

26. oktober 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Natriumfusidat "Essential Pharma (M)",**

**pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

31702

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Natriumfusidat "Essential Pharma (M)"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 hætteglas indeholder 500 mg fusidinsyre som natriumfusidat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Lyofilisat + bufferopløsning indeholder samlet 3,2 mmol (eller 72,6 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver: Hvidt pulver.

Bufferopløsning: Klar, farveløs væske; pH-værdi: 7,4-7,6.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af infektioner forårsaget af stafylokokker, der er følsomme over for fusidinsyre (se pkt. 5.1) som f.eks. infektioner i knogler og led, septikæmi, endokarditis, superinficeret cystisk fibrose og hud- og bløddelsinfektioner.

Natriumfusidat kan gives som intravenøs infusion, når oral behandling er uhensigtsmæssig, eller når absorption fra mave-tarmkanalen er uforudsigelig.

Ved svære infektioner og hvis længevarende behandling er påkrævet, bør natriumfusidat generelt gives sammen med anden anti-stafylokok antibiotika for at mindske risikoen for udvikling af resistens. Natriumfusidat kan kombineres med b-lactamase-resistente penicilliner, cefalosporiner, erythromycin, aminoglycosider, rifampicin, vancomycin eller lincomycin, hvilket medfører en additiv eller synergistisk effekt.

Ved anvendelse af natriumfusidat skal de nationalt og internationalt anerkendte retningslinjer for korrekt brug af antimikrobielle lægemidler følges.

Natriumfusidat "Essential Pharma (M)" 500 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning anvendes til både voksne, unge og børn over 1 måned.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dosis af natriumfusidat er afhængig af patientens alder, vægt og leverfunktion samt af patogenets følsomhed og infektionstypen.

*Voksne og unge, der vejer* *>50 kg*

500 mg natriumfusidat (1 infusion) tre gange daglig.

Hos voksne bør den totale daglige dosis ikke overstige 2 g.

*Voksne og unge, der vejer <50 kg*

6-7 mg/kg kropsvægt 3 gange daglig.

*Børn, småbørn og spædbørn* *> 1 måned*

6-7 mg/kg kropsvægt 3 gange daglig.

*Nedsat leverfunktion*

Fusidinsyre metaboliseres i leveren og udskilles hovedsageligt i galden.

Særlige forholdsregler (periodisk kontrol af leverfunktion) er påkrævet hos patienter med nedsat leverfunktion og anormalitet i galdevejene.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Hæmodialyse*

Natriumfusidat er ikke dialyserbart, og derfor er en ekstra dosis ikke nødvendig.

*Ældre*

Forudsat at leverfunktionen ikke er nedsat, anbefales den sædvanlige dosis til voksne.

Administration

Opløst som intravenøs infusion. Natriumfusidat må ikke gives intraartikulært, intramuskulært eller subkutant.

Infusionstiden må ikke være kortere end 2-4 timer.

Administrationsvejledning

500 mg natriumfusidat opløses i 10 ml bufferopløsning.

For instruktion om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Fortyndes med en passende infusionsvæske til et volumen på 250-500 ml.

Natriumfusidat infunderes i en vene med god blodgennemstrømning eller via centralt venekateter for at mindske risikoen for venespasme og tromboflebitis.

Opløsningen skal anvendes straks efter natriumfusidat-pulveret er opløst i bufferopløsningen og tilsat 250-500 ml infusionsvæske.

For væsentlige uforligeligheder, se pkt. 6.2.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig behandling med statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere) (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fusidinsyre må ikke administreres samtidigt med statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere).

Der er rapporteret om rabdomyolyse (inklusive dødelige tilfælde) hos patienter, der har fået kombinationen (se pkt. 4.5).

Hos patienter, hvor brug af systemisk administreret fusidinsyre vurderes at være nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. Patienten skal informeres om omgående at søge læge, hvis han/hun oplever symptomer som muskelsvaghed, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandling kan genindføres syv dage efter den sidste dosis af fusidinsyre. I helt særlige tilfælde, hvor der er behov for langvarig behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal samtidig administration af statiner og fusidinsyre overvejes i hvert enkelt tilfælde, og behandlingen skal ske under nøje overvågning af en læge.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Den opløste natriumfusidat i bufferopløsningen må aldrig injiceres ufortyndet.

På grund af risikoen for beskadigelse af lokalt væv må natriumfusidat ikke gives intramuskulært eller subkutant. Intramuskulær administration kan forårsage nekrose.

Natriumfusidat metaboliseres i leveren og udskilles hovedsageligt fra galden, og der bør derfor udføres periodisk kontrol af leverfunktionen, især hos patienter med nedsat leverfunktion, anormalitet i galdevejene, og når der gives høje doser natriumfusidat i længerevarende perioder eller i kombination med antibiotika, som på lignende vis udskilles fra galden, f.eks. lincomycin og rifampicin.

Der skal udvises forsigtighed i tilfælde af sygdom i galdevejene, galdevejsobstruktion og hos patienter, som er blevet behandlet med hiv-proteasehæmmere (se pkt. 4.5).

Systemisk administreret natriumfusidat hæmmer kompetitivt bindingen af bilirubin til albumin. Forsigtighed er nødvendig, hvis natriumfusidat administreres systemisk til patienter med nedsat transport og metabolisme af bilirubin.

Langvarig anvendelse kan føre til overvækst af ikke-følsomme bakterier og svampe. I tilfælde af en sådan superinfektion skal en passende behandling iværksættes.

Der er set enkelte tilfælde med alvorlige, livstruende hudreaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, ved anvendelse af systemisk natriumfusidat. Patienter bør rådes til at overvåge hudreaktioner samt tegn og symptomer af disse bivirkninger, som normalt optræder i løbet af den første behandlingsuge. Behandlingen bør seponeres, hvis disse bivirkninger formodes at skyldes anvendelsen af systemisk natriumfusidat. Det anbefales ikke at genoptage behandlingen.

Dette lægemiddel indeholder 3,2 mmol (eller 72,6 mg) natrium pr. dosis svarende til 3,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere)

Risikoen for myopati inklusive rabdomyolyse øges ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Samtidig administration af denne kombination kan forårsage øgede plasmakoncentrationer af begge stoffer. Mekanismen bag denne interaktion (uanset om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge dele) kendes endnu ikke. Der er rapporteret om rabdomyolyse (inklusive dødelige tilfælde) hos patienter, der har fået kombinationen. Hos patienter, hvor brug af systemisk fusidinsyre vurderes at være nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. Statinbehandling kan genindføres syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre. Se også pkt. 4.3 og 4.4.

Orale antikoagulantia

Ved samtidig indgift af systemisk natriumfusidat og orale antikoagulantia som kumarinderivater eller antikoagulantia med lignende virkning kan plasmakoncentrationen øges af begge stoffer, hvorved den antikoagulerende effekt forstærkes. Justering af dosis af den orale antikoagulant kan være nødvendig for at opretholde det ønskede terapeutiske niveau. Mekanismen bag denne formodede interaktion kendes endnu ikke.

CYP-3A4

De specifikke metaboliseringsveje for natriumfusidat i leveren kendes ikke. Det formodes dog, at der sker interaktion mellem natriumfusidat og stoffer der biotransformeres af CYP-3A4. Mekanismen bag denne interaktion antages at være gensidig hæmning af metabolisme.

Anvendelse af systemisk natriumfusidat bør undgås hos patienter, der behandles med lægemidler, der biotransformeres af CYP-3A4.

Ciclosporin

Samtidig administration af systemisk natriumfusidat og ciclosporin medfører øget plasmakoncentration af ciclosporin.

Hiv-proteasehæmmere

Samtidig administration af systemisk natriumfusidat og hiv-proteasehæmmere som ritonavir og saquinavir kan øge plasmakoncentrationen af begge lægemidler, hvilket kan resultere i levertoksicitet.

Denne kombination anbefales ikke (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af systemisk administreret natriumfusidat pulver til gravide.

Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår virkningen på graviditet. Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Systemisk administreret natriumfusidat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Fysisk-kemiske data tyder på, at fusidinsyre udskilles i modermælk. Det skal besluttes, om amningen skal ophøre eller behandlingen med fusidat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data fra anvendelse af natriumfusidat pulver hvad angår fertilitet. Prækliniske studier viste ikke nogen effekt af natriumfusidat på fertiliteten hos rotter.

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

Ikke mærkning.

Systemisk administreret natriumfusidat kan medføre træthed, asteni og døsighed og kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Baseret på kliniske studier med intravenøst administreret natriumfusidat i høje doser og samtidigt med andre antibiotika til kritisk syge patienter estimeres det, at ca. 30 % af patienterne kan opleve en bivirkning. Dette tal reduceres, når lægemidlet administreres i en central vene.

Bivirkninger i vener, som f.eks. venespasme og tromboflebitis, er meget almindelige, når lægemidlet gives gennem en perifer vene, men kun almindelig når det gives gennem et centralt venekateter.

Forhøjet bilirubin, forhøjede leverenzymer og klinisk ikterus anses for at være almindelig. Disse bivirkninger er sædvanligvis reversible ved seponering af lægemidlet.

Bivirkningerne er opstillet i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed. De alvorligste er anført først. Hyppighederne er baseret på data fra kliniske studier og anført ved hjælp af følgende hyppighedsklassificering. Bivirkninger med hyppigheden "Ikke kendt" stammer fra spontane rapporter.

Hyppighedsklassificering

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

Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Pancytopeni, leukopeni\*, thrombocytopeni, anæmi.

\*Hæmatologiske lidelser, der påvirker de hvide blodlegemer (neutropeni, granulocytopeni, agranulocytose) og sjældnere lidelser, der påvirker de andre blodlegemer, er rapporteret enten som isolerede hændelser eller i kombination. Disse anomalier er især observeret ved behandling i mere end 15 dage og er reversible ved seponering af lægemidlet.

Immunsystemet

Sjælden: Allergisk reaktion

Ikke kendt: Anafylaktisk reaktion

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Appetitmangel

Nervesystemet

Almindelig: Døsighed, svimmelhed

Ikke almindelig: Hovedpine

Lever og galdeveje

Almindelig: Hyperbilirubinæmi

Ikterus (se pkt. 4.4)

Forhøjede leverenzymer (se pkt. 4.4)

Ikke kendt: Hepatorenalt syndrom, cholestase

Behandlingen bør seponeres ved leverfunktionspåvirkning som hyperbilirubinæmi med eller uden ikterus samt forhøjede leverenzymer som f.eks. alkalisk fosfatase og transaminaser. Laboratorieværdier normaliseres som regel hurtigt.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Udslæt\*, urticaria, pruritus, akut generaliseret pustuløst eksantem

Ikke kendt: Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)\*\***,** Stevens-Johnsons syndrom\*\*, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*\*

\*Udslæt omfatter flere forskellige typer reaktioner som f.eks. erytematøst, makulopapuløst og pustuløst udslæt.

\*\* Disse bivirkninger blev identificeret, som en del af overvågningen, efter markedsføringen. Det er ikke muligt at estimere frekvensen med sikkerhed, fordi disse bivirkninger er indberettet frivilligt af en befolkningsgruppe af ukendt størrelse (se pkt. 4.4).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke kendt: Rabdomyolyse (se pkt. 4.4 og 4.5)

Rabdomyolyse kan være fatalt. Eksempler på tegn og symptomer er: muskelsvaghed, muskelhævelse og muskelsmerter, mørkfarvet urin, myoglobinuri, forhøjet serumkreatinkinase, akut nyresvigt, hjertearytmi.

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nyresvigt

Akut nyresvigt er beskrevet hos patienter med ikterus, specielt når andre faktorer, der er prædisponerende for nyresvigt, er til stede.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Lokal veneirritation

Tromboflebit

Ikke almindelig: Asteni, træthed, utilpashed

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Akutte symptomer på en overdosis omfatter gastrointestinale forstyrrelser og mulig påvirkning af leverfunktionen.

Behandlingen bør begrænses til symptomatisk og understøttende behandling. Dialyse har ingen virkning, da lægemidlet ikke dialyseres i signifikant omfang.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 XC 01. Antibakterielle midler til systemisk brug, andre antibacterica, steroid antibacterica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Natriumfusidat er et steroid antibiotikum, som er udvundet fra svampen *Fusidium coccineum*. Natriumfusidats virkningsmekanisme er hæmning af bakteriernes proteinsyntese. De efterfølgende degenerative forandringer medfører kollaps af cellevæggen og dermed mikroorganismernes død. I princippet har fusidinsyre en bakterieostatisk effekt, men i serum og i mange af kroppens væv nås baktericide koncentrationer ved normale doser.

Natriumfusidat har bakterieostatisk effekt på flere forskellige gram-positive patogener. Stafylokokker, inklusive methicillin- og andre antibiotika-resistente bakterier, er følsomme over for natriumfusidat. Natriumfusidat er ikke effektiv mod de fleste gram-negative bakterier og svampe. Fusidinsyres utilstrækkelige virkning mod gram-negative bakterier skyldes manglende penetration af cellevæggen. Der er ingen information om forskellene i effekt på bakterier i hvilestadie eller bakterier i vækst.

Natriumfusidat adskiller sig fra steroidhormoner ved substituentens placering og ringsystemets stereokemi. I overensstemmelse med disse kemiske fakta har farmakologiske studier påvist, at fusidinsyre ikke har nogen endokrin virkning.

Resistensmekanisme

Natriumfusidat viser ingen krydsresistens over for andre af de antibiotika, der anvendes i klinisk praksis.

Resistens kan enten være:

* kromosom-medieret (ændret elongeringsfaktor, ændret proteinsyntese eller
* plasmid-medieret (reduceret membranpermeabilitet)

Derudover er inaktivering forårsaget af enzymer mulig.

Grænseværdier

Fusidinsyre testes ved hjælp af udvalgte standardiserede fortyndingsrækker. Følgende grænseværdier for mindste hæmmende koncentration for følsomme og resistente patogener for fusidinsyre blev bestemt ved EUCAST (version 9.0):

Kliniske MIC-grænseværdier for fusidinsyre i henhold til EUCAST (version 9.0)

*Staphylococcus spp*.: S ≤ 1 mg/l – R > 1 mg/l

Forekomst af erhvervet resistens

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte stammer. Derfor er lokal information om resistensudvikling ønskelig, specielt ved behandling af svære infektioner. Hvis fusidinsyres virkning betvivles på grund af den lokale resistenssituation, bør der søges ekspertrådgivning. Især i tilfælde af svære infektioner eller behandlingssvigt bør man tilstræbe en mikrobiologisk diagnose, der kan detektere patogenet og dets følsomhed over for fusidinsyre.

**Sædvanligvis følsomme stammer**

*Aerobe Gram-positive mikroorganismer*

Staphylococcus epidermidis

*Andre*

Clostridium spp.

Propionibact. Acnes

**Stammer, hvor erhvervet resistens kan udgøre et problem i forbindelse med anvendelsen**

*Aerobe Gram-positive mikroorganismer*

Staphylococcus aureus (methicillin-følsom)

Staphylococcus aureus (methicillin-resistent)

Nocardia asteroides

*Aerobe Gram-negative mikroorganismer*

Neisseria spp

Bacteroides fragilis

**Resistente organismer**

*Aerobe Gram-positive mikroorganismer*

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus viridans

*Aerobe Gram-negative mikroorganismer*

Haemophilus influenzae

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en enkelt infusion af 500 mg fusidinsyre, natriumsalt nås Cmax på ca. 50 μg/ml efter 2 timer. Hvis natriumfusidat 500 mg gives hver 8. time, vil blodkoncentrationen fortsætte med at stige.

Der nås koncentrationer på ca. 120 μg/ml.

Fordeling

Natriumfusidats fordelingsvolumen er 20 l, og proteinbindingen er ca. 95 %. Natriumfusidat har en enestående evne til at penetrere væv og fordeles i vid udstrækning i kroppen. Det er af klinisk signifikans, at der nås høje koncentrationer ikke kun i områder, der forsynes med rigeligt blod, men også i relativt avaskulært væv. Der er således målt koncentrationer, der oversteg MIC for Staphylococcus aureus (0,03 – 0,16 μg/ml) i pus, sputum, bløddele, hjertevæv, knogler, synovia, sekvester, brandsår, hjerneabsces og intraokulært.

Biotransformation

Natriumfusidat metaboliseres i leveren og udskilles hovedsageligt via galden. De vigtigste metabolitter udviser kun let antimikrobiel aktivitet. 2 % udskilles uændret i fæces.

Elimination

Plasmahalveringstiden er ca. 10-12 timer. Eliminationen sker næsten udelukkende ekstrarenalt.

Fusididinsyre er ikke eller næsten ikke dialyserbart.

Farmakokinetiske forhold hos særlige patientgrupper

Hos patienter med nedsat nyrefunktion blev der ikke observeret farmakokinetiske ændringer i biliær udskillelse. Der foreligger ingen oplysninger om elimination af natriumfusidat hos patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

1 hætteglas med solvens indeholder

10 ml steriliseret, vandig bufferopløsning

Dinatriumedetat

Dinatriumhydrogenphosphat

Citronsyremonohydrat

Vand til injektionsvæsker

Samlet natriumindhold (lyofilisat + buffer): 3,2 mmol.

**6.2 Uforligeligheder**

Infusionsvæsker, der indeholder natriumfusidiat, er uforligelige med kanamycin, gentamycin, vancomycin, cephaloridin, carbenicillin, fuldblod, aminosyreopløsninger og calcium-holdige opløsninger.

Der kan forekomme udfældning af fusidinsyre i infusioner med en pH-værdi under 7,5.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonstitution

Opløsningen skal anvendes straks efter klargøring. Overskydende opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Pulver

Farveløst 10 ml hætteglas (glastype I) med en 20 mm grå prop af chlorbutylgummi.

Bufferopløsning

Farveløst 10 ml hætteglas (glastype I) med en 20 mm grå prop af bromobutylgummi.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 10 ml solvens.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Der kan ske udfældning i form af sorte prikker, når bufferopløsningen opbevares ved lave temperaturer. Hvis der observeres udfældning, rystes hætteglasset med bufferopløsning, indtil bufferopløsningen er klar og før rekonstitution med hætteglasset indeholdende pulver.

Der må kun anvendes klar rekonstitueret opløsning uden partikler.

Følgende infusionsvæsker er testet forligelige med natriumfusidat pulver:

Natriumchlorid 0,9 %, glucose 5 %, Ringer-lactat infusionsvæske – 0,18 % saltvandsopløsning + 4 % glucose, kaliumchlorid-opløsning 0,3 % + natriumchlorid-opløsning 0,9%

Der kan forekomme opalisering i tilfælde, hvor opløsningens pH-værdi er for lav. Der kan forekomme udfældning af fusidinsyre i infusionsæsker med en pH-værdi under 7,5, og væsken skal i givet fald kasseres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Essential Pharma (M) Ltd.

Vision Exchange Building

Triq it-Territorjals, Zone 1

Central Business District

Birkirkara , CBD 1070

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62986

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. oktober 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. oktober 2020