

1. juli 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Angusta, tabletter

0. D.SP.NR.
30204

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Angusta

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver tablet indeholder 25 mikrogram misoprostol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

Hvid, uovertrukket, oval tablet, der måler 7,5×4,5 mm, med en delekærv på den ene side og glat på den anden side. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Angusta er indiceret til induktion af fødsel.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Angusta er 25 mikrogram oralt hver 2. time eller 50 mikrogram oralt hver 4. time, i henhold til hospitalspraksis. Den maksimalt anbefalede dosis er 200 mikrogram over en 24-timers periode.

Der kan være en synergistisk/additiv virkning af misoprostol og oxytocin. Plasmakoncentrationerne af misoprostol er ubetydelige efter 5 halveringstider (3,75 timer), se pkt. 5.2. Det anbefales at vente 4 timer efter den sidste dosis af Angusta, før oxytocin administreres (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

På grund af manglende kliniske data anbefales brugen af Angusta fra den 37. graviditetsuge, når livmoderhalsen er ugunstig (Bishop score <7).

Særlige populationer

Det bør overvejes at give en lavere dosis eller forlænge doseringsintervallerne til gravide kvinder med nyre- eller leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Angustas sikkerhed og virkning hos gravide kvinder under 18 år er ikke blevet undersøgt i kliniske studier. Der foreligger ingen data.

Administration

- Angusta bør kun administreres af oplært obstetrisk sundhedspersonale på et sygehus hvor der er udstyr til kontinuerlig monitorering af uterus og foster tilgængeligt
- Cervix skal undersøges nøje inden administration af lægemidlet.
- Angusta skal tages oralt sammen med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Angusta er kontraindiceret

- Ved overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Når fødslen er startet
- Ved mistanke om eller påvisning af fosterpåvirkning før induktion (f.eks. negativ non-stresstest eller stresstest, mekonium-farvning eller diagnose eller anamnese med påvirket føtal status)
- Når oxytoksiske lægemidler og/eller andre lægemidler, som anvendes til induktion af fødslen, er givet (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2)
- Ved mistanke om eller påvisning af ardannelse i uterus som følge af tidligere kirurgiske indgreb i uterus eller cervix, f.eks. kejsersnit
- Ved anormalitet i uterus (f.eks. uterus bicornis), som forhindrer vaginal fødsel
- Ved placenta praevia eller ved vaginalblødning uden kendt årsag efter 24. svangerskabsuge i denne graviditet
- Ved føtal malpræsentation, som kontraindicerer vaginal fødsel
- Hos patienter med nyresvigt (GFR <15 ml/min/1,73 m²).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Angusta bør kun administreres af oplært obstetrisk sundhedspersonale på et sygehus hvor der er udstyr til kontinuerlig monitorering af uterus og foster tilgængeligt, og cervix skal undersøges nøje inden brug af lægemidlet.

Angusta kan forårsage kraftig stimulation af uterus.

Hvis de uterine kontraktioner er langvarige eller svære, eller ved klinisk bekymring for moderen eller barnet, skal der ikke administreres yderligere Angusta-tabletter. Hvis de svære uterine kontraktionerne fortsætter skal behandling i henhold til nationale retningslinjer initieres.

Hos kvinder med præeklamsi bør mistanke om eller påvisning af fosterpåvirkning udelukkes (se pkt. 4.3). Der er ingen eller begrænsede kliniske data med misoprostol hos gravide kvinder med alvorlig præeklamsi, som er karakteriseret ved hæmolytisk anæmi,

forhøjede leverenzymmer, trombocytopeni (HELLP)-syndrom, andre endeorgan-lidelser eller CNS-fund udover let hovedpine.

Chorioamnionitis kan nødvendiggøre, at fødslen sker hurtigt. Lægen vil træffe de nødvendige beslutninger vedrørende antibiotikabehandling, inducering af fødslen eller kejsersnit.

Der er ingen eller begrænsede kliniske data med misoprostol hos kvinder, hvis fosterhinder er bristet mere end 48 timer før administration af misoprostol.

Der kan være synergistiske/additive virkninger af misoprostol og oxytocin. Samtidig administration af oxytocin er kontraindiceret. Se pkt. 4.3. Angusta er elimineret efter 4 timer. Se pkt. 5.2. Det anbefales at vente 4 timer efter den sidste dosis af Angusta, før oxytocin administreres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Der er ingen eller begrænsede kliniske data med misoprostol ved flerfoldsgraviditeter. Der er ingen eller begrænsede kliniske data med misoprostol hos kvinder, som har haft flere end 5 tidligere vaginalfødsler.

Der er ingen eller begrænsede kliniske data med anvendelse af misoprostol før 37. graviditetsuge (se pkt. 4.6).

Angusta må kun anvendes, når induktion af fødsel er klinisk indiceret.

Der er ingen eller begrænsede data med misoprostol hos gravide kvinder med en modificeret Bishop-score (mBS) >6.

Der er vist en øget risiko for dissemineret intravaskulær koagulation efter fødslen hos patienter, hvis fødsel er blevet fysisk eller farmakologisk induceret.

Det bør overvejes at give en lavere dosis eller forlænge doseringsintervallerne til gravide kvinder med nyre- eller leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Dette lægemiddel indeholder 0,874 mg natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Angusta.

Samtidig anvendelse af lægemidler, som indeholder oxytocin, eller andre lægemidler, som bidrager til induktion af fødslen, er kontraindicerede på grund af risiko for øget uterotonisk effekt (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Angusta er blevet undersøgt hos gravide kvinder ≥ 37 . svangerskabsuge.

Angusta må kun anvendes før 37. svangerskabsuge, hvis det er klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Angusta anvendes til induktion af fødsel ved en lav dosis af misoprostol i en kort periode allersidst i graviditeten. Når anvendelsen sker på dette tidspunkt af graviditeten, er der ikke

risiko for føtale misdannelser. Angusta bør ikke anvendes på andre tidspunkter i graviditeten: Der er blevet rapporteret en tre gange øget risiko for misdannelser (inklusive Möbius syndrom, amnionbånd syndrom og anomalier i centralnervesystemet) under graviditeter, der blev eksponeret for misoprostol i første trimester.

Amning

Der er ikke udført studier med henblik på undersøgelse af mængden af misoprostolsyre i kolostrum eller modermælk efter anvendelse af Angusta.

Misoprostol er påvist i modermælk efter oral administration af misoprostol i tabletform.

Farmakokinetiske studier viser, at oral misoprostol (i doser på 600 mikrogram og 200 mikrogram) udskilles i modermælk med lægemiddelkoncentrationer, som stiger og falder meget hurtigt. Den maksimale koncentration af misoprostolsyre i udmalket modermælk blev nået inden for 1 time efter dosering, og var 7,6 pg/ml (% CV 37 %) and 20,9 pg/ml (% CV 62 %) efter administration af en enkeltdosis på henholdsvis 200 mikrogram og 600 mikrogram misoprostol. Der var ubetydelige mængder af misoprostolsyre tilbage i maternel plasma efter 5 halveringstider (3,75 timer), og der vil være endnu lavere koncentrationer i modermælken. Amning kan starte 4 timer efter den sidste dosis af Angusta er administreret.

Fertilitet

Undersøgelser af fertilitet og embryoudvikling hos rotter har vist, at misoprostol kan have en indvirkning på implantation og resorption. Dette anses dog for ikke at være relevant for den angivne anvendelse af Angusta i slutningen af graviditeten.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne, anført i tabellen nedenfor, er blevet rapporteret i 41 studier, hvor i alt 3.152 kvinder blev eksponeret for oral misoprostol i doser på 20-25 mikrogram hver 2. time eller 50 mikrogram hver 4. time. Derudover er de rapporteret bivirkninger fra et compassionate-use program, hvor ca. 29.000 kvinder er blevet eksponeret for Angusta til induktion af fødslen, også anført i tabellen.

Systemorgan- klasser	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Ikke kendt (kan ikke estimeret ud fra forhånden- værende data) ¹⁾
Nervesystemet				Svimmelhed Neonatale kramper*
Luftveje, thorax og mediastinum				Neonatal asfyksi* Neonatal cyanose*

Systemorgan- klasser	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Ikke kendt (kan ikke estimeret ud fra forhånden- værende data) ¹⁾
Mave-tarm- kanalen	<i>Med 50 mikrogram hver 4. time: Kvalme²⁾ Opkastning³⁾</i>	Diarré <i>Med 25 mikrogram hver 2. time: Kvalme²⁾ Opkastning³⁾</i>		
Hud og subkutane væv				Pruritus
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Meconium i fostervandet <i>Med 25 mikrogram hver 2. time: Blødning postpartum⁵⁾</i>	Uterin hyperstimula- tion ⁴⁾ <i>Med 50 mikrogram hver 4. time: Blødning postpartum⁵⁾</i>		Føtal acidose* Præmatur placentaløsning Uterin ruptur
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Kuldegysninger Pyreksi		
Undersøgelser		<i>Med 50 mikrogram hver 4. time: Lav Apgar score*⁶⁾ Unormal føtal hjerterytm^{*7)}</i>	<i>Med 25 mikrogram hver 2. time: Lav Apgar score*⁶⁾ Unormal føtal hjerterytm^{*7)}</i>	

*Neonatale bivirkninger

- 1) Bivirkninger, som blev rapporteret for compassionate-use programmet med fødeafdelinger i Danmark, Norge og Finland, hvor ca. 29.000 kvinder er blevet eksponeret for Augusta til induktion af fødslen.
- 2) Kvalme var "almindelig" med 25 mikrogram hver 2. time og "meget almindelig" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 3) Opkastning var "almindelig" med 25 mikrogram hver 2. time og "meget almindelig" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 4) Uterin hyperstimulation blev rapporteret både med og uden ændringer i føtal hjerterytm.
- 5) Blødning postpartum var "meget almindelig" med 25 mikrogram hver 2. time og "almindelig" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 6) Lav Apgar score var "ikke almindelig" med 25 mikrogram hver 2. time og "almindelig" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 7) Unormal føtal hjerterytm blev rapporteret i forbindelse med uterin hyperstimulation. Uterin hyperstimulation med unormal føtal hjerterytm var "ikke almindelig" med 25 mikrogram hver 2. time og "almindelig" med 50 mikrogram hver 4. time.

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

Der er ingen information vedrørende overdosering med Angusta. I tilfælde af, at der optræder symptomer på overdosering (f.eks. kraftig uterin hyperstimulation, som forårsager langvarige eller kraftige veer), skal behandling med Angusta seponeres og behandling i henhold til lokale retningslinjer skal initieres. De mulige konsekvenser af uterin hyperstimulation omfatter forstyrrelser i den føtale hjerterytme og asfyksi, i disse tilfælde bør kejsersnit overvejes.

4.10 Udlevering

BEGR (kun til sygehuse)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: G 02 AD 06. Andre gynækologiske midler, oxytocica, prostataglandiner.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Misoprostol er en syntetisk prostataglandin E₁(PGE₁)-analog, en naturligt forekommende oxytoksisk substans. Det er vist, at prostaglandiner i F- og E-serierne øger kollagenase-aktiviteten i fibroblaster i cervix hos kaniner *in vitro*, og forårsager modning af cervix og uterine kontraktioner *in vivo*. Disse farmakodynamiske virkninger anses som værende den virkningsmekanisme, som er af betydning for Angustas kliniske virkning.

PGE-analoger har også flere andre virkninger, f.eks. afslapning af musklerne i bronkierne og trachea, øget slimsekretion og nedsat sekretion af syre og pepsin i mavesækken, øget renal blodgennemstrømning, øgede koncentrationer af cirkulerende adrenokortikotropisk hormon og prolaktin. Disse farmakodynamiske virkninger anses ikke som klinisk relevante ved kortvarig behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dosering 25 mikrogram hver 2. time

Viden om virkning og sikkerhed er baseret på metaanalyser af 4 kliniske studier, hvor 637 kvinder fik 20-25 mikrogram oral misoprostol hver 2. time.

Komparator	Antal studier	Eksposering for oral misoprostol 20 eller 25 mikrogram hver 2. time
Oxytocin	2	169 kvinder
Dinoproston ¹⁾	2 (et dobbeltblindet)	468 kvinder (365 i dobbeltblindet studie)

1) Dinoproston administreret vaginalt

I 3 af studierne (596 kvinder) var det vigtigste inklusionskriterie fuldbåren graviditet. I det ene studie (41 kvinder) var de vigtigste inklusionskriterier fuldbåren graviditet og ruptur af fosterhinderne før fødslen. Det dobbeltblindede studie, Dodd 2006, er pivotalt og beskrevet i detaljer nedenfor.

Dodd 2006 var et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivkontrolleret (vaginal dinoprostol gel) studie (N=365/376). Kvinder med fuldbåren graviditet (> 36 uger + 6 dage) med graviditet med et foster i cefal præsentation uden komplikationer og med en Bishop-score <7 var egnede til at deltage. De primære endepunkter var, at vaginal fødsel ikke var opnået inden for 24 timer, uterin hyperstimulation med ændringer i den føtale hjertefrekvens og kejsersnit.

Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem oral misoprostol og vaginal dinoprostol i forhold til, at vaginal fødsel ikke var opnået inden for 24 timer (oral misoprostol 168/365 (46,0 %) *versus* dinoprostol 155/376 (41,2 %); relativ risiko 1,12; 95 % konfidensinterval 0,95 til 1,32; P = 0,134).

Der var lavere (ikke statistisk signifikant) risiko for uterin hyperstimulation med ændringer i den føtale hjertefrekvens, kejsersnit og lav Apgar score i gruppen, som fik oral misoprostol. Der var en statistisk signifikant lavere risiko for uterin hyperstimulation uden ændringer i den føtale hjertefrekvens, hos kvinder, som fik behandling med oral misoprostol. Der var ingen forskel i de sekundære resultater, såsom pH i navlestrengen og blodtab.

Dosering 50 mikrogram hver 4. time

Viden om virkning og sikkerhed er baseret på metaanalyser af 23 kliniske studier, hvor 2.515 kvinder fik 50 mikrogram oral misoprostol hver 4. time.

Komparator	Antal studier	Eksponering for oral misoprostol 50 mikrogram hver 4. time
Placebo	3 (to dobbeltblindede)	247 kvinder (97 i dobbeltblindede studier)
Oxytocin	2	91 kvinder
Dinoprostol ¹⁾	3	155 kvinder
Vaginal misoprostol	10 (tre dobbeltblindede)	867 kvinder (215 i dobbeltblindede studier)
Andre komparatorer ²⁾	5 (et dobbeltblindet)	1.155 kvinder (32 i dobbeltblindet studie)

1) Dinoprostol administreret vaginalt eller intracervikalt

2) Titreret oral misoprostol, højere dosis oral misoprostol, kombination af oxytoxin og PGE-gel og Foley-kateter

Det vigtigste inklusionskriterie i alle 3 placebokontrollerede studier var ruptur af fosterhinderne før fødslen.

I et studie, som sammenlignede med oxytocin, var det vigtigste inklusionskriterie ruptur af fosterhinderne (55 kvinder), og i det andet studie var det vigtigste inklusionskriterie fuldbåren graviditet (36 kvinder).

Alle 3 studier, som sammenlignede med dinoprostol (administreret vaginalt eller intracervikalt), var åbne studier. I et studie var det vigtigste inklusionskriterie ruptur af fosterhinderne (31 kvinder) hvorimod det vigtigste inklusionskriterie var fuldbåren graviditet (124 kvinder) i de to andre studier.

Tre af studierne, som sammenlignede med vaginal misoprostol, var dobbeltblindede studier (215 kvinder blev eksponeret). I et dobbeltblindet studie var det vigtigste inklusionskriterie

ruptur af fosterhinderne (51 kvinder). I de to andre dobbeltblindede studier var det vigtigste inklusionskriterie fuldbåren graviditet (164 kvinder). De resterende syv studier var åbne studier, hvor det vigtigste inklusionskriterie var fuldbåren graviditet (652 kvinder). Yderligere fem studier (1.115) sammenlignede med andre komparatorer, såsom titreret misoprostol, højere doser af misoprostol, kombinationer af oxytocin og PGE-gel, og Foley-kateter. Disse studier understøtter kun sikkerhed.

De dobbeltblindede studier, Bennett 1998 og Levy 2007, er pivotale og beskrevet i detaljer nedenfor.

Bennett 1998 var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivkontrolleret studie (vaginal misoprostol) (N=104/102), som sammenlignede oral og vaginal anvendelse af 50 µg misoprostol administreret hver 4. time hos kvinder med intakte fosterhinder ved termin. Studiet stratificerede for lav (<7) eller høj (≥7) Bishop-score. Det primære endepunkt var tiden fra induktion til vaginal fødsel. Andre endepunkter var frekvensen af kraftig uterin aktivitet, som resulterede i unormal føtal hjertefrekvens, neonatal morbiditet (målt ved syre-base-analyse af blodet i navlestrengen og ACOGs kriterier for asfyksi ved fødslen), kejsersnit, bivirkninger i mave-tarm-kanalen hos moderen, og patienttilfredshed.

Tiden fra induktion til fødsel var kortere (statistisk signifikant) med vaginal misoprostol end med oral misoprostol (14,1 timer *versus* 17,9 timer, p=0,004). For andre udfald, såsom risiko for uterin hyperstimulation med ændringer i føtal hjertefrekvens og kejsersnit, var der en lavere (ikke statistisk signifikant) risiko i gruppen, som fik oral misoprostol. Der var en lavere risiko (statistisk signifikant) for uterin hyperstimulation uden ændringer i føtal hjertefrekvens i gruppen, som fik oral misoprostol.

Levy 2007 var et dobbeltblindet studie (N=64/66), som undersøgte dosering med 50 mikrogram hver 4. time i forhold til placebo hos kvinder med ruptur af fosterhinderne før fødslen. Det primære endepunkt var fødsel inden for 24 timer efter ruptur af fosterhinderne.

Tiden til fødslen var forkortet (statistisk signifikant) med oral misoprostol sammenlignet med placebo, der sås kun en lille (ikke statistisk signifikant) stigning i frekvensen af uterin hyperstimulation. For andre sikkerhedsudfald, såsom risiko for kejsersnit, syntes der at være en lavere risiko i gruppen, som fik oral misoprostol (ikke statistisk signifikant). Der var ingen nyfødte, der havde en Apgar score under 7 efter 5 minutter.

Det kliniske studie (AZ-201) bekræfter sikkerheden og virkningen af Angusta til induktion af fødsel.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Angusta i alle undergrupper af den pædiatriske population til induktion af fødsel i den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Misoprostol, en ester, metaboliseres hurtigt til den aktive metabolit misoprostolsyre. Kun misoprostolsyre kan påvises i plasma. Syren metaboliseres yderligere af beta-fedtsyrer til inaktiv dinor- og tetranorsyremetabolitter før udskillelse i urinen.

Efter oral administration af Angusta absorberes misoprostol hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer af den aktive metabolit (misoprostolsyre) efter ca. 30 minutter. Misoprostolsyres gennemsnitlige plasmahalveringstid er ca. 45 minutter.

Den dosisnormaliserede AUC efter 25 og 50 mikrogram misoprostol (Angusta) var ikke forskellig i statistisk signifikant grad. Gennemsnit±SD var henholdsvis 107,8±53,16 og 128,1±45,60 t·pg/ml.

Misoprostolsyrens serumproteinbindingsgrad er mindre end 90 %, og koncentrationen er uafhængig ved terapeutiske doser.

Administrationen af misoprostol med føde ændrer ikke misoprostolsyres biotilgængelighed, men det mindsker den maksimale plasmakoncentration på grund af en langsommere absorptions hastighed.

Der er studier, som viser en tendens mod højere C_{max} , AUC og $t_{1/2}$ hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Publiceret litteratur viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra misoprostolstudier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved akutte og gentagne doser, mutagenicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Eksposering for misoprostol tidligt i graviditeten (mislykket, tidlig medicinsk svangerskabsafbrydelse) har været forbundet med flere medfødte defekter hos mennesker. Da teratogenicitetsstudier ikke bekræfter direkte teratogen virkning af misoprostol, menes disse misdannelser at skyldes vaskulære forstyrrelser og forstyrrelser i blodforsyningen under den embryonale udvikling, sekundært til uterine kontraktioner forårsaget af misoprostol administreret i forbindelse med medicinsk svangerskabsafbrydelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellose
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Majsstivelse
Crospovidon
Croscarmellosenatrium
Sicila, kolloid vandfri

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakning med et dobbelt lag aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 8 stk.

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

Norgine B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083HP Amsterdam

Netherlands

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

57452

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. juli 2021