

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Ovareline 50 mikrog/ml, injektioneste, liuos naudoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 ml:n koostumus:

Vaikuttava aine:

Gonadoreliini (diasetaattitetrahydraattina).....50,0 mikrogrammaa

Apuaine

Bentsyylialkoholi (E1519) 15,0 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta: lehmät, hiehot.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Kiiman ja ovulaation induktio ja synkronointi yhdessä prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n ($PGF_{2\alpha}$:n) tai sen analogin ja mahdollisesti progesteronin kanssa määrättyinä ajankohtana tapahtuvan keinosiemennyksen (Fixed Time Artificial Insemination, FTAI) ohjelmissa.

Viivästyneen ovulaation hoito (toistuvat siemennykset).

Toistuvasti siemennetty lehmä tai hieho määritellään yleensä eläimeksi, joka on siemennetty vähintään 2 ja usein 3 kertaa, mutta joka ei ole tullut tiineeksi huolimatta siitä, että sen kiimakierto on säännöllinen ja normaali (18–24 päivän välein) ja sen kiimakäyttäytyminen on normaalia, eikä sillä ole synnytyskanavan kliinisiä poikkeavuuksia.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Lypsylehmän fysiologinen tila hoidon antamisajankohtana, kuten lehmän ikä, fyysinen kunto ja edellisestä poikimisesta kulunut aika, saattaa vaikuttaa lehmän vasteeseen synkronointiohjelmille. Hoitovaste ei ole yhdenmukainen laumojen välillä tai samaan laumaan kuuluvilla lehmillä.

Jos ohjelmaan sisältyy hoitajakso progesteronilla, tietyn ajanjakson sisällä kiimaan tulevien lehmien prosenttiosuus on yleensä suurempi verrattuna lehmiin, jotka eivät ole saaneet progesteronihoitoa, ja seuraavan luteaalivaiheen kesto on normaali.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Ei oleellinen.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Gonadoreliini on gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) analogi, joka stimuloi sukupuolihormonien vapautumista. Vahingossa tapahtuvan GnRH-analogialtistuksen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin tai naisiin, joiden lisääntymiskierto on normaali, ei tunneta. Siksi suositellaan, että raskaana olevat naiset eivät anna tätä valmistetta, ja lisääntymiskäisten naisten tulee noudattaa varovaisuutta antaessaan tätä valmistetta. Tätä valmistetta on käsiteltävä varoen vahinkoinjektioiden välttämiseksi. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta valmistetta ei pääse iholle tai silmiin. Jos valmistetta joutuu iholle, huuhtelee iho välittömästi ja perusteellisesti vedellä, sillä GnRH-analogit voivat imeytyä ihon läpi. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä. Henkilöiden, joiden tiedetään olevan yliherkkiä (allergisia) GnRH-analogeille, tulee välttää kosketusta tämän eläinlääkevalmisteen kanssa.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ei ole.

4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaniineilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista tai alkiotoksisista vaikutuksista.

Havainnot tiineistä lehmistä, jotka saivat valmistetta tiineyden varhaisvaiheessa, eivät ole antaneet näyttöä nautan alkioihin kohdistuvista haittavaikutuksista.

Valmisteen antaminen vahingossa tiineelle eläimelle ei todennäköisesti aiheuta haittavaikutuksia.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihakseen.

100 mikrog gonadoreliinia (diasetaattina) eläintä kohti kertainjektiona.

Ts. 2 ml valmistetta eläintä kohti.

Päätöksen käytettävästä ohjelmasta tekee hoidosta vastaava eläinlääkäri kyseisen lauman tai yksittäisen lehmän hoitotavoitteiden perusteella. Seuraavat ohjelmat on arvioitu, ja niitä voidaan käyttää:

Kiiman ja ovulaation induktio ja synkronointi yhdessä prostaglandiini F2 α :n (PGF2 α :n) tai sen analogin kanssa:

- Päivä 0: Ensimmäinen gonadoreliini-injektio (2 ml valmistetta)
- Päivä 7: Prostaglandiinia (PGF2 α) tai analogia injektiona
- Päivä 9: Toinen gonadoreliini-injektio (2 ml valmistetta) tulee antaa.

Eläin on siemennettävä 16–20 tunnin kuluessa viimeisen injektion antamisesta tai aikaisemmin, jos sillä todetaan kiiman merkkejä.

Kiiman ja ovulaation induktio ja synkronointi yhdessä prostaglandiini F2 α :n (PGF2 α :n) tai sen analogin ja progesteronia vapauttavan emätinkierukan kanssa:

Seuraavia määrättyinä ajankohtana tapahtuvan keinosiemennyksen (FTAI) ohjelmia on raportoitu kirjallisuudessa yleisesti:

- Progesteronia vapauttava emätinkierukka asetetaan 7 päivän ajaksi.
- Gonadoreliinia (2 ml valmistetta) injisoidaan progesteronikierukan asetusvaiheessa.
- Prostaglandiinia (PGF2 α) tai sen analogia injisoidaan 24 tuntia ennen kierukan poistamista
- Määrättyinä ajankohtana tapahtuva keinosiemennys tehdään 56 tuntia kierukan poistamisen jälkeen tai
- Gonadoreliinia (2 ml valmistetta) injisoidaan 36 tuntia progesteronia vapauttavan emätinkierukan poistamisen jälkeen ja määrättyinä ajankohtana tapahtuva keinosiemennys tehdään 16–20 tuntia myöhemmin.

Viivästyneen ovulaation hoito (toistuvat siemennykset):

GnRH-valmistetta injisoidaan kiiman aikana.

Tiinehtymisen mahdollisuuden parantamiseksi tulee noudattaa seuraavaa injisointi- ja siemennysaikataulua:

- injektio tulee antaa 4–10 tuntia kiiman havaitsemisen jälkeen
- GnRH-injektion ja keinosiemennyksen välillä suositellaan pidettäväksi vähintään 2 tunnin tauko
- keinosiemennys tulee tehdä tavanomaisten suositusten mukaisesti eli 12–24 tuntia kiiman havaitsemisen jälkeen.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Kun valmistetta annettiin kerta-annoksena jopa 5 kertaa suositeltua annosta suurempi annos tai 1 - 3 päivittäistä annosta suositellulla annoksella, mitattavissa olevia merkkejä joko paikallisesta tai yleisestä kliinisestä intoleranssista ei havaittu.

4.11 Varoaika

Teurastus: nolla vrk.
Maito: nolla tuntia

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinia vapauttavat hormonit
ATCvet-koodi: QH01CA01

5.1 Farmakodynamiikka

Gonadoreliini (diasetaattina) on synteettinen hormoni, joka on kemiallisesti identtinen nisäkäslajien syntetisoiman gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) kanssa.

Gonadoreliini stimuloi aivolisäkkeen gonadotropiinien eli luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) synteesiä ja vapautumista. Sen vaikutus välittyy tietyn plasmakalvoreseptorin kautta. Vain 20 %:n sitoutuminen GnRH-reseptoreihin riittää saamaan aikaan 80 % maksimaalisesta biologisesta vasteesta. GnRH:n sitoutuminen reseptoriinsa aktivoi proteiinkinaasi C:n (PKC) ja myös mitogeneeniaktivoitun proteiinkinaasin (MAPK) kaskadit, jotka muodostavat tärkeän yhteyden solun pinnan ja tumen välisessä signaalinvälityksessä ja mahdollistavat siten gonadotropiinihormonien synteesin.

Yksi selkeimmistä toistuvasti siemennetyillä eläimillä todetuista löydöksistä on viivästynyt ja matalampi preovulatorinen LH-piikki, joka johtaa ovulaation viivästymiseen. GnRH-injektion antaminen kiiman aikana suurentaa spontaania LH-huippuarvoa ja estää ovulaation viivästymisen toistuvasti siemennetyillä eläimillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun eläimelle annetaan lihakseen 100 mikrog gonadoreliinia (diasetaattina), GnRH:n imeytyminen on nopeaa. Enimmäispitoisuus (C_{max}) on $120,0 \pm 34,2$ ng/l, ja se saavutetaan 15 minuutissa (T_{max}). Plasman GnRH-pitoisuudet pienenevät nopeasti. Gonadoreliinin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden (lihakseen vs. laskimoon tapahtuneen annon jälkeen) on arvioitu olevan noin 89 %.

Jakautuminen

Kun 100 mikrog:n radiomerkityn gonadoreliiniannoksen (diasetaattina) antamisesta lihakseen oli kulunut 24 tuntia, suurimmat kudosten radioaktiivisuusmäärät mitattiin tärkeimmistä erityselimistä: maksasta, munuaisista ja keuhkoista. Gonadoreliinin on todettu sitoutuvan 73-prosenttisesti plasman proteiineihin 8 tai 24 tuntia annon jälkeen.

Metabolia

Gonadoreliini on elimistössä luontaisesti esiintyvä peptidi, joka hajoaa nopeasti inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Kun lypsylehmälle annetaan gonadoreliinia lihakseen, se erittyy pääasiallisesti maitoon ja vähemmässä määrin virtsaan ja ulosteeseen. Suuri osa annetusta annoksesta erittyy hiilidioksidina uloshengitysilmaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi (E1519)
Kaliumdivetyfosfaatti
Dikaliumfosfaatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vrk.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 25 °C.
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Sisäpakkauksen materiaali

Värittömästä tyypin I lasista valmistettu injektio pullo (4 ml).
Värittömästä tyypin II lasista valmistettu injektio pullo (10 ml, 20 ml ja 50 ml).
Klooributyylitulppa.

Pakkauskoot

Pahvirasia, jossa yksi 4 ml:n lasinen injektiopullo
Pahvirasia, jossa yksi 10 ml:n lasinen injektiopullo
Pahvirasia, jossa yksi 20 ml:n lasinen injektiopullo
Pahvirasia, jossa yksi 50 ml:n lasinen injektiopullo

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYN TILUVAN HALTIJA

Ceva Santé Animale
10, av de La Ballastière
33500 Libourne
Ranska

8. MYYN TILUVAN NUMERO(T)

36170

9. ENSIMMÄISEN MYYN TILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.07.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Ovareline 50 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning till nötkreatur

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv(a) substans(er):

Gonadorelin (som diacetattetrahydrat)..... 50,0 mikrogram

Hjälpämne(n):

Bensylalkohol (E1519)..... 15,0 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur: kor och kvigor

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För induktion och synkronisering av brunst (östrus) och ägglossning (ovulation) i kombination med prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) eller analog med eller utan progesteron som en del i ett protokoll för artificiell insemination vid en bestämd tidpunkt efter inducerad brunst (FTAI, Fixed Time Artificial Insemination).

Behandling av fördröjd ägglossning (symptomlös omlöpare).

En symptomlös omlöpare, ko eller kviga, definieras vanligen som en individ som har blivit inseminerad åtminstone 2 eller 3 gånger utan att bli dräktig, trots regelbundna normala brunstcykler (var 18:e till 24:e dag), normalt brunstbeteende och utan kliniska symtom från reproduktionsorganen.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Mjölkkons svar på synkroniseringsprotokollet kan påverkas av kons fysiologiska status (ålder, hull och tidsintervall från kalvning) vid behandlingstillfället.

Behandlingssvar kan variera mellan olika besättningar och mellan individer i samma besättning. I behandlingsprotokoll som inkluderar en period med progesteronbehandling är den procentuella andelen kor som visar brunst (östrus) inom en given period vanligen högre än hos kor som inte behandlats och den efterföljande luteala fasen (gulkroppsfasen) har normal varaktighet.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur
Ej relevant.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Gonadorelin är en analog till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) som stimulerar frisättning av könshormoner. Effekten av oavsiktlig exponering för GnRH analoger hos gravida kvinnor eller hos kvinnor med normala reproduktionscykler är inte kända, därför rekommenderas att gravida kvinnor inte administrerar läkemedlet samt att kvinnor i fruktsam ålder administrerar läkemedlet med försiktighet. Undvik självinjektion. Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Undvik kontakt med hud och ögon. Vid hudkontakt, skölj omedelbart och grundligt med vatten eftersom GnRH analoger kan tas upp via huden. Vid oavsiktlig kontakt med ögon, skölj med riklig mängd vatten. Personer som är överkänsliga för GnRH analoger ska undvika kontakt med läkemedlet.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Inga.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier på råtta och kanin har inte gett belägg för teratogena eller fetotoxiska effekter (skadliga effekter på fosterutveckling eller förgiftningseffekter på foster).

Vid observation av dräktiga kor som givits läkemedlet tidigt i dräktigheten har inte några negativa effekter på bovina embryo påvisats.

Oavsiktlig administrering till ett dräktigt djur kommer sannolikt inte att leda till några biverkningar.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.9 Dosering och administreringsätt

Intramuskulär användning.

100 mikrogram gonadorelin (som diacetat) per djur som en engångsbehandling, vilket motsvarar 2 ml av injektionsvätskan per djur.

Beslut om vilket behandlingsprotokoll som ska användas bör göras av ansvarig veterinär beroende på målet med behandlingen i den enskilda besättningen eller behandlingen av den enskilda kon.

Följande protokoll har utvärderats och skulle kunna användas:

Induktion och synkronisering av brunst och ägglösning i kombination med prostaglandin F2 α (PGF2 α) eller analog:

- Dag 0: Första injektionen med gonadorelin (2 ml av läkemedlet)
- Dag 7: Injektion med prostaglandin (PGF2 α) eller analog.
- Dag 9: Andra injektionen med gonadorelin (2 ml av läkemedlet) bör göras.

Djuret bör insemineras inom 16-20 timmar efter den sista injektionen med läkemedlet eller vid observerad brunst om den ses tidigare.

Induktion och synkronisering av brunst och ägglösning i kombination med prostaglandin F2 α (PGF2 α) eller analog samt ett progesteronfrisättande intravaginalt inlägg:

Följande FTAI protokoll förekommer vanligen i litteraturen:

- Använd ett progesteronfrisättande intravaginalt inlägg under 7 dagar.
- Injicera gonadorelin (2 ml av läkemedlet) i samband med att det progesteronfrisättande intravaginala inlägget sätts in.
- Injicera prostaglandin (PGF2 α) eller analog 24 timmar innan intravaginala inlägget tas bort.

- Inseminera (FTAI) 56 timmar efter att intravaginala inlägget har tagits bort, eller
- Injicera gonadorelin (2 ml av läkemedlet) 36 timmar efter att det progesteronfrisättande intravaginalinlägget har tagits bort och inseminera (FTAI) 16 till 20 timmar senare.

Behandling av fördröjd ägglossning (symptomlös omlöpare):

GnRH injiceras under brunst.

För att förbättra dräktighetsresultatet bör följande tidssamordning mellan injektion och insemination följas:

- injektion bör göras mellan 4 till 10 timmar efter positiv brunstkontroll.
- det rekommenderas att hålla ett intervall på åtminstone 2 timmar mellan injektion av GnRH och artificiell insemination.
- artificiell insemination bör utföras enligt rutinprotokoll, det vill säga 12 till 24 timmar efter positiv brunstkontroll.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Efter enstaka administreringar upp till 5 gånger rekommenderad dos eller en till tre dagliga administreringar av rekommenderad dos observeras inga mätbara tecken på lokal eller allmän klinisk intolerans.

4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter: 0 dygn.

Mjölk: 0 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormoner

ATCvet-kod: QH01CA01

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Gonadorelin (som diacetat) är ett syntetiskt framställt hormon som är fysiologiskt och kemiskt identiskt med det gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) som produceras av däggdjur.

Gonadorelin stimulerar tillverkning och frisättning av gonadotropiner från hypofysen d v s luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH). Dess effekt medieras via specifika receptorer i plasmamembranet.

Endast 20% av GnRH receptorerna behöver vara aktiverade för att få 80% av maximalt biologiskt svar. Inbindning av GnRH till dess receptor aktiverar proteinkinase C (PKC) samt mitogenaktiverade proteinkinaskaskader (MAPK) som är en viktig länk för signalöverföring från cellens yta till cellkärnan och därigenom igångsättning av syntes av gonadotropinhormonerna.

Hos omlöpare (djur som måste semineras om) är ett av de vanligaste fynden en försenad och mindre preovulatorisk LH utsvämning vilket leder till försenad ägglossning. Injektion med GnRH under brunst (östrus) ökar den preovulatoriska LH toppen och förhindrar en försenad ägglossning hos omlöpare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

GnRH absorberas snabbt efter intramuskulär administrering av 100 mikrogram gonadorelin (som diacetat). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) $120,0 \pm 34,2$ ng/liter uppnås efter 15 minuter (T_{max}).

GnRH koncentrationen minskar snabbt i plasma.

Den absoluta biotillgängligheten hos gonadorelin (i.m. jämfört med i.v.) uppskattades till ca 89%.

Distribution

24 timmar efter intramuskulär administrering av 100 mikrogram radioaktivt märkt gonadorelin (som diacetat) uppmättes den största mängden vävnadsradioaktivitet i de huvudsakliga utsöndringsorganen lever, njurar och lungor.

8 till 24 timmar efter administrering uppvisar gonadorelin en omfattande plasmaproteinbindning (73%).

Metabolism

Gonadorelin är en naturligt förekommande peptid som snabbt bryts ner till inaktiva metaboliter.

Eliminering

Efter intramuskulär administrering av gonadorelin till mjölkkor är den huvudsakliga utsöndringsvägen via mjölk, därefter via urin och faeces. En stor andel av den administrerade dosen utsöndras som koldioxid i utandningsluften.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol (E1519)

Kaliumdivätefosfat

Dikaliumfosfat

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 2 år

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Material inre förpackning

Färglös typ I injektionsflaska av glas (4 ml)

Färglös typ II injektionsflaska av glas (10, 20 and 50 ml)

Propp av klorobutyl.

Förpackningsstorlekar

Kartong innehållande 1 injektionsflaska av glas á 4 ml

Kartong innehållande 1 injektionsflaska av glas á 10 ml

Kartong innehållande 1 injektionsflaska av glas á 20 ml

Kartong innehållande 1 injektionsflaska av glas á 50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale
10, av de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58060

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2019-03-07

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-07-16