

 1. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lidbree, intrauterin gel**

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

31384

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lidbree

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lidocain 42 mg/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml gel indeholder 284 mg ricinusolie, polyoxyleret (macrogolglycerolricinoleat) og op til 28 mikrogram butylhydroxytoluen (E 321).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Intrauterin gel

Steril, klar eller næsten klar, let brungul, viskøs væske, som er en gel ved legemstemperatur.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lidbree er indiceret til topikal anæstesi for moderate, akutte smerter i forbindelse med cervikale og intrauterine indgreb hos voksne og unge over 15 år. Se pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Cervikale indgreb*

Påfør 2 til 3 ml i et tykt lag på portio og 3 ml i cervikalkanalen ved hjælp af den sterile applikator 5 minutter inden indgrebets påbegyndelse.

*Intrauterine indgreb*

Påfør 1 til 2 ml på forreste portiolæbe og 2 til 3 ml i cervikalkanalen ved hjælp af den sterile applikator. Vent 2 minutter på indsættelse af virkning ved den indre meatus. Herefter indføres applikatoren i livmoderhulen, og der indgives 3 til 5 ml fem minutter før indgrebets påbegyndelse. Applikatoren har en centimeterskala. Der kan administreres en mindre volumen, hvis patienten oplever gener, før hele voluminen er blevet indgivet, f.eks. hos nulliparae. En enkelt intrauterin dosis bør ikke overstige 10 ml i alt.

*Pædiatrisk population (fra 15 år)*

Hos unge med en lav legemsvægt under 30 kg bør dosen reduceres proportionalt, og en enkelt dosis bør ikke overstige den maksimale anbefalede parenterale dosis (6 mg/kg lidocainydrochlorid, svarende til 5,2 mg/kg lidocainbase i Lidbree, dvs. 1,2 ml pr. 10 kg legemsvægt). Hos unge med en legemsvægt på 30 kg er den maksimale dosis af Lidbree 3,6 ml i alt.

Lidbrees sikkerhed og virkning hos spædbørn og børn under 15 år er ikke klarlagt. Lidbree bør ikke anvendes til børn under 15 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at reducere en enkeltdosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Kun til cervikal og intrauterin anvendelse.

Lidbree bør have form af en væske, når det administreres. Hvis det har taget form af en gel, bør det sættes i køleskabet, indtil det bliver en væske igen. Den synlige luftboble i injektionssprøjten vil da bevæge sig, hvis injektionssprøjten vippes.

Produktet samles trinvist, og den viskøse væske administreres ved hjælp af den sterile applikator, der medfølger i pakken.

1) Gennemse injektionssprøjten, mens du vipper den. Luftboblen i injektionssprøjten bevæger sig, når du vipper den, hvis præparatet er flydende og klar til brug. Hvis luftboblen ikke bevæger sig, har præparatet dannet en gel – sæt det i så fald i køleskabet, indtil det bliver en væske igen.

2) Sæt stempelstangen og applikatoren på injektionssprøjten, og kontrollér, at de sidder godt fast.



3) Tryk luftboblen ud, og fyld applikatoren med gel ved at trykke forsigtigt på injektionssprøjtens stempel.

4) Brug centimeterskalaen på applikatoren til at positionere Lidbree-formuleringen.

Når applikatoren er på plads, kan der afgives 8,5 ml gel fra injektionssprøjten. Én ml indeholder 42 mg lidocain. Administrer gelen trinvist (1 til 3), som vist på figuren.

**

**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**

Kun til cervikal og intrauterin anvendelse. Der kan opstå akutte symptomer på toksicitet af lokalanæstetikummet og livstruende emboliske komplikationer, hvis den viskøse termogelerende væske utilsigtet bliver indgivet intravaskulært (se pkt. 4.9 vedrørende behandling af systemiske toksiske reaktioner). Utilsigtet administration via andre parenterale veje kan resultere i lokal vævstoksicitet.

I tilfælde af besværlig oplægning af spiral og/eller exceptionel smerte eller blødning under eller efter oplægningen, bør der straks gennemføres en objektiv undersøgelse og en ultralydsundersøgelse for at udelukke perforation af corpus uteri eller cervix, eftersom patienten ved effektiv topikal anæstesi ikke nødvendigvis vil føle smerte i tilfælde af perforation.

Hos visse patienter skal der udvises særlig forsigtighed:

* Patienter med delvist eller komplet hjerteblok - eftersom lokalanæstetika kan hæmme den myokardiale overledning.
* Patienter, der er i behandling med klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron), bør holdes under tæt overvågning, og ekg-monitorering bør overvejes, eftersom de kardiale virkninger kan være additive.
* Patienter med akut porfyri. Lidocain er sandsynligvis porfyrinogent og bør kun ordineres til patienter med akut porfyri på stærk eller tvingende indikation. Der bør tages passende forholdsregler hos alle patienter med porfyri.
* Patienter med dårlig almentilstand.

Pædiatrisk population

Lidbree bør ikke administreres på slimhinder hos spædbørn og børn under 15 år, idet plasmakoncentrationen af lidocain kan overstige toksicitetstærsklen (se pkt. 5.1).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder polyoxyleret ricinusolie (macrogolglycerolricinoleat) og butylhydroxytoluen (E 321).

Polyoxyleret ricinusolie kan medføre svære allergiske reaktioner.

Butylhydroxytoluen (E 321) kan medføre irritation af slimhinder.

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

I tilfælde af samtidig brug af Lidbree og andre præparater, der indeholder lidocain, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af store lidocaindoser hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller midler, der er strukturelt beslægtet med lokalanæstetika af amid-typen, f.eks. visse antiarytmika såsom mexiletin, idet de systemiske toksiske virkninger er additive. Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med lidocain og klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron), men der bør udvises forsigtighed (se også pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier med Lidbree. Lidocain krydser placenta. Det kan med rimelighed formodes, at lidocain er blevet anvendt hos et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fertile alder. Der er ingen evidens for, at lidocain forårsager forstyrrelser i reproduktionsprocessen, såsom øget forekomst af misdannelser. Risikoen for mennesker er imidlertid ikke blevet undersøgt til fulde. Lidocains reproduktionstoksicitet er blevet undersøgt i non-kliniske modeller, som ikke viste nogen skadelig virkning på fosteret.

Amning

Lidocain kan gå over i modermælken, men i så små mængder, at der generelt ikke er nogen risiko for, at det påvirker det nyfødte barn.Amning kan derfor fortsættes i tilfælde af behandling med Lidbree.

Fertilitet

Der er utilstrækkelige data om Lidbrees virkning på fertiliteten. Lidocain har ingen kendt virkning på fertiliteten eller den tidlige embryoudvikling.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I de kliniske studier var de indberettede bivirkninger af samme type og hyppighed hos de kvinder, der blev behandlet med Lidbree, og de kvinder, der blev behandlet med placebogel, og udgjorde forbigående bivirkninger, som ses i forbindelse med oplægning af spiral. Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er angivet efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategorierne er defineret ved brug af følgende konvention: 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), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Følgende bivirkninger er indberettet med en hyppighed på 2 % eller derover efter administration af Lidbree.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Nervesystemet* | Almindelig | Svimmelhed, hovedpine |
| *Mave-tarm-kanalen* | Meget almindelig | Kvalme |
|  | Almindelig | Andre gastrointestinale lidelser |

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**

Ved brug i henhold til anbefalingerne er det usandsynligt, at Lidbree skulle forårsage toksiske plasmakoncentrationer af lidocain. Hvis der samtidig administreres andre lokalanæstetika, er virkningerne imidlertid additive, hvilket kan føre til overdosering med systemiske toksiske reaktioner. Det samme gælder utilsigtet intravaskulær injektion (se pkt. 4.4).

Symptomer

Systemiske toksiske reaktioner involverer primært centralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære system (CVS) og bliver tydeligere i takt med stigende plasmakoncentration fra 5.000 til 10.000 ng/ml. Tegn på toksicitet i CNS kommer som regel før kardiovaskulære toksiske virkninger.

CNS-toksicitet er et gradvist respons med tegn og symptomer af eskalerende sværhedsgrad. De første symptomer er som regel cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, omtumlethed, hyperakusi, tinnitus og synsforstyrrelser. Dysartri, muskelsammentrækninger eller tremor er mere alvorlige symptomer, som går forud for generaliserede krampeanfald. Efterfølgende kan der ses bevidstløshed og grand mal-krampeanfald, som kan vare fra nogle få sekunder til adskillige minutter. Hypoksi og hyperkapni indtræder hurtigt efter krampeanfald på grund af den øgede muskelaktivitet sammen med vejrtrækningsforstyrrelser og potentielt tab af funktionelle luftveje. I svære tilfælde kan apnø forekomme. Acidose, hyperkaliæmi, hypokalcæmi og hypoksi øger og forlænger de toksiske virkninger af lokalanæstetika.

Remission skyldes omfordeling af lokalanæstetikummet fra centralnervesystemet og efterfølgende metabolisme og udskillelse.

I svære tilfælde kan der ses toksicitet i det kardiovaskulære system, som generelt forudgås af tegn på toksicitet i centralnervesystemet. Hypotension, bradykardi, arytmi og endog hjertestop kan indtræde som følge af høje systemiske koncentrationer af lokalanæstetika, og i sjældne tilfælde er der set hjertestop uden prodromale CNS-virkninger.

Behandling

Svære CNS-symptomer (krampeanfald, CNS-depression) skal omgående behandles med passende luftvejs-/respirationsstøtte og administration af antikonvulsiva.

I tilfælde af kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi) bør det overvejes at give relevant behandling med vasopressorer, kronotrope og/eller inotrope midler.

I tilfælde af kredsløbsstop bør der straks iværksættes hjertelungeredning. Optimal iltning og ventilation og kredsløbsstøtte samt behandling af acidose er af afgørende betydning.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 01 BB 02. Anæstetika, lokalanæstetika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Lidocain er et lokalanæstetikum af amidtypen. Lidocain stabiliserer nervecellemem­branerne og forhindrer initiering og overledning af nerveimpulser, hvorved der opstår lokalanæstesi. Ved høje plasmakoncentrationer kan lidocain også reducere overledningen gennem eksitatoriske nervemembraner i hjernen og i hjertemusklen.

Farmakodynamisk virkning

Lidbree er en termogelerende, lokalanæstetisk, viskøs væske uden konserveringsmidler. Formuleringen danner en gel, når temperaturen stiger til legemstemperatur, således at den bliver ved at hæfte til slimhindevævene i cervikalkanalen og uterus (minimal lækage i forhold til en flydende formulering). Den termogelerende formulering begrænser fortynding med mukøst sekret, og lokalanæstetikummet virker som et buffersystem.

Lidbrees anæstetiske virkning indtræder 2 minutter efter topikal administration på genitale cervikale slimhinder. I forbindelse med intrauterine indgreb opnås der lokalanæstesi af corpus uteri i løbet af 5 minutter efter administration i livmoderhulen. Virkningsvarigheden er minimum 30 minutter, men efter 60 minutter er der ingen tilbageværende virkning på smerter efter indgrebet sammenlignet med placebogel.

Visualiseringen i forbindelse med hysteroskopi bliver ikke forringet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lidbrees virkning og sikkerhed som et topikalt anæstetikum til cervikale og intrauterine indgreb er påvist i en smertemodel: et placebokontrolleret multicenterstudie hos 218 nulliparae, der ønskede at få opsat en spiral. Denne smertemodel er repræsentativ for den smerte, der opleves i forbindelse med intrauterine indgreb, såsom diagnostisk hysteroskopi og cervix- og endometriebiopsier, som involverer de samme smertefulde stimuli (såsom fastgriben om cervix med en tang, manipulation af cervix og distension af uterus). I det placebokontrollerede studie blev gelen påført på portio, i cervikalkanalen og i corpus uteri, som blev fyldt med gel 5 minutter før opsætning af spiralen. Hos 72 ud af 218 kvinder kunne den fulde volumen på 8,5 ml ikke administreres, idet nulliparae ofte har en smallere uterus. Den maksimale oplevede smerteintensitet under opsætning af spiralen og i løbet af de første 10 minutter efter opstart af indgrebet blev målt på en 100 mm visuel analog skala (VAS) og var signifikant lavere hos de kvinder, der fik Lidbree (p < 0,0001), med en estimeret virkningsstørrelse på 16 mm (middelforskel), svarende til en gennemsnitlig VAS-smertescore, der var 36 % lavere end hos de kvinder, der fik placebogel. Andelen af patienter i Lidbree- og placebogruppen med en score tæt på smertefrihed (0-10) og andelen med en høj score, der angiver moderat eller svær smerte (51-100), var henholdsvis 31 % vs. 9,7 % og 18 % vs. 40 %. Andelen af patienter med en smertescore, der angiver kraftig smerte (71-100) var 9,4 % vs. 19,4 %. Behovet for analgetika i den første time efter afslutning af spiraloplægning var hhv. 15,4 % og 30,5 % i Lidbree- og placebogruppen. Andelen af patienter i Lidbree- og placebogruppen med en score tæt på smertefrihed (VAS 0-10) efter 30 minutter var henholdsvis 34,5 % og 16,1 % (p < 0,01), og efter 60 minutter var den henholdsvis 38,7 % og 32,4 %.

Der blev ikke observeret nogen tilfælde af uterin perforation ved ultralydsundersøgelse. Der var ingen alvorlige bivirkninger.

Pædiatrisk population

Lidbree er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter under 18 år. Lidocain vides at være et effektivt lokalanæstetikum hos børn, unge og voksne. Doseringen hos unge er baseret på effektstudier hos voksne (se pkt. 4.2). Der er ingen indikation for administration af Lidbree på slimhinder hos spædbørn og børn under 15 år (se pkt. 4.2), og det kan resultere i systemisk toksicitet af lokalanæstetikummet hos personer med en legemsvægt under 30 kg, hvis den anvendte dosis af lidocain er højere end den maksimale anbefalede parenterale dosis (6 mg/kg legemsvægt lidocainhydrochlorid, svarende til 5,2 mg/kg lidocainbase i Lidbree, dvs. 1,2 ml Lidbree pr. 10 kg).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den systemiske absorption af lidocain fra Lidbree afhænger af den anvendte dosis. I non-kliniske studier udviste plasmakoncentrationerne efter intrauterin administration mindre end dosisproportionale stigninger i den maksimale koncentration.

Den høje lidocainkoncentration kan medføre en midlertidig stigning i pH i det mukøse sekret på administrationsstedet, hvilket øger absorptionshastigheden for lokalanæstetikummet.

Absorptionen af lidocain er blevet undersøgt efter en enkelt cervikal og intrauterin administration af 8,5 ml Lidbree hos femten kvinder i alderen 20 til 36 år, hvoraf adskillige var på dag 1 til 6 i deres menstruationscyklus, inden spiraloplægning. Hos alle patienter blev der påvist lidocain i plasma inden for 5 til 10 minutter efter intrauterin administration af gelen. Der blev set maksimale plasmakoncentrationer efter 30 til 180 minutter (gennemsnitligt 68 minutter). Den gennemsnitlige (SD) maksimale plasmakoncentration (Cmax) var 351 (205) ng/ml (interval 65 til 725 ng/ml). Symptomer på toksicitet af lokalanæstetikummet bliver stadigt tydeligere i takt med stigende plasmakoncentrationer fra 5.000 til 10.000 ng/ml, og den observerede gennemsnitlige Cmax er under 10 % af den øverste grænse for initiale tegn på CNS-toksicitet. Efter 3 timer var koncentrationen faldet til 30-50 % af den maksimale værdi hos de fleste patienter.

Biotransformation, elimination

Lidocain elimineres primært via hepatisk metabolisme, hvor CYP1A2 og 3A5 danner monoethylglycinxylidid (MEGX), som har samme farmakologiske virkning som lidocain. MEGX metaboliseres yderligere via CYP2D6 til metabolitter, der udskilles via nyrerne. Efter i.v. administration er den systemiske clearance af lidocain 10 til 20 ml/min/kg, og eliminationshalveringstiden er 1,5 til 2 timer. Metabolisme- og eliminationshastigheden for lokalanæstetikummet efter topikal administration af Lidbree er imidlertid afhængig af absorptionshastigheden. Derfor har nedsat clearance, for eksempel hos patienter med svært nedsat leverfunktion, begrænset virkning på den systemiske plasmakoncentration efter en enkelt dosis.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Clearance af lidocain efter epidural administration er cirka 40 % lavere hos kvinder med en gennemsnitsalder på 77 år end hos kvinder med en gennemsnitsalder på 42 år, hvorimod der ikke er nogen betydelig forskel i plasmakoncentrationen af lidocain. Eftersom metabolisme- og eliminationshastigheden for lokalanæstetikummet efter topikal administration afhænger af absorptionshastigheden, har nedsat clearance begrænset virkning på plasmakoncentrationen efter en enkelt dosis.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om intrauterin og cervikal brug af lidocain hos postmenopausale kvinder. Sikkerhedsdata tyder ikke på en øget risiko efter en enkelt dosis cervikal og intrauterin lidocain hos postmenopausale kvinder.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den lokale og systemiske toksicitet af Lidbree indeholdende 40 eller 50 mg/ml lidocain er blevet undersøgt op til den maksimale intrauterine dosisvolumen på 1 ml/kg hos beagletæver i op til 28 dage. På grund af indholdet af polyoxyleret ricinusolie i formuleringen og mindre forandringer, der tydede på perifer neuropati i 28-dages studiet, blev der udført et enkeltdosisstudie med Lidbree for at evaluere perifere nerver ved den maksimale volumen på 1 ml/kg Lidbree. Lidocaindosen ved 40 eller 50 mg/kg var 7 til 10 gange højere end dosen hos mennesker ved terapeutisk brug. Ved intrauterin administration af Lidbree hos beagletæver blev der set hurtig systemisk optagelse af lidocain. Der var ingen fund, der tydede på systemisk lidocaintoksicitet eller lokale reaktioner i vaginale, cervikale eller uterine membraner ved denne dosis af Lidbree. Der var ingen fund i enkeltdosisstudiet med 40 mg/kg lidocain, der viste en risiko for systemisk toksicitet eller perifer neurotoksicitet efter enkeltdosering hos mennesker.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført non-kliniske studier af fertilitet, embryoføtal udvikling eller præ- og postnatal toksicitet med Lidbree. Der blev ikke set nedsat fertilitet hos han- eller hunrotter i studier med lidocain.

Lidocain krydser placentabarrieren via simpel diffusion. Der blev fundet embryotoksiske eller føtotoksiske virkninger af lidocain hos kaniner, men kun ved maternelt toksiske doser, der overstiger den kliniske dosis.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Der er ikke udført genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier med Lidbree.

Genotoksicitetstest med lidocain viste ikke tegn på mutagent potentiale. Der blev der set svage tegn på aktivitet af lidocainmetabolitten 2,6‑dimethylanilin i visse genotoksicitetstest. Metabolitten 2,6‑dimethylanilin har vist sig at have karcinogent potentiale i prækliniske toksikologistudier til evaluering af kronisk eksponering. Risikovurderinger med sammenligning af den beregnede maksimale humane eksponering ved intermitterende brug af lidocain og eksponeringen i prækliniske studier viser en bred sikkerhedsmargen for klinisk brug. Der er ikke udført cancerstudier med lidocain på grund af lægemidlets terapeutiske anvendelsesområde og -varighed.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret (macrogolglycerolricinoleat)

Poloxamer [indeholdende butylhydroxytoluen (E321)]

Natriumascorbat (E301)

Saltsyre til pH-justering

Natriumhydroxid til pH-justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Steril 10 ml fyldt injektionssprøjte (cyklisk olefin-copolymer) med bromobutyl­gummihætte og -prop, der ligger i en blisterpakning, som også indeholder en stempelstav.

Injektionssprøjten har målestreger i ml.

Der medfølger en steril applikator (polypropylen) med Luer Lock-fatning, der passer til den fyldte injektionssprøjte, i en separat pose i æsken. Der kan trykkes 8,5 ml ud af sprøjte-applikatoren.

Pakningsstørrelser: 1×10 ml intrauterin gel, i fyldt injektionssprøjte.

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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungarn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61872

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. september 2021