

10. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydrokortison ”Orion”, tabletter**

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

28767

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydrokortison ”Orion”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg hydrocortison.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 64,6 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvid, glat, flad tablet med delekærv, skrå kanter, Ø ca. 7 mm, mærket med "ORN35".

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Substitutionsbehandling ved medfødt adrenal hyperplasi hos børn.
* Behandling af binyrebarkinsufficiens hos voksne, børn og unge <18 år.
* Akut behandling af svær astma, lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner, serumsygdom, angioneurotisk ødem og anafylaksi hos voksne og børn.

Hydrokortison ”Orion” er indiceret til voksne og børn i alderen fra 1 måned til 18 år hvor en dosis på 10 mg og tabletformulering anses for hensigtsmæssigt.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dosis skal tilpasses i henhold til den enkelte patients respons. Den lavest mulige dosis bør anvendes.

Hos patienter, som kræver substitutionsbehandling, bør den første dosis om morgenen være højere end de andre doser for at simulere den normale døgnrytme af kortisolsekretion.

Patienterne bør observeres nøje for tegn, der kan kræve dosisjustering, herunder ændringer i klinisk status som følge af remission eller forværring af sygdommen, den enkelte patients respons på lægemidler, samt indvirkning af stress (f.eks. operation, infektion og traumer). Under stress kan det være nødvendigt at øge dosis midlertidigt.

For at undgå hypoadrenalisme og/eller et tilbagefald af den underliggende sygdom, kan det være nødvendigt at seponere lægemidlet gradvist (se pkt.4.4).

Substitutionsbehandling

*Pædiatrisk population*

Ved medfødt adrenal hyperplasi administreres 9-15 mg/m2/dag fordelt på 3 doser, tilpasset i henhold til respons.

Ved binyrebarkinsufficiens administreres 8-10 mg/m2/dag fordelt på 3 doser, tilpasset i henhold til respons. Der kan være behov for højere doser.

*Voksne*

Substitutionsdosis er sædvanligvis 15-25 mg/dag fordelt på 2-3 doser, tilpasset i henhold til respons.

Akut behandling

60-80 mg hver 4.-6 time i 24 timer, derefter reduceres dosis gradvist over flere dage.

*Ældre patienter*

Behandling af ældre patienter, især ved langtidsbehandling, bør planlægges under hensyntagen til de mere alvorlige konsekvenser af de almindelige bivirkninger ved kortikosteroider til ældre patienter, især osteoporose, diabetes, hypertension, modtagelighed for infektion og tynd hud.

Dosis i særlige situationer

*Substitutionsbehandling med hydrocortison*

Hos patienter, der er i substitutionsbehandling med hydrocortison, bør dosis af hydrocortison øges 2 til 4 ‑ gange i stressende situationer, såsom i forbindelse med skader, infektioner eller kirurgiske procedurer. Om nødvendigt skal patienten skifte til parenteral behandling.

*Nedsat leverfunktion*

Eliminationen af hydrocortison kan være langsommere i forbindelse med leversygdomme og dosisjustering kan være nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Højdosis kortikosteroidbehandling, der potentielt inducerer immundefekt, er kontraindiceret ved tuberkulose og andre systemiske akutte og kroniske bakterielle, svampe-, virale og parasitære infektioner uden passende antibiotikabehandling.

Vacciner indeholdende levende, svækkede vira eller bakterier bør ikke gives til patienter, der får højdosis kortikosteroidbehandling under en behandlingsinduceret immundefekt.

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**

Ved højere doser kan hydrocortisonbehandling øge forekomsten af mange akutte og latente sygdomskomplikationer og føre til en forværring (eller udvikling) af nogle sygdomme. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med diagnosticeret diabetes, mavesår eller sår på tolvfingertarmen, osteoporose eller glaukom; samt i forbindelse med hjertesvigt, nyligt myokardieinfarkt, hypertension, nyreinsufficiens, leversvigt, tidligere kortikosteroid-myopati, epilepsi, hypothyroidisme, inflammatoriske tarmsygdomme og diverticulitis, samt hos patienter efter nylig anastomoseoperation. Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation hos patienter, der får høje doser af kortikosteroider, kan være minimale eller fraværende.

Særlig forsigtighed er påkrævet, når systemisk farmakologisk kortikosteroidbehandling overvejes hos patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige affektive lidelser, herunder depressiv eller maniodepressiv sygdom, psykose, og tidligere steroidpsykose. Patienter/omsorgspersoner bør opfordres til at søge læge, hvis foruroligende psykiske symptomer udvikler sig, især hvis der er mistanke om nedtrykthed eller selvmordstanker. Patienter/omsorgspersoner skal også være opmærksomme på eventuelle psykiske forstyrrelser, der kan opstå enten under eller umiddelbart efter gradvis nedtrapning/seponering af systemiske steroider, selv om sådanne reaktioner er blevet rapporteret sjældent.

Kortikosteroidclearance kan være nedsat hos patienter med hypothyreoidisme og øget hos patienter med hyperthyreoidisme.

Den lavest mulige dosis af kortikosteroider bør anvendes, og når dosisreduktion er muligt, bør reduktionen være gradvis. Seponering af kortikosteroider efter længere tids behandling kan forårsage abstinenssymptomer (se pkt. 4.8).

Lægemiddelinduceret sekundær binyrebarkinsufficiens kan skyldes en for hurtig seponering afkortikosteroider og kan minimeres ved gradvis reduktion af dosis. Denne type af relativ insufficiens kan vedvare i måneder efter seponering af behandling. I enhver situation med stress i løbet af denne periode, bør kortikosteroidbehandlingen derfor reinitieres. Hvis patienten allerede er i behandling med steroider, skal dosis muligvis øges. Da mineralokortikoidsekretionen kan være nedsat, skal salt og/eller et mineralokortikoid administreres samtidig.

Kortikosteroider øger modtageligheden for infektioner og kan maskere symptomerne på en infektion.

Da skoldkopper eller mæslinger kan være særlig farlig under en immundefekt induceret af kortikosteroider, bør der udvises særlig forsigtighed med hensyn til skoldkoppe-, mæslinge- eller *herpes zoster-*infektioner. Ikke-vaccinerede patienter og patienter uden en konkret anamnese med skoldkopper/mæslinger, der får immunosuppressive kortikosteroiddoser, bør rådes til at undgå eksponering for skoldkopper/mæslinger. Ved eksponering bør disse patienter øjeblikkelig søge lægehjælp.

På grund af risikoen for latent reaktivering af sygdom, bør forsigtighed også udvises, hvis patienten har haft tuberkulose.

Kortikosteroider kan aktivere latent amøbiasis eller strongyloidiasis, eller forværre aktiv sygdom. Derfor anbefales det, at latent eller aktiv amøbiasis og strongyloidiasis udelukkes før initiering af kortikosteroidbehandling hos enhver patient med risiko for eller med symptomer, der tyder på disse tilstande.

Vacciner indeholdende levende, svækkede vira eller bakterier bør ikke gives til patienter, der får en behandling med høje doser kortikosteroid under en behandlings-induceret immundefekt. Generelt bør administration af disse vacciner undgås under kortikosteroidbehandling. Ved anvendelse af andre typer af vacciner kan vaccinebeskyttelsen være mindre effektiv end normalt, på grund af immundefekt.

Fæokromocytom krise

Der er rapporteret fæokromocytom krise, herunder fatale tilfælde, efter anvendelse af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun administreres til patienter med formodet eller konstateret fæokromocytom efter en nøje risk/benefit vurdering.

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelse kan blive rapporteret ved systemisk og topikal behandling med kortikosteroider. Hvis en patient har symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til en øjenlæge til evaluering af mulige årsager. Disse kunne f.eks. være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), som er rapporteret efter anvendelse af systemisk og topikal kortikosteroider.

Langtidsbehandling med kortikosteroider kan forårsage katarakt, glaukom med mulige skader på synsnerven, og kan øge dannelsen af sekundære okulære infektioner forårsaget af svampe eller vira. Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med okulær herpes simplex på grund af eventuel forværring af infektion og perforation af hornhinden.

Kortikosteroidbehandling kan påvirke blodkoagulationen. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af medicin, der påvirker blodkoagulationen (såsom warfarin eller ASA).

Pædiatrisk population og ældre personer

Bivirkningerne af systemisk kortikosteroidbehandling kan være stærkere hos ældre patienter og hos børn.

Farmakologisk kortikosteroidbehandling kan forårsage væksthæmning i spædbørnsalderen, barndommen og ungdommen. Behandlingen bør begrænses til den laveste effektive dosis for at minimere undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen (HPA-aksen) og væksthæmning. Vækst og udvikling hos spædbørn og børn i kortikosteroidbehandling bør overvejes nøje.

Hypertrofisk kardiomyopati er blevet rapporteret efter administration af hydrocortison til for tidligt fødte spædbørn, og der skal derfor udføres relevant diagnostisk evaluering og monitorering af hjertefunktion og -struktur.

Hjælpestoffer

Hydrokortison ”Orion” 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

Potente CYP3A4-induktorer, såsom phenytoin, rifabutin, carbamazepin, barbiturater, rifampicin, perikon, og mindre potente induktorer, såsom de antiretrovirale lægemidler efavirenz og nevirapin kan forstærke den metaboliske clearance af kortisol, mindske den terminale halveringstid og dermed reducere de cirkulerende niveauer. Dette kan nødvendiggøre dosisjustering af hydrocortison.

Potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, telithromycin, clarithromycin, ritonavir og grapefrugtjuice kan hæmme hydrocortions metabolisme og dermed øge niveauerne i blodet. Under langvarig profylaktisk behandling med ethvert antibiotika skal justering af hydrocortison dosis overvejes.

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Lægemidler med østrogen og oral kontraception kan øge plasmakoncentrationen af hydrocortison.

Kortikosteroider øger clearance af salicylat. Der skal udvises forsigtighed, hvis kortikosteroiddosis reduceres efter langvarig samtidig anvendelse.

Farmakodynamiske interaktioner

Hydrocortison kan øge blodtrykket. Der skal tages højde for dette ved samtidig administration af antihypertensiva.

Hydrocortison kan reducere, eller i nogle tilfælde øge, antikoagulanters virkning. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af warfarin og systemiske kortikosteroider.

Antidiabetikas virkning (herunder insulin) kan svækkes ved samtidig anvendelse af kortikosteroider, og en øgning af dosis kan være nødvendig.

Kortikosteroider kan forårsage muskelsvaghed hos patienter med *myasthenia gravis,* når de anvendes sammen med cholinesterasehæmmere.

Systemiske kortikosteroider øger risikoen for hypokaliæmi hos patienter i behandling med diuretika, amphotericin B, hjerteglykosider, theophyllin, eller beta2-sympatomimetika. Hvis samtidig anvendelse er nødvendig, bør patienten overvåges for tegn og symptomer på hypokaliæmi. Toksicitet af hjerteglykosider, f.eks. digoxin, øges hvis der forekommer hypokaliæmi.

Samtidig anvendelse af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'ere) eller acetylsalicylsyre med kortikosteroider øger risikoen for ulceration og gastrointestinal blødning.

Kortikosteroider kan hæmme den vækstfremmende virkning af somatropin.

Kortikosteroiders virkning kan reduceres i 3-4 dage efter behandling med mifepriston.

Samtidig anvendelse af fluoroquinoloner og kortikosteroider kan øge risikoen for seneruptur.

Kortikosteroider kan reducere vacciners virkningsgrad og øge risikoen for neurologiske komplikationer i forbindelse med vaccinationer. Vacciner med levende vira kan forårsage en infektion hos patienter, der får hydrocortison. Vacciner indeholdende levende, svækkede vira eller bakterier bør ikke gives til patienter, der er i kortikosteroidbehandling med høje doser under en behandlingsinduceret immundefekt.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Hydrocortison passerer placenta. Ud over substitutionsbehandling, bør anden systemisk kortikosteroidbehandling under graviditeten anvendes med forsigtighed. Imidlertid bør behandling ikke undgås, hvis det er strengt indiceret. Hvis moderen har fået hydrocortison i farmakologiske doser under graviditeten, skal den nyfødte overvåges for binyrebarkinsufficiens.

Kortikosteroidbehandling under graviditeten har været forbundet med føtal vækstreduktion, især ved langtidsbehandling, og med ubetydelige kontraktioner af *ductus arteriosus* i enkeltstående tilfælde. Sent i graviditeten kan hydrocortison forårsage bivirkninger hos fosteret, der svarer til dem ved langtidsbehandling i almindelighed.

I dyrestudier har kortikosteroider forårsaget cheiloschisis og palatoschisis. En stigning i palatoschisis er ikke påvist hos mennesker.

Amning

Hydrocortison udskilles i modermælk. Spædbørn af mødre, der tager høje doser af systemiske kortikosteroider i længere perioder, kan have en vis grad af binyrebarksuppression.

Fertilitet

Kortikosteroider kan forringe sædkvaliteten og forårsage amenorré.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Hydrokortison ”Orion” påvirker normalt ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hos nogle patienter kan hydrocortison forårsage muskelsvaghed, muskelatrofi, svimmelhed, tab af synsfelt, humørsvingninger eller psykisk ustabilitet. Hvis patienterne er påvirkede, bør de ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Ved substitutionsterapi i fysiologiske doser, er bivirkninger ikke sandsynlige.

Hydrocortisons bivirkninger er lignende dem for andre glukokortikoider. Lægemidlet har også en mineralokortikoid virkning. Behandlingsvarighed og anvendte doser påvirker forekomsten af bivirkninger. Der opstår regelmæssigt bivirkninger ved langtidsbehandling med høje doser.

Ved langtidsbehandling med høje doser forårsager hydrocortison binyrebarkinsufficiens; derfor kan stress såsom operation eller infektioner føre til hypotension, hypoglykæmi, og endda død, medmindre steroiddosis øges for at akkommodere for stress.

Pludselig seponering af langvarig steroidbehandling forårsager kortikosteroid-abstinenssyndrom. Symptomerne kan omfatte feber, muskel- og ledsmerter, asteni, kvalme, øget intrakranielt tryk og hypotension.

Glukokortikoider kan forårsage allergi og anafylaktiske reaktioner.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Almindelig**  **(≥ 1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelige**  **(≥ 1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥ 1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  | Leukocytose |
| **Immunsystemet** | Øget modtagelighed for infektioner, maskerede infektions­symptomer | Allergiske reaktioner |  | Angioneurotisk ødem, forværring af eksisterende infektion, aktivering af latent infektion |
| **Det endokrine system** | Undertrykkelse af endogen ACTH- og kortisolsekretion (ved langvarig brug), symptomer på Cushing's syndrom, forværring/udvik­ling af diabetes |  |  | Manglende sekundær binyrebark- og hypofyserespons (især i tider med stress, som ved traumer, operation eller sygdom), nedsat kulhydrattolerance |
| **Metabolisme og ernæring** | Hypokaliæmi, natriumretention | Øget appetit |  | Hypokaliæmisk alkalose, øget calcium udskillelse, væskeophobning, negativ kvælstofbalance pga. proteinkatabolisme |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Humørsvingninger, depression, mani, psykoser, søvnløshed |  | Affektive lidelser, adfærdsmæssige forstyrrelser, irritabilitet, angst, søvnforstyrrelser, kognitiv dysfunktion, herunder konfusion og hukommelsestab |
| **Nervesystemet** |  |  | Øget intrakranielt tryk (*pseudotumor cerebri*), kramper | Vertigo, hovedpine |
| **Øjne** |  | Forhøjet tryk i øjet, glaukom, katarakt |  | Papilødem, hornhinde eller scleral udtynding, exophthalmos, sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| **Hjerte** | Forværring af hjerteinsufficiens |  |  | Myokardieruptur efter nyligt myokardieinfarkt, hypertrofisk kardiomyopati hos for tidligt fødte spædbørn. |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Tromboser |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Hikke |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  | Pankreatitis | Mavesår med mulig perforation og blødning, ulcerativ øsofagitis, perforering af tynd- og tyktarm, oppustethed, dyspepsi, øsofageal candidiasis |
| **Hud og subkutane væv** | Hudatrofi (tynd, skrøbelig hud), langsom heling og ardannelse af vævsskader, akne, striae, tendens til blå mærker, blodudtrædninger |  |  | Petekkier, erytem, telangiektasi, øget svedtendens, allergisk dermatitis, urticaria, hirsutisme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelatrofi, muskelsvaghed, osteoporose |  | Aseptisk knoglenekrose, seneruptur | Steroidmyopati, vertebrale kompressionsfrakturer, patologisk fraktur af rørknogler |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Uregelmæssig menstruation, amenorré |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Væksthæmning hos børn, ødem |  |  | Kvalme, utilpashed |
| **Undersøgelser** |  |  |  | Vægtøgning |

Kortikosteroidbehandling kan også medføre øget koagulationstendens, hyperlipidæmi og nephrolitis. Kortikosteroider kan forringe sædkvaliteten og forårsage amenorré.

Pædiatrisk population og ældre personer

Bivirkningerne af systemisk kortikosteroidbehandling kan være kraftigere hos ældre patienter og hos børn.

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: <http://www.meldenbivirkning.dk>

**4.9 Overdosering**

Akut, massiv overdosering med hydrocortison er ikke sandsynlig. Betydelige høje enkeltdoser tolereres uden alvorlige bivirkninger. Behandlingen af oral overdosering er understøttende; om nødvendigt kan der administreres aktivt kul og udføres ventrikelskylning.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Hydrocortison, dvs. kortisol, er et naturligt hormon i binyrebarken. Som for alle glukokortikoider, er deres virkning medieret af binding til steroidreceptorer i cytoplasmaet.

Dette fører til dannelsen af et steroid-receptor-kompleks, der passerer ind i cellekernen, hvor det bindes til DNA og dermed regulerer transskriptionen af mange gener samt proteinsyntesen. Dens virkninger er medieret af faktorer såsom øget lipocortin-syntese.

Glukokortikoiders virkning er katabolisk, især i muskelvæv. De nedsætter dannelsen af lymfokiner og eicosanoider og mængden af lymfatisk væv, og de svækker immunforsvaret og udøver en anti-inflammatorisk virkning uanset årsagen til inflammationen. De reducerer også fibroblast-aktivitet og ardannelse. Glukokortikoider reducere ACTH-sekretion og undertrykker hypothalamus-hypofyse-binyrebark- aksen. Hydrocortison udøver nogen mineralokortikoid virkning. Efter én 250 mg enkeltdosis af hydrocortison, er ACTH-sekretionen undertrykt i ca. 1 til 1,5 dage.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hydrocortison absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. På grund af first-pass metabolismen varierer hydrocortisons biotilgængelighed mellem 25% og 90%. Hydrocortisons maksimale plasmakoncentration opnås 1-2 timer efter dosering. Det binder sig til transcortin og albumin i plasma. I lave koncentrationer er 10% af hydrocortison i fri form, men i højere koncentrationer er transcortins bindingskapacitet mættet, og andelen af frit hydrocortison kan stige til 40 – 50%. Fordelingsvolumenet er 0,4-0,7 l/kg. Hydrocortisons gennemsnitlige farmakologiske halveringstid er 1,5 t, men den biologiske effekt-halveringstid er betydeligt længere, ca. 10 timer. Hydrocortison passerer placentabarrieren og udskilles i mælken i små mængder.

Hydrocortisons elimination kan være langsommere ved leversygdomme og kortere ved tyreotoksikose.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier har kortikosteroider forårsaget cheiloschisis og palatoschisis.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Talcum

Gelatine

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevar tabletterne i blisterpakning eller tætlukket dåse for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger med 30 og 100 tabletter.

Blisterpakning af aluminiumsfolie og polyamidfilm/aluminiumfolie/polyvinylchlorid (OPA/Al/PVC).

Ravfarvet glasdåse, 15 ml, lukket med aluminiumslukning med tørremiddel, der indeholder 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S,

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

52357

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. december 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. august 2023