kendt*):

Immunsystemet

Aktivering af en infektion (tuberkulose, svampe- og virusinfektioner, herunder herpes), overfølsomhed.

Det endokrine system

Induktion af glukoseintolerance eller diabetes mellitus.

Metabolisme og ernæring

Salt- og væskeophobning, der fører til ødem, hypertension, hypokaliæmi.

Psykiske forstyrrelser

Eufori, psykose, søvnløshed.

Øjne

Øget intraokulært tryk og grå stær.

Mave-tarm-kanalen

Dyspepsi og forværring af et allerede eksisterende sår.

Hud og subkutane væv

Cushing-lignende symptomer, strækmærker, ekkymose, acne og hirsutisme, nedsat sårheling.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Osteoporose med spontane brud og muskelsvaghed.

Pædiatrisk population

Hydrocortison har været anvendt i mere end 60 år i pædiatri med en sikkerhedsprofil, der svarer til den, der gælder hos voksne. Historiske kohorter af voksne, der fra barndommen blev behandlet for CAH, har vist sig at have reduceret knoglemineraltæthed og øget frakturrate og væksthæmning (se pkt. 4.4) - det er uklart, om disse vedrører hydrocortisonbehandling ved anvendelse af nuværende erstatningsregimer.

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**

Rapporter om akut toksicitet og/eller dødsfald efter overdosering med hydrocortison er sjældne. Der findes ingen modgift.

Behandling er sandsynligvis ikke indiceret for reaktioner på grund af kronisk forgiftning, medmindre patienten har en tilstand, der ville gøre ham/hende usædvanligt modtagelig for skadelige virkninger fra hydrocortison. I dette tilfælde bør symptomatisk behandling påbegyndes efter behov.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kortikosteroider til systemisk brug; glukokortikoider, ATC-kode: H02AB09.

Hydrocortison er et glukokortikoid. Glukokortikoider er adrenokortikale steroider, både naturligt forekommende og syntetiske, som let absorberes fra mave-tarm-kanalen.

Farmakodynamisk virkning

Hydrocortison menes at være det vigtigste kortikosteroid udskilt af binyrebarken. Naturligt forekommende glukokortikoider (hydrocortison og kortison), som også har saltbevarende egenskaber, anvendes som erstatningsterapi i adrenokortikale mangeltilstande. De bruges også til deres potente antiinflammatoriske virkninger i lidelser i mange organsystemer. Glukokortikoider forårsager dybtgående og varierede metaboliske virkninger. Derudover ændrer de kroppens immunrespons på forskellige stimuli.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption/fordeling

Hydrocortison absorberes let fra mave-tarm-kanalen, og 90 % eller mere af lægemidlet er reversibelt bundet til protein.

Bindingen redegøres for to proteinfraktioner. Den ene, kortikosteroidbindende globulin er et glycoprotein; den anden er albumin.

Biotransformation

Hydrocortison elimineres fuldstændigt ved metabolisme af 11ßHSD type 1 og type 2 enzymer og CYP3A4 i leveren og i perifert væv til hydrogenerede og nedbrudte former såsom tetrahydrocortison og tetrahydrocortisol.

Udskillelse

Metabolitterne udskilles i urinen, hovedsageligt konjugeret som glucuronider, sammen med en meget lille andel uomdannet hydrocortison. Den terminale halveringstid for hydrocortison er ca. 1,5 timer.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. En lille mængde kortisol udskilles uændret i urinen (<0,5 % af den daglige produktion), hvilket betyder, at kortisol elimineres fuldstændigt ved metabolisme. Da svært nedsat nyrefunktion kan påvirke lægemidler, der elimineres fuldstændigt via metabolisme, kan dosisjustering være nødvendig.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion, men data i litteraturen for hydrocortison understøtter, at dosisjustering ikke er nødvendig ved let til moderat nedsat leverfunktion. I tilfælde af svært nedsat leverfunktion falder den funktionelle levermasse og dermed metaboliseringskapaciteten for hydrocortison. Dette kan kræve dosisindividualisering.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for børn eller unge.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg har vist, at prænatal eksponering for meget høje doser glukokortikoider kan fremkalde misdannelser (ganespalte, skeletmisdannelser). Dyrestudier har også vist, at prænatal eksponering for høje doser glukokortikoider (men lavere end teratogene doser) kan være forbundet med øget risiko for intrauterin væksthæmning, hjerte-kar-sygdomme i voksenalderen og permanente ændringer i glukokortikoidreceptortæthed, neurotransmitteromsætning og adfærd.

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstivelse

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 5 år.

HDPE-beholder: 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium-blister, i karton

Pakningsstørrelser: 30 og 100 tabletter.

HDPE-beholder med HDPE-låg

Pakningsstørrelser: 30 og 100 tabletter.

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**

Activase Pharmaceuticals Limited

11 Boumpoulinas

1060 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

Omet Pharma AB

Tippvägen 2

SE-296 35 Åhus

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61992

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. oktober 2023