

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lugesteron 400 mg pehmeät emätinpuikot, kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg progesteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: soijalesitiini.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, kapseli, pehmeä

Pitkänomainen kellertävä, pehmeä kapseli (n. 2,5 cm x 0,9 cm), joka sisältää valkeahkoa öljysuspensiota.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lugesteron on tarkoitettu keskenmenon ehkäisyyn naisille, joilla ilmenee verenvuotoa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja joilla on anamneesissa keskenmenoja (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon on aina oltava yksilöllistä. Päätös anamneesissa keskenmenoja saaneen naisen hoidosta tehdään lisätutkimusten jälkeen ja hoitavan lääkärin harkinnan perusteella.

Annostus

Vain emättimeen.

Suosittelun annos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla). Hoito aloitetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ensimmäisten emätinverenvuodon merkkien ilmetessä (ks. kohta 4.4) ja sitä jatketaan 16. raskausviikolle asti.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Lugesteron-valmistetta pediatrisille potilaille.

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää Lugesteron-valmistetta iäkkäille.

Antotapa

Emättimeen.

Jokainen Lugesteron-kapseli työnnetään syvälle emättimeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Keltaisuus (ikterus)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Selvittämätön emätinverenvuoto
- Rintarauhasen tai sukupuolielinten syöpä
- Tromboflebiitti
- Tromboemboliset häiriöt
- Aivoverenvuoto
- Porfyria
- Pähkinä- ja soija-allergia (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Ennen hoidon alkua ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana pitää tehdä täydellinen lääkärintutkimus.

Lugesteron-valmistetta saa käyttää uhkaavassa keskenmenossa ainoastaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana enintään 16. raskausviikolle saakka ja ainoastaan emättimeen annettuna.

Lugesteron ei sovellu ehkäisyvalmisteeksi.

Hoito pitää lopettaa, jos todetaan keskeytynyt keskenmeno.

Varotoimet

Emätinverenvuodon syy on aina selvitettävä.

Lugesteron sisältää soijalesitiiniä ja saattaa aiheuttaa yliherkkyysreaktioita (urtikariaalinen ja anafylaktinen sokki yliherkillä potilailla). Koska soija-allergia saattaa olla yhteydessä maapähkinäallergiaan, potilaiden, joilla on maapähkinäallergia, on vältettävä Lugesteron-valmisteen käyttöä (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lugesteron voi vaikuttaa bromokriiinin vaikutuksiin ja voi suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa. Lugesteron voi vaikuttaa maksan ja/tai umpirauhasten toimintakokeiden tuloksiin.

Rifamysiineihin kuuluvat lääkkeet (esimerkiksi rifampisiini) ja antibakteeriset aineet nopeuttavat Lugesteron-valmisteen metaboliaa.

Ketokonatsoli estii progesteronin ihmisen maksan mikrosomien välittämää metaboliaa ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Ketokonatsoli on tunnetusti sytokromi P450 3A4:n estäjä. Tiedot viittaavat siis siihen, että ketokonatsoli voi suurentaa progesteronin biologista hyötyosuutta. *In vitro* -löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Äidin raskauden varhaisvaiheessa käyttämän luonnollisen progesteronin ja sikiön epämuodostumien välillä ei ole todettu yhteyttä.

Imetys

Lugesteron-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana. Mitattavissa olevia määriä progesteronia erittyy äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Koska tämä lääkevalmiste on tarkoitettu naisille keskenmenon ehkäisyyn, tunnettuja haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lugesteron-valmisteella voi olla kohtalainen haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Paikallista intoleranssia (polttelua, kutinaa tai öljyistä eritettä) on havaittu, mutta esiintyvyydet olivat äärimmäisen pieniä.

Käytettäessä suositusten mukaisesti ohimenevää väsymystä tai heitehuimausta voi esiintyä 1–3 tunnin kuluessa lääkkeen käyttämisestä.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina
Sukupuolielimet ja rinnat	Eritevuoto emättimestä Verenvuoto emättimestä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Polttava tunne

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita voivat olla uneliaisuus, heitehuimaus, euforia tai kuukautiskivut. Hoitona on seuranta, ja tarvittaessa annetaan oireenmukaista ja tukea antavaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit, ATC-koodi: G03DA04

Vaikutusmekanismi

Progesteroni on luonnollinen keltarauhashormoni ja on keltarauhasen ja istukan tärkein hormoni. Se saa kohdun limakalvon siirtymään proliferaatiovaiheesta sekreetiovaiheeseen. Lugesteron-valmisteella on samat farmakodynaamiset ominaisuudet kuin luonnollisella progesteronilla siten, että se muuttaa

kohdun limakalvon sekretooriseen tilaan, ja sillä on etenkin gestageeninen, antiestrogeninen, vähäinen antiandrogeninen ja aldosteronia estävä vaikutus.

Progesteronin farmakodynaamiset vaikutukset uhkaavissa ja toistuvissa keskenmenoissa ovat maternaalisen immuunivasteen modulointi sikiön suojaksi, kohdun ja istukan välisen verenkierron vilkastuttaminen, kohdunkaulan eheyden ylläpitäminen koko raskauden ajan, kohtulihaksen relaksaation edistäminen ja prostaglandiinien tuotannon ehkäisy, minkä lisäksi progesteronilla on tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

PRISM-tutkimuksessa arvioitiin mikronoidun progesteronin tehoa ja turvallisuutta keskenmenojen ehkäisyssä naisilla, joilla oli kaksi riskitekijää: alkuraskauden aikainen verenvuoto ja anamneesissa keskenmenoja. Emättimeen kahdesti vuorokaudessa annetun 400 mg:n progesteronihoidon hyöty suureni edeltävien keskenmenojen määrän ollessa suurempi. Hyöty saavutti tilastollisen merkitsevyyden esimääritetyssä ryhmässä, jonka naisilla oli vähintään kolme edeltävää keskenmenoja ja verenvuotoa nykyisen raskauden aikana; elävänä syntyneiden osuus oli progesteronia saaneilla 72 % (98/137) ja lumelääkettä saaneilla 57 % (85/148) (prosenttiosuuksien ero 15 %; riskisuhde 1,28, 95 %:n lv 1,08–1,51; P = 0,004). Tässä ryhmässä Number Needed To Treat oli 8 (95 %:n lv 7–10). Turvallisuuden osalta 400 mg:n progesteronihoito oli hyvin siedetty.

5.2 Farmakokineetiikka

Lugesteron vaikuttaa paikallisesti emättimessä ja kohdussa. Emättimeen annetun progesteronin teho on verrannollinen kohdun limakalvoon kertyvän progesteronin kokonaismäärään eikä ole verrannollinen systeemisesti imeytyvän progesteronin määrään.

Imeytyminen

Emättimeen annettu mikronoitu progesteroni imeytyy nopeasti. Toisin kuin suun kautta otettava progesteroni, emättimeen annettava progesteroni ei käy läpi ensikierron metaboliaa maha-suolikanavassa eikä maksassa. Siten ”kohdun ensikierron metabolian” seurauksena pitoisuudet kohdussa ja läheisissä kudoksissa ovat suhteellisen suuria ja systeeminen altistus progesteronille ja sen metaboliiteille on pieni.

Emättimeen eri annostuksina annetun progesteronin (esim. 200 mg – 600 mg) aiheuttama altistus plasmassa on ei-lineaarinen ja suurenee vähemmän kuin suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimuksessa emättimeen annetun 600 mg:n progesteronivuorokausiannoksen jälkeen progesteronipitoisuudet plasmassa olivat vakaat läpi annosvälin siten, että suurin keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli noin 11,63 ng/ml.

Jakautuminen

Emättimeen kertynyt progesteroni käy läpi ensikierron metabolian kohdussa, mikä saa aikaan suuremmat hormonipitoisuudet kohdussa ja läheisissä kudoksissa.

Systeemisesti imeytyvän progesteronin määrä on pieni. Imeytynyt progesteroni kulkeutuu imu- ja verisuoniston välityksellä, ja noin 96–99 % siitä sitoutuu seerumin proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin (50–54 %) ja transkortiiniin (43–48 %).

Biotransformaatio

Emättimeen annon jälkeen plasmassa havaitut pregnenoloni- ja 5 α -dihydroprogesteronipitoisuudet ovat hyvin pieniä ensikierron metabolian puuttumisen takia.

Eliminaatio

95 % systeemisesti imeytyneestä progesteronista poistuu virtsan mukana glukuronikonjugoituneina metaboliiteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

- auringonkukkaöljy, puhdistettu
- soijalesitiini.

Kapselin kuori:

- liivate
- glyseroli (E422)
- titaanidioksidi (E171)
- puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa (purkissa).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lugesteron 400 mg toimitetaan valkoisessa 15 kapselin lääkepurkissa (HDPE), jossa on valkoinen polypropyleenistä (PP) valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki ja hopeanvärinen repäisyseinä. Purkki toimitetaan kartonkipakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02HE63
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 41494

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lugesteron 400 mg mjuka vaginalkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 400 mg progesteron.

Hjälpämne med känd effekt: sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkapsel, mjuk

Oval, gulaktig, mjuk kapsel (ca 2,5 cm x 0,9 cm) som innehåller en vitaktig oljesuspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lugesteron är avsett för prevention av missfall hos kvinnor med blödning under första trimestern av graviditeten och som fått missfall tidigare (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska alltid individanpassas. Beslut om behandling av kvinnor som haft missfall tidigare ska föregås av noggrann utredning och beslutas av läkare.

Dosering

Endast avsett för vaginal användning.

Den rekommenderade dosen är 400 mg två gånger dagligen (morgon och kväll). Behandlingen ska sättas in under första trimestern, vid första tecken på vaginalblödning (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet) och fortsätta till 16:e graviditetsveckan.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lugesteron för en pediatrisk population.

Äldre personer

Det finns ingen relevant användning av Lugesteron för äldre personer.

Administreringsätt

Vaginal användning.

Varje Lugesteron-kapsel ska införas djupt i slidan.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Gulsot
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Karcinom i bröst eller genitalier
- Tromboflebit
- Tromboemboliska sjukdomar
- Hjärnblödning
- Porfyri
- Soja- eller nötallergi (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

En fullständig medicinsk undersökning måste utföras innan behandling initieras och regelbundet under behandlingen.

Lugesteron ska endast användas vid hotande missfall under den första trimestern, fram till graviditetsvecka 16 och får endast administreras vaginalt.

Lugesteron är inte lämpligt som preventivmedel.

I händelse av uteblivet missfall ska behandlingen avbrytas.

Försiktighetsåtgärder

Alla fall av vaginalblödning ska alltid utredas.

Lugesteron innehåller sojalecitin och kan orsaka överkänslighetsreaktioner (urtikaria och anafylaktisk chock hos överkänsliga patienter). Eftersom det finns ett möjligt samband mellan allergi mot soja och allergi mot jordnötter ska patienter med jordnötsallergi inte använda Lugesteron (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lugesteron kan påverka effekterna av bromokriptin och kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin. Lugesteron kan påverka resultaten av laboratorieanalyser av leverns och/eller endokrina funktioner.

Metabolismen av Lugesteron sker snabbare i närvaro av rifamycinläkemedel (såsom rifampicin) och antibakteriella medel.

Metabolismen av progesteron via humana levermikrosomer hämmas av ketokonazol ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Ketokonazol är en känd hämmare av cytokrom P450 3A4. Dessa data tyder därför på att ketokonazol skulle kunna öka biotillgängligheten för progesteron. Den kliniska relevansen av dessa *in vitro*-resultat är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inget samband har hittats mellan moderns användning av naturligt progesteron i tidig graviditet och fostermissbildningar.

Amning

Lugesteron är inte indicerat vid amning. Detekterbara mängder progesteron utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Eftersom detta läkemedel är avsett att förhindra missfall hos kvinnor finns det inga kända skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lugesteron kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lokal intolerans (sveda, klåda eller oljeliknande flytning) har observerats men incidensen är mycket sällsynt.

Vid rekommenderad användning kan övergående trötthet eller yrsel uppkomma inom 1-3 timmar efter intag av läkemedlet.

Biverkningarna är indelade efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Klåda
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Vaginal flytning Vaginal blödning
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Brännande/svidande känsla

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering kan omfatta sömnhet, yrsel, eufori eller dysmenorré. Behandlingen omfattar observation och vid behov ska symtomatiska och stödjande åtgärder sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener, ATC-kod: G03DA04

Verkningsmekanism

Progesteron är ett naturligt endogent hormon från corpus luteum och det viktigaste hormonet i corpus luteum och placenta. Det verkar genom att omvandla ett proliferativt endometrium till ett sekretoriskt endometrium. Progesteron har samma egenskaper som endogent progesteron, inklusive stimulering av endometriet till full sekretion och i synnerhet gestagena, antiöstrogena, svagt antiandrogena och antiandosteroneffekter.

De farmakodynamiska effekterna vid hotande och återkommande missfall är att progesteron modifierar moderns immunrespons för att skydda fostret, förbättra cirkulationen mellan uterus och placenta, upprätthåller cervix integritet under graviditeten, främjar avslappning i myometriet, hämmar prostaglandinproduktionen och har antiinflammatoriska egenskaper.

Studier av klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för mikroniserat progesteron för förebyggande av missfall hos kvinnor som har dubbla riskfaktorer i form av blödning under tidig graviditet och tidigare missfall, har undersökts i studien PRISM. Nyttan med behandlingen med vaginalt progesteron 400 mg två gånger dagligen ökade med ökat antal tidigare missfall. Nyttan nådde statistisk signifikans i den förspecificerade undergruppen kvinnor som hade haft tre eller fler tidigare missfall samt blödning under pågående graviditet; frekvensen levande födda var 72 % (98/137) med progesteron och 57 % (85/148) med placebo (frekvensskillnad 15 %, riskkvot 1,28, 95 % KI, 1,08-1,51, $p=0,004$). I denna grupp var Number Needed To Treat 8 (95 % KI, 7-10). Ur ett säkerhetsperspektiv var 400 mg progesteron väl tolererat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Progesteron utövar en lokal effekt på vagina och uterus. Effekten av vaginalt progesteron är proportionell mot den totala mängden progesteron som ackumuleras i endometriet och inte den mängd som absorberas systemiskt.

Absorption

Mikroniserat progesteron absorberas snabbt efter vaginal administrering. Till skillnad från peroralt progesteron genomgår vaginalt progesteron inte förstapassage-metabolism i magtarmkanalen och levern. Till följd av den ”uterina förstapassage-effekten” uppnås relativt höga koncentrationer i uterus och närliggande vävnader, med låg systemisk exponering för progesteron och dess metaboliter.

Plasmaexponeringen efter administrering av olika vaginala doser (t.ex. 200 mg till 600 mg) är icke-linjär och ökar mindre än proportionellt med dosen. I en rapporterad klinisk studie resulterade administrering av 600 mg progesteron vaginalt en gång dagligen i stabila plasmakoncentrationer under hela administreringstiden med en högsta genomsnittlig plasmakoncentration på cirka 11,6 ng/ml.

Distribution

Vaginalt ackumulerat progesteron genomgår den första metaboliska cykeln i uterus, vilket leder till högre hormonkoncentration i uterus och omgivande vävnader.

Den lilla mängd progesteron som absorberas transporteras via lymfan och blodkärlen och cirka 96-99 % är bundet till serumproteiner, huvudsakligen till serumalbumin (50-54 %) och transkortin (43-48 %).

Metabolism

Efter vaginal administrering är observerbara plasmanivåer av pregnenolon och 5 α -dihydroprogesteron mycket låga tack vare avsaknaden av första passage-metabolism.

Eliminering

95 % av systemiskt absorberat progesteron elimineras via urinen som glukoronkonjugerade metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

- solrosolja, raffinerad
- sojalecitin.

Kapselhölje:

- gelatin
- glycerol (E422)
- titandioxid (E171)
- vatten, renat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen (burken).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lugesteron är förpackat i vita HDPE-burkar innehållande 15 kapslar, med ett vitt barnsäkert skruvkork av polypropen (PP) och ett avdragbart silverfärgat hölje. Burken är förpackad i en pappkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02HE63
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 41494

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.02.2024