

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Torphen vet 10 mg/ml injektioneste, liuos koirille, kissoille ja hevosille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra sisältää:

Vaikuttava aine:

Butorfanoli 10,0 mg
Vastaa 14,58 milligrammaa butorfanolitartraattia

Apuaineet:

Bentsetoniumkloridi 0,1 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira, kissa ja hevonen.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Koira

Kivunlievitykseen:

- lievän tai kohtalaisen sisäelinkivun lievittämiseen.

Sedaatioon:

- käytetään sedaatioon yhdessä tiettyjen alfa-2-adrenoseptoriagonistien (medetomidiini) kanssa.

Esilääkityksenä ennen yleisanestesiaa:

- Käytetään yhdessä asepromatsiinin kanssa kivunlievitykseen ja sedaatioon ennen yleisanestesian aloittamista. Lisäksi anestesian aloitusaineen (propofoli tai tiopentoni) annostusta voidaan pienentää suhteessa annoksen kokoon.
- Käytetään esilääkityksenä ainoana esianesteettinä.

Anestesiaan:

- käytetään anestesiaan yhdessä medetomidiinin ja ketamiinin kanssa.

Kissa

Kipulääkkeenä kohtalaisen kivun lievittämiseen:

- Käytetään toimenpidettä ennen kivun lievittämiseksi leikkauksen aikana.
- Käytetään toimenpiteen jälkeen kivun lievittämiseksi pienten leikkaustoimenpiteiden jälkeen.

Sedaatioon:

- käytetään sedaatioon yhdessä tiettyjen alfa-2-adrenoseptoriagonistien (medetomidiini) kanssa.

Anestesiaan:

- Käytetään anestesiaan yhdessä medetomidiinin ja ketamiinin kanssa, soveltuu käytettäväksi lyhyiden kivuliaiden anestesiatoimenpiteiden yhteydessä.

Hevonen

Kivunlievitykseen:

- kohtalaisen tai vakavan, ruoansulatuskanavaperäiseen koliikkiin liittyvän vatsakivun lievittämiseen.

Sedaatioon:

- käytetään sedaatioon yhdessä tiettyjen alfa-2-adrenoseptoriagonistien (detomidiini, romifidiini) antamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Kaikki kohde-eläinlajit

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

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on aivovamma tai orgaanisia aivoleesioita.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on ahtauttava hengityselinsairaus, sydämen vajaatoimintaa tai spastisuutta.

Hevonen

Butorfanolin ja detomidiinihydrokloridin yhdistelmä:

Ei saa käyttää hevosille, joilla on ennestään sydämen rytmihäiriöitä tai bradykardia.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa on koliikkia ja siihen liittyvää viivästynyttä mahalaukun tyhjenemistä, sillä tämä yhdistelmä aiheuttaa ruoansulatuskanavan motiliteetin heikentymistä.

Ei saa käyttää hevosille, joilla on emfyseema, koska näillä yhdistelmä voi vaikuttaa mahdollisesti hengityselimistöä lamaannuttavasti.

Ei saa käyttää tiineenä oleville tammoille.

Butorfanolin ja romifidiinin yhdistelmä:

Ei saa käyttää tiineyden viimeisen kuukauden aikana.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Butorfanoli on tarkoitettu käytettäväksi lyhytaikaiseen kivunlievitykseen (hevosilla, koirilla) tai lyhyen–keskipitkän aikavälin kivunlievitykseen (kissoilla) (ks. kohta 5.1). Tapauksissa, joissa todennäköisesti tarvitaan pidempiaikaista kivunlievitystä, on käytettävä vaihtoehtoista lääkeainetta.

Merkittävää sedaatiota ei ilmene, kun butorfanolia käytetään ainoana lääkeaineena kissoilla.

Kissoilla yksilöllinen vaste butorfanoliin voi vaihdella. Jos riittävä kivunlievitysvaste puuttuu, on käytettävä jotain toista kipua lievittävää ainetta.

Kissoilla annoksen kasvattaminen ei lisää haluttujen vaikutusten voimakkuutta tai kestoa.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Kaikki kohde-eläinlajit

Butorfanolin antitussiiviset ominaisuudet voivat johtaa liman kertymiseen hengitysteihin. Tästä syystä eläimillä, joilla on hengityselinsairauksia, joihin liittyy liman tuotannon lisääntyminen, butorfanolia saa käyttää vain hoitavan eläinlääkärin arvioitua hyöty-riskisuhteen.

Ennen kuin valmistetta käytetään yhdessä α 2-adrenoseptoriagonistien kanssa, eläimelle on tehtävä tavanomainen sydämen auskultaatio, ja antikolinergisten lääkkeiden, esim. atropiinin, samanaikaista käyttöä on harkittava.

Butorfanolin ja α 2-adrenoseptoriagonistien yhdistelmää saa käyttää vain varoen eläimillä, joilla on lievä–kohtalainen maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Ole varovainen antaessasi butorfanolia eläimille, jotka saavat samanaikaisesti muita keskushermostodepressantteja (katso kohta 4.8).

Valmisteen turvallisuutta koiranpennuille, kissanpennuille ja varsoille ei ole selvitetty, ja tästä syystä näillä eläimillä valmistetta saa käyttää ainoastaan vain hoitavan eläinlääkärin arvioitua hyöty-riskisuhteen.

Koira

Kun annat laskimoinjektion, älä ruiskuta sitä nopeasti boluksena. Vähennä annosta 25–50 % koirilla, joilla on MDR1-mutaatio.

Kissa

Insuliiniruiskujen tai 1 ml:n asteikkolisten ruiskujen käyttöä suositellaan.

Hevonen

Valmisteen käyttö suositellulla annoksella voi johtaa ohimenevään ataksiaan ja/tai kiihtymiseen. Tästä syystä hoitopaikka on valittava huolella, jotta vältetään hevosen ja ihmisten loukkaantumisia.

Erietyiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Butorfanolilla on opioidiaktiivisuutta.

Butorfanolin yleisimmät haittavaikutukset ihmisillä ovat uneliaisuus, hikoilu, pahoinvointi, huimaus ja pyöräytyminen, ja näitä voi ilmetä vahinkoinjektion jälkeen. Varo, ettet injisoi valmistetta itseesi tai muihin vahingossa. Jos valmistetta injisoidaan vahingossa ihmiseen, on käännettävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta tai myyntipäällystä. Tällaisessa tilanteessa ei saa lähteä ajamaan ajoneuvolla. Vasta-aineena voidaan käyttää opioidiantagonistia (esim. naloksonia).

Pese heti pois kaikki roiskeet iholta ja silmistä.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Kaikki kohde-eläinlajit

Lihakseen annettavaan injektioon voi liittyä vähäistä kipua. Valmistetta saaneissa eläimissä voidaan havaita sedaatiota.

Koira

Hengityselimistön ja sydämen vajaatoimintaa (minkä merkkejä ovat hengitysnopeuden laskeminen, bradykardian kehittyminen ja diastolisen paineen lasku) voi ilmetä (katso kohta 4.5). Vajaatoiminnan suuruus vaihtelee annoksen mukaan. Jos hengityselimistön vajaatoimintaa ilmenee, vasta-aineena voidaan käyttää naloksonia. Kohtalaista–merkittävää sydämen ja keuhkojen vajaatoimintaa voi ilmetä, jos butorfanolia annetaan nopeasti laskimoinjektiona.

Kun butorfanolia käytetään esianesteettinä, antikolinergisen aineen, kuten atropiinin, käyttö suojaaa sydäntä mahdolliselta anesteettien aiheuttamalta bradykardialta.

Ohimenevää ataksiaa, anoreksiaa ja ripulia on ilmoitettu ilmenneen harvinaisissa tapauksissa.

Ruoansulatuskanavan motiliteetti voi heikentyä.

Kissa

Hengityselimistön vajaatoimintaa voi ilmetä. Jos hengityselimistön vajaatoimintaa ilmenee, vasta-aineena voidaan käyttää naloksonia.

Mydriaasia voi ilmetä.

Butorfanolin antaminen voi aiheuttaa kiihtyneisyyttä, ahdistusta, sekavuutta ja huonovointisuutta.

Hevonen

Yleisin haittavaikutus on ataksia, joka voi kestää 3–10 minuutin ajan.

Butorfanolin aiheuttama motorisen aktiivisuuden lisääntyminen ja ataksia voivat kestää joissain tapauksissa 1–2 tuntia.

Levottomuutta ja tärinää sekä sedaatiota ja sen jälkeistä levottomuutta on havaittu joilla in hevosilla.

Suurimmalla ohjeen mukaisella annoksella (0,1 mg/kg) annettu laskimobolusinjektio voi aiheuttaa liikuntaelinten toiminnan kiihtymistä (esim. kävelyn pakonomaista nopeutumista) kliinisesti normaaleilla hevosilla.

Lievää–vakavaa ataksiaa voi ilmetä yhdessä detomidiinin kanssa käytettynä, mutta hevosille ei todennäköisesti kehity äkillistä heikkoutta. Normaaleja varotoimia on noudatettava loukkaantumisen estämiseksi (katso kohta 4.5).

Lievää sedaatiota voi ilmetä noin 15 prosentilla hevosista, kun ne ovat saaneet butorfanolia ainoana lääkeaineena.

Butorfanolilla voi olla myös ruoansulatuskanavan motiliteettia haittaavaa vaikutusta normaaleilla hevosilla, mutta ravinnon ruoansulatuskanavan läpi kulkeminen ei hidastu. Nämä vaikutukset määräytyvät annoksen mukaan, ja ne ovat yleensä vähäisiä ja ohimeneviä.

Sydämen ja keuhkojen vajaatoimintaa voi ilmetä. Yhdessä alfa-2-adrenoreseptoriagonistien kanssa käytettäessä sydämen ja keuhkojen vajaatoiminta voi olla harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtava.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden tai laktaation aikana

Tämän eläinlääkevalmisteen turvallisuutta kohde-eläimillä tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty. Tiineyden ja imetyksen aikana ei suositella butorfanolin käyttöä. Katso myös kohta 4.3.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun butorfanolia käytetään yhdessä tiettyjen α_2 -adrenoreseptoriagonistien (romifidiini tai detomidiini hevosilla; medetomidiini koirilla ja kissoilla), niillä voi olla synergisiä vaikutuksia, mikä edellyttää butorfanolin annoksen pienentämistä (katso kohta 4.5 ja 4.9).

Butorfanoli on antitussiivi, eikä sitä saa käyttää yhdessä yskänlääkkeen kanssa, sillä se voi aiheuttaa liman kertymistä hengitysteihin.

Butorfanolilla on mu (μ)-opiaattireseptoria antagonisoivia vaikutuksia, jotka voivat estää puhtaiden mu (μ)-opiaattiagonistien (esim. morfiini/oksimorfiini) kipua lievittävän vaikutuksen eläimissä, jotka ovat jo saaneet näitä aineita.

Muiden keskushermostodepressanttien samanaikaisen käytön voidaan olettaa vahvistavan butorfanolin vaikutuksia, ja siksi tällaisia lääkkeitä on käytettävä varoen. Butorfanolia on käytettävä pienempänä annoksena, kun näitä aineita annetaan samanaikaisesti sen kanssa.

4.9 Annostus ja antotapa

Koira ja kissa: laskimoon, lihakseen ja ihon alle.

Hevonen: laskimoon.

Eläimet pitää punnita, jotta voidaan määrittää niiden tarkka paino ennen sopivan hoitoannoksen laskemista.

Koirat

Kivunlievitykseen:

Antotapa	Annos, butorfanoli	Valmisteen annos
Laskimoon, lihakseen tai ihon alle	0,20–0,30 mg/kg	0,02–0,03 ml / kg
Kommentti	Laskimoinjektio on annettava hitaasti. Kipua lievittävä vaikutus voidaan havaita 15 minuuttia injektion jälkeen. Anna 15 minuuttia ennen anestesian lopettamista kivunlievitykseen toipumisvaiheessa. Jatkuvassa kivunlievityksessä annostus voidaan toistaa tarpeen mukaan.	

Sedaatiossa yhdessä medetomidiinihydrokloridin kanssa:

Antotapa	Butorfanolin annos	Valmisteen annos	Annos, Medetomidinihydrokloridi
Lihakseen tai Laskimoon	0,1 mg/kg	0,01 ml/kg	0,01*–0,025** mg/kg
Kommentti	Anna sedaation kehittyä 20 minuuttia, jotta se on riittävän syvä, ennen kuin aloitat toimenpiteen. Jos yhdessä antaminen on hyväksytty, medetomidinia ja butorfanolia sisältävät valmisteet voidaan yhdistää ja antaa samassa ruiskussa (katso kohta 6.2).		

*Tarvittavan sedaation voimakkuuden mukaan: 0,01 mg/kg: sedaatioon ja esilääkkeenä barbituraattianestesiassa

**Tarvittavan sedaation voimakkuuden mukaan 0,025 mg/kg: syvään sedaatioon ja esilääkkeenä ketamiinianestesiassa

Käytettäessä esilääkkeenä tai esianesteettina:

- Kun valmistetta käytetään ainoana lääkeaineena:

Antotapa	Butorfanolin annos	Valmisteen annos
Laskimoon, lihakseen tai ihon alle	0,1–0,20 mg/kg	0,01–0,02 ml/kg
Kommentti	15 minuuttia ennen induktiota	

- Kun valmistetta käytetään yhdessä asepromatsiin 0,02 mg/kg -annoksen kanssa:

Antotapa	Butorfanolin annos	Valmisteen annos
Laskimoon tai lihakseen	0,10 mg/kg*	0,01 ml/kg*
Kommentti	Odota vähintään 20 minuuttia, jotta vaikutus alkaa, mutta esilääkkeen antamisen ja hoidon aloittamisen välinen aika voi vaihdella 20 minuutista 120 minuuttiin. Jos yhdessä antaminen on hyväksytty, butorfanolia ja asepromatsiinia sisältävät valmisteet voidaan yhdistää ja antaa samassa ruiskussa (katso kohta 6.2).	

* Annos voidaan nostaa 0,2 mg:aan painokiloa kohti (mikä vastaa 0,02 millilitraa painokiloa kohti), jos eläimellä on jo kipua ennen toimenpiteen aloittamista tai jos leikkauksen aikana tarvitaan tehokkaampaa kivunlievitystä.

Anestesiaan yhdessä medetomidinin ja ketamiinin kanssa:

Antotapa	Butorfanolin annos	Valmisteen annos	Medetomidinin annos	Annos, Ketamiini
Lihakseen	0,10 mg/kg	0,01 ml/kg	0,025 mg/kg	5,0 mg/kg*
Kommentti	Vaikutuksen kumoamista atipame tsolilla ei suositella. Jos yhdessä antaminen on hyväksytty, medetomidinia ja butorfanolia sisältävät valmisteet voidaan yhdistää ja antaa samassa ruiskussa (katso kohta 6.2).			

* Ketamiinia on annettava 15 minuuttia sen jälkeen, kun butorfanolin ja medetomidinin yhdistelmää on annettu lihakseen.

Kissa

Toimenpidettä edeltävään kivunlievitykseen:

Antotapa	Annos, butorfanoli	Annos, valmiste
Lihakseen tai ihon alle	0,4 mg/kg	0,04 ml/kg
Kommentti	Anna 15–30 minuuttia ennen induktioon käytettyjen anesteettien laskimoon antamista. Anna 5 minuuttia ennen lihakseen annettavilla anesteeteilla, kuten asepromatsiin ja ketamiinin tai ksylatsiin ja ketamiinin lihakseen annettavilla yhdistelmillä, annettavan hoidon aloittamista.	

Toimenpiteen jälkeiseen kivunlievitykseen:

Antotapa	Annos, butorfanoli	Annos, valmiste
Ihon alle tai lihakseen	0,4 mg/kg	0,04 ml/kg
Laskimoon	0,1 mg/kg	0,01 ml/kg
Kommentti	Anna 15 minuuttia ennen heräämistä	

Sedaatiossa yhdessä medetomidinihydrokloridin kanssa:

Antotapa	Annos, butorfanoli	Annos, valmiste	Annos, Medetomidinihydrokloridi
Lihakseen tai ihon alle	0,4 mg/kg	0,04 ml/kg	0,05 mg/kg
Kommentti	Paikallispuudutusta on käytettävä haavojen ompelun yhteydessä. Jos yhdessä antaminen on hyväksytty, medetomidiniä ja butorfanolia sisältävät valmisteet voidaan yhdistää ja antaa samassa ruiskussa (katso kohta 6.2).		

Anestesiaan yhdessä medetomidinin ja ketamiinin kanssa:

Antotapa	Annos, butorfanoli	Annos, valmiste	Annos, Medetomidini	Annos, Ketamiini
Lihakseen	0,40 mg/kg	0,04 ml/kg	0,08 mg/kg	5,0 mg/kg*
Laskimoon	0,10 mg/kg	0,01 ml/kg	0,04 mg/kg	1,25–2,50 mg/kg (tarvittavan anestesian syvyyden mukaan)
Kommentti	Jos yhdessä antaminen on hyväksytty, medetomidiniä, butorfanolia ja ketamiinia sisältävät valmisteet voidaan yhdistää ja antaa samassa ruiskussa (katso kohta 6.2).			

Hevonen

Kivunlievitykseen:

Antotapa	Butorfanolin annos	Valmisteen annos
Laskimoon	0,10 mg/kg	1 ml / 100 kg
Kommentti	Kipua lievittävä vaikutus voidaan havaita 15 minuuttia injektion jälkeen. Annostus voidaan toistaa tarvittaessa.	

Sedaatiossa yhdessä detomidiinihydrokloridin kanssa:

Antotapa	Detomidiinihydrokloridin annos	Butorfanolin annos*	Valmisteen annos
Laskimoon	0,012 mg/kg	0,025 mg/kg	0,25 ml / 100 kg
Kommentti	Detomidiini pitää antaa enintään viisi minuuttia ennen butorfanolin antamista.		

*Kliininen kokemus on osoittanut, että kokonaisannos, joka on 5 mg detomidiinihydrokloridia ja 10 mg butorfanolia, saa aikaan tehokkaan, turvallisen sedaation hevosilla, joiden elopaino on yli 200 kg.

Sedaatiossa yhdessä romifidiinin kanssa:

Antotapa	Romifidiinin annos	Butorfanolin annos	Valmisteen annos
Laskimoon	0,04–0,12 mg/kg	0,02 mg/kg	0,2 ml / 100 kg
Kommentti	Romifidiini pitää antaa enintään viisi minuuttia ennen butorfanolin antamista.		

Ennen kuin tämä valmiste yhdistetään toisen eläinlääkevalmisteen kanssa ja annostellaan samaa ruiskua käyttäen, tarkista aina tiedot Tärkeimmät yhteensopimattomuudet-kohdasta (katso kohta 6.2). Lääkepullan lävistuskertojen määrä käytettäessä neulakokoja 21 G ja 23 G ei saa olla yli 100, ja käytettäessä 18 G:n neulaa lävistysten määrä ei saa olla yli 40.

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

Yliannostuksen keskeinen oire on hengityselimistön vajaatoiminta, mikä voidaan kumota naloksonia antamalla.

Butorfanolin ja alfa-2-adrenoreseptoriagonistien yhdistelmien sedatiivisten vaikutusten kumoamiseen voidaan käyttää atipametsolia. Voit kumota näiden yhdistelmien haitalliset sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvat vaikutukset käyttämällä atipametsolia mahdollisesti suurempina annoksina. Atipametsolia ei saa käyttää koirille, joita on hoidettu butorfanolin, medetomidiinin ja ketamiinin yhdistelmällä, joka on annettu lihakseen anestesiaa varten.

Muita mahdollisia yliannostuksen oireita hevosilla ovat levottomuus/kihtyneisyys, lihasten tärinä, ataksia, liiallinen syljenmuodostus, ruoansulatuskanavan motiliteetin heikentyminen sekä kouristukset. Kissoilla yliannostuksen keskeisiä oireita ovat koordinaatiokyvyn menetys, syljenmuodostus ja lievät kouristukset.

4.11 Varo aika

Teurastus: nolla vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, morfinaanjohdokset
ATCvet-koodi: QN02AF01

5.1 Farmakodynamiikka

Butorfanoli on keskushermostoon vaikuttava opioidinen kipua lievittävä lääkeaine, jolla on agonisti-antagonistiaktiivisuutta keskushermoston opiaattireseptoreissa. Opioidireseptorien aktivoituminen liittyy ionijohtavuuden muutoksiin ja G-proteiinien vuorovaikutuksiin, jotka johtavat kivun tuntemuksen estymiseen. Butorfanolilla on agonistiaktiivisuutta kappa (κ) -opioidireseptoria kohtaan sekä antagonistista aktiivisuutta mu (μ) -opioidireseptoria kohtaan. Butorfanolin aktiivisuuden agonistinen osa on kymmenen kertaa voimakkaampi kuin sen antagonistinen osa.

Butorfanoli aiheuttaa ainoana lääkeaineena annoksen mukaan muuttuvan kivunlievityksen, ja se voi aiheuttaa myös sedaatiota (hevoset ja koirat). Butorfanoli yhdessä tiettyjen alfa-2-adrenoreseptoriagonistien kanssa aiheuttaa syvän sedaation ja yhdessä tiettyjen alfa-2-adrenoreseptoriagonistien ja ketamiinin kanssa anestesian.

Kivunlievityksen alkaminen ja kesto:

Kivunlievitys alkaa yleensä 15 minuuttia laskimoon antamisen jälkeen. Yhden hevoselle laskimoon annetun annoksen jälkeen kivunlievitys kestää yleensä 15–60 minuuttia.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon antamisen jälkeen kehoon jakautuva määrä on suuri, mikä viittaa laajaan kudoksiin jakautumiseen. Jakautumistilavuus on 7,4 l/kg kissoilla ja 4,4 l/kg koirilla. Butorfanoli metaboloituu laajasti maksassa ja erittyy pääasiassa virtsaan.

Koirilla butorfanolilla on suuri poistuma lihakseen antamisen jälkeen (noin 3,5 litraa/kg/tunti) ja lyhyt puoliintumisaika (keskimäärin alle 2 tuntia). Tämä viittaa siihen, että keskimäärin 97 % lihakseen annetusta annoksesta poistuu alle 10 tunnissa.

Kissoilla butorfanolilla on suuri poistuma ihon alle antamisen jälkeen ja suhteellisen pitkä puoliintumisaika (noin 6 tuntia). Tämä viittaa siihen, että keskimäärin 97 % ihon alle annetusta annoksesta poistuu noin 30 tunnissa.

Hevosilla butorfanolilla on suuri poistuma laskimoon antamisen jälkeen (keskimäärin 1,3 litraa/kg/tunti) ja lyhyt puoliintumisaika (keskimäärin alle 1 tunti). Tämä viittaa siihen, että keskimäärin 97 % laskimoon annetusta annoksesta poistuu alle 5 tunnissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsetoniumkloridi

Sitruunahappo

Natriumsitraatti

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Butorfanolia ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa samassa ruiskussa, pois lukien seuraavat yhdistelmät:

- butorfanoli ja medetomidiini
- butorfanoli ja medetomidiini ja ketamiini
- butorfanoli ja asepromatsiini.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä eläinlääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Pahvilaatikossa kirkas lasinen injektio pullo (tyypin I lasia), jossa pinnoitettu bromibutylikumitulppa ja alumiinisuljin.

Pakkauskoot: 10 ml ja 20 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Le Vet. Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33653

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.07.2017

Uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.08.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Torphadine vet 10 mg/ml injektionsvätska, lösning för hundar, katter och hästar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

Butorfanol 10,0 mg

Motsvarar 14,58 mg butorfanoltartrat

Hjälpämnen:

Bensetoniumklorid 0,1 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hundar, katter och hästar.

4.2 Indikationer, specificera djurslag

Hund

Som analgetikum:

- För lindring av lätt till måttlig visceral smärta.

Som sedering:

- För sedering, i kombination med vissa alfa-2-adrenoreceptoragonister (medetomidin).

Som premedicinering till narkos:

- För användning i kombination med acepromazin för att bedöva och sedera före induktion av narkos. En dosrelaterad reduktion av dosen av induktionsanestetikum (propofol eller tiopenton) erhålls dessutom.
- För premedicinering ges det som enda premediceringsmedel.

Som anesthesi:

- För anesthesi, i kombination med medetomidin och ketamin.

Katt

Som analgetikum för lindring av måttlig smärta:

- För preoperativ användning för att ge smärtlindring vid kirurgi.
- För postoperativ analgesi efter mindre kirurgiska ingrepp.

Som sedering:

- För sedering, i kombination med vissa alfa-2-adrenoreceptoragonister (medetomidin).

Som anesthesi:

- För anestesi, i kombination med medetomidin och ketamin, lämpligt för kortvariga smärtsamma ingrepp med anestesi.

Häst

Som analgetikum:

- För lindring av måttlig till svår buksmärta i samband med kolik av gastrointestinalt ursprung.

Som sedering:

- För sedering, ges efter administreringen av vissa alfa-2-adrenoreceptoragonister (detomidin, romifidin).

4.3 Kontraindikationer

Alla djurslag

Använd inte vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot något (några) hjälpämne(n).

Använd inte till djur med grav dysfunktion i lever eller njurar.

Använd inte till djur med hjärnskada eller organiska hjärnskador.

Använd inte till djur med obstruktiv luftvägssjukdom, hjärt-dysfunktion eller spastiska tillstånd.

Häst

Kombination av butorfanol/detomidinhydroklorid:

Använd inte till hästar med befintlig hjärt-dysrytmi eller bradykardi.

Använd inte vid fall av kolik i samband med impaktion eftersom kombinationen ger upphov till en nedsatt motilitet i mag-tarmkanalen.

Använd inte till hästar med emfysem på grund av en möjlig dämpande effekt på andningssystemet.

Använd inte till dräktiga ston.

Kombination av butorfanol/romifidin:

Använd inte under den sista dräktighetsmånaden.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Butorfanol är avsett att användas där det behövs en kortvarig analgesi (häst, hund) eller kortvarig till medellång analgesi (katt) (se avsnitt 5.1). I fall där det sannolikt krävs analgesi med längre varaktighet ska ett annat analgetikum användas.

Markant sedering uppkommer inte när butorfanol används som enda medel till katter.

Hos katter kan den individuella reaktionen på butorfanol variera. Om inte tillfredställande reaktion på analgesin erhålls ska ett annat analgetikum användas.

Hos katter orsakar en dosökning inte någon ökad intensitet eller varaktighet av önskade effekter.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Alla djurslag

På grund av dess hostdämpande egenskaper kan butorfanol leda till att det ansamlas slem i andningsvägarna. Hos djur med luftvägssjukdomar som associeras med ökad slemproduktion ska därför butorfanol endast användas i enlighet med en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

Innan läkemedlet används i kombination med alfa-2-adrenoreceptoragonister ska en vanlig hjärtauskultation utföras och samtidig användning av antikolinerga läkemedel, t.ex. atropin, ska beaktas.

Kombinationen av butorfanol och en alfa-2-adrenoreceptoragonist bör användas med försiktighet till djur med lindrig till måttlig dysfunktion i lever eller njurar.

Försiktighet måste iakttas när butorfanol administreras till djur som samtidigt behandlas med andra medel som har en dämpande effekt på centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

Läkemedlets säkerhet för valpar, kattungar och föl har inte fastställts och till dessa djur ska läkemedlet därför endast användas i enlighet med en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

Hund

När läkemedlet administreras som en intravenös injektion ska den inte injiceras snabbt som en bolus. För hundar med MDR1-mutation ska dosen reduceras med 25–50 %.

Katt

Användning av antingen insulinsprutor eller 1 ml-graderade sprutor rekommenderas.

Häst

Användningen av läkemedlet vid rekommenderad dos kan leda till övergående ataxi och/eller upphetsning. För att förhindra skador på patienten och på personer vid behandling av hästar bör därför platsen för behandlingen väljas noga.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Butorfanol har opioid aktivitet.

De vanligaste biverkningarna av butorfanol hos människa är dåsighet, svettning, illamående, yrsel och vertigo och dessa kan uppkomma efter oavsiktlig självinjektion. Iakttag försiktighet för att undvika oavsiktlig injektion/självinjektion. Uppsök genast läkare vid oavsiktlig självinjektion och visa upp information eller etiketten. Kör inte bil. En opioidantagonist (t.ex. naloxon) kan användas som motgift.

Tvätta omedelbart bort spill på hud eller i ögonen.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Alla djurslag

En viss smärta kan förekomma efter en intramuskulär injektion. Sederig kan noteras hos behandlade djur.

Hund

Andningsdepression och dämpande effekt på hjärtfunktionen (visas genom en sänkning av andningsfrekvensen, utveckling av bradykardi och en sänkning av det diastoliska trycket) kan förekomma (se avsnitt 4.5). Depressionsgraden är dosberoende. Om andningsdepression förekommer kan naloxon användas som motgift. Måttlig till markant hjärt-lungdepression kan förekomma om butorfanol ges snabbt via intravenös injektion.

När butorfanol används som pre-anestetikum kommer användning av ett antikolinergikum såsom atropin att skydda hjärtat mot möjlig narkotikainducerad bradykardi.

Övergående ataxi, anorexi och diarré har rapporterats förekomma i sällsynta fall.

Nedsatt motilitet i mag-tarmkanalen kan förekomma.

Katt

Andningsdepression kan förekomma. Om andningsdepression förekommer kan naloxon användas som motgift.

Mydriasis förekommer sannolikt.

Butorfanoladministrering kan ge upphov till upphetsning, oro, desorientering och dysfori.

Häst

Den vanligaste biverkningen är lindrig ataxi som kan kvarstå i 3 till 10 minuter.

En ökad motorisk aktivitet och ataxi framkallad av butorfanol har varat i 1–2 timmar i vissa fall.

Både rastlöshet, och darrning och sederig följt av rastlöshet, har setts hos vissa hästar.

En intravenös bolusinjektion vid den maximala angivna dosen (0,1 mg/kg kroppsvikt) kan resultera i exciteriska lokomotoriska effekter (t.ex. att gå fram och tillbaka) hos kliniskt normala hästar.

Lindrig till svår ataxi kan uppkomma i kombination med detomidin, men det är osannolikt att hästar kollapsar. Gängse försiktighetsåtgärder ska iaktas för att förhindra skador (se avsnitt 4.5).

Lindrig sederig kan förekomma hos cirka 15 % av alla hästar efter administrering av butorfanol som enda medel.

Butorfanol kan även ha negativa effekter på motiliteten i mag-tarmkanalen hos normala hästar, även om det inte finns någon sänkning av gastrointestinal passagetid. Dessa effekter är dosrelaterade, och i allmänhet mindre och övergående.

Depression av hjärt-lungsystemet kan förekomma. När läkemedlet används i kombination med alfa-2-adrenoceptoragonister kan depression av hjärt-lungsystemet vara dödlig i sällsynta fall.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet och laktation

Säkerhet av detta läkemedel har inte fastställts hos djurslagen under dräktighet och laktation.

Användning av butorfanol under dräktighet och laktation rekommenderas inte. Se även avsnitt 4.3.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När butorfanol används i kombination med vissa alfa-2-adrenoreceptoragonister (romifidin eller detomidin hos hästar, medetomidin hos hundar och katter) förekommer synergieffekter som kräver att butorfanoldosen sänks (se avsnitt 4.5 och 4.9).

Butorfanol är hostdämpande och ska inte användas i kombination med en expektorant eftersom det kan leda till en ansamling av slem i luftvägarna.

Butorfanol har antagonistegenskaper på opiat mu (μ)-receptorn, vilket kan eliminera den analgetiska effekten av rena opioid mu (μ)-agonister (t.ex. morfin/oxymorfin) hos djur som redan har fått dessa medel.

Den samtidiga användningen av andra medel som verkar dämpande på centrala nervsystemet borde förstärka effekterna av butorfanol och sådana läkemedel ska användas med försiktighet. En reducerad butorfanoldos ska användas vid samtidig administrering av dessa medel.

4.9 Dos och administreringsätt

Hund och katt: Intravenös, intramuskulär och subkutan användning.

Häst: Intravenös användning

Djur ska vägas för att fastställa en korrekt kroppsvikt innan den lämpliga behandlingsdosen beräknas.

Hund

För analgesi:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läkemedelsdos
i.v., i.m. eller s.c.	0,20–0,30 mg/kg kroppsvikt	0,02–0,03 ml/kg kroppsvikt
Kommentar	Iv-injektion ska ges långsamt. Analgetiska effekter ses inom 15 minuter efter injektion. Administrera 15 minuter innan anestesi avslutas för att ge smärtlindring under uppvakningsfasen. För kontinuerlig smärtlindring upprepas doseringen vid behov.	

För sedering i kombination med medetomidinhydroklorid:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läkemedelsdos	Dos medetomidinhydroklorid
--------------------	----------------	---------------	----------------------------

i.m. eller i.v.	0,1 mg/kg kroppsvikt	0,01 ml/kg kroppsvikt	0,01*–0,025**mg/kg kroppsvikt
Kommentar	Vänta 20 minuter tills djup sedering utvecklats innan ingreppet påbörjas. Om kompatibilitet är vedertagen kan läkemedel som innehåller medetomidin och butorfanol kombineras och administreras i samma spruta (se avsnitt 6.2).		

*Beroende på vilken grad av sedering som krävs: 0,01 mg/kg: För sedering och som premedicinering till barbituranestesi

*Beroende på graden av sedering som krävs 0,025 mg/kg: För djup sedering och som premedicinering till ketaminanestesi

För användning som premedicinering/pre-anestetikum:

- När läkemedlet används som enda medel:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos
i.v., i.m. eller s.c.	0,1–0,20 mg/kg kroppsvikt	0,01–0,02 ml/kg kroppsvikt
Kommentar	15 minuter före induktion	

- När läkemedlet används tillsammans med 0,02 mg/kg acepromazin:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos
i.v. eller i.m.	0,10 mg/kg kroppsvikt*	0,01 ml/kg kroppsvikt*
Kommentar	Vänta minst 20 minuter innan verkan inträder, men tiden mellan premedicinering och induktion är flexibel från 20–120 minuter. Om kompatibilitet är vedertagen kan läkemedel som innehåller butorfanol och acepromazin kombineras och administreras i samma spruta (se avsnitt 6.2).	

* Dosen kan ökas till 0,2 mg/kg (motsvarar 0,02 ml/kg) om djuret har ont redan innan ingreppet inleds eller om en högre nivå av analgesi krävs under ingreppet.

För anestesi i kombination med medetomidin och ketamin:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos	Dos medetomidin	Dos ketamin
i.m.	0,10 mg/kg kroppsvikt	0,01 ml/kg kroppsvikt	0,025 mg/kg kroppsvikt	5,0 mg/kg kroppsvikt*
Kommentar	Reversering med atipamezol rekommenderas inte Om kompatibilitet är vedertagen kan läkemedel som innehåller medetomidin och butorfanol kombineras och administreras i samma spruta (se avsnitt 6.2).			

* Ketamin ska administreras 15 minuter efter den intramuskulära administreringen av butorfanol/medetomidinkombinationen.

Katt

För preoperativ analgesi:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos
i.m. eller s.c.	0,4 mg/kg kroppsvikt	0,04 ml/kg kroppsvikt
Kommentar	Administrera 15–30 minuter före administreringen av intravenösa induktionsanestetika Administrera 5 minuter före induktion av intramuskulära induktionsanestetika såsom kombinationer av intramuskulärt acepromazin/ketamin eller xylazin/ketamin	

För postoperativ analgesi:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos
s.c. eller i.m.	0,4 mg/kg kroppsvikt	0,04 ml/kg kroppsvikt
i.v.	0,1 mg/kg kroppsvikt	0,01 ml/kg kroppsvikt
Kommentar	Administrera 15 minuter före uppvaknande	

För sedering i kombination med medetomidinhydroklorid:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos	Dos medetomidinhydroklorid
i.m. eller s.c.	0,4 mg/kg kroppsvikt	0,04 ml/kg kroppsvikt	0,05 mg/kg kroppsvikt
Kommentar	Lokal anestetikainfiltration ska användas för sårsuturering. Om kompatibilitet är vedertagen kan läkemedel som innehåller medetomidin och butorfanol kombineras och administreras i samma spruta (se avsnitt 6.2).		

För anestesi i kombination med medetomidin och ketamin:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos	Dos medetomidin	Dos ketamin
i.m.	0,40 mg/kg kroppsvikt	0,04 ml/kg kroppsvikt	0,08 mg/kg kroppsvikt	5,0 mg/kg kroppsvikt*
i.v.	0,10 mg/kg kroppsvikt	0,01 ml/kg kroppsvikt	0,04 mg/kg kroppsvikt	1,25–2,50 mg/kg kroppsvikt (beroende på hur djup anestesi som behövs)
Kommentar	Om kompatibilitet är vedertagen kan läkemedel som innehåller medetomidin, butorfanol och ketamin kombineras och administreras i samma spruta (se avsnitt 6.2).			

Häst

För analgesi:

Administreringsväg	Dos butorfanol	läke medelsdos
i.v.	0,10 mg/kg kroppsvikt	1 ml/100 kg kroppsvikt
Kommentar	Analgetiska effekter ses inom 15 minuter efter injektion. Dosen kan upprepas vid behov.	

För sedering i kombination med detomidinhydroklorid:

Administreringsväg	Dos av detomidinhydroklorid	Dos butorfanol*	läke medelsdos
i.v.	0,012 mg/kg kroppsvikt	0,025 mg/kg kroppsvikt	0,25 ml/100 kg kroppsvikt
Kommentar	Detomidin ska administreras upp till 5 minuter före butorfanoldosen.		

*Klinisk erfarenhet har visat att en sammanlagd dosfrekvens på 5 mg detomidinhydroklorid och 10 mg butorfanol ger effektiv, säker sedering av hästar med en kroppsvikt på över 200 kg.

För sedering i kombination med romifidin:

Administreringsväg	Dos av romifidin	Dos butorfanol	läke medelsdos
i.v.	0,04–0,12 mg/kg kroppsvikt	0,02 mg/kg kroppsvikt	0,2 ml/100 kg kroppsvikt
Kommentar	Romifidin ska administreras upp till 5 minuter före butorfanoldosen.		

Innan läkemedlet kombineras och administreras i samma spruta som ett annat läkemedel, se alltid avsnittet ”Viktiga Inkompatibiliteter” (avsnitt 6.2).

Det maximala antalet punktioner av injektionsflaskan vid användning av nålkaliber 21 G och 23 G ska inte överstiga 100, och vid användning av en nål med kaliber 18 G ska maximum inte överstiga 40.

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

Det primära tecknet på överdosering är andningsdepression, vilken kan hävas med naloxon.

För att häva den sederande effekten av kombinationer av butorfanol/alfa-2-adrenoreceptoragonist kan atipamezol användas. För att häva negativa hjärt-lungeeffekter av dessa kombinationer kan det krävas högre doser av atipamezol. Atipamezol ska inte användas till hundar som behandlas med en kombination av butorfanol, medetomidin och ketamin som används intramuskulärt för att ge anestesi.

Andra möjliga tecken på överdosering hos häst är rastlöshet/lättretlighet, muskeltremor, ataxi, hypersalivering, nedsatt gastrointestinal motilitet och krampanfall. Hos katt är de primära tecknen på överdosering inkoordination, salivering och lindriga kramper.

4.11 Karenstid

Kött och slaktbiprodukter: noll dagar

Ej godkänt för användning till ston som producerar mjölk för humankonsumtion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Opioider, Morfindervivat

ATCvet-kod: QN02AF01

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Butorfanol är ett centralt verkande opioidanalgetikum med agonist-antagonistverkan på opiatreceptorer i centrala nervsystemet. Aktivering av opioidreceptorer är kopplat till förändringar i jonledning och G-proteininteraktioner, vilket leder till hämning av smärtöverföring. Butorfanol verkar agonistiskt på opioidreceptorer av kappa (κ)-subtyp och antagonistiskt på opioidreceptorer av mu (μ)-subtyp. Agonistkomponenten i butorfanolaktiviteten är tio gånger starkare än antagonistkomponenten.

Butorfanol som enda medel ger dosberoende analgesi och kan även orsaka sedering (hästar och hundar). Butorfanol i kombination med vissa alfa-2-adrenoreceptoragonister leder till djup sedering och i kombination med vissa alfa-2-adrenoreceptoragonister och ketamin till anestesi.

Inträde och varaktighet av analgesi:

Analgesi uppkommer i allmänhet inom 15 minuter efter intravenös administrering. Efter en intravenös engångsdos till hästar brukar analgesin vara i 15–60 minuter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distributionsvolymen efter intravenös injektion är stor, vilket tyder på omfattande distribution i vävnader. Distributionsvolymen är 7,4 l/kg hos katter och 4,4 l/kg hos hundar. Butorfanol metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras främst i urin.

Hos hundar har butorfanol efter intramuskulär administrering en hög clearance (omkring 3,5 l/kg/timme) och en kort terminal halveringstid (medel < 2 timmar). Detta tyder på att i genomsnitt 97 % av en intramuskulär dos elimineras på mindre än 10 timmar.

Hos katter har butorfanol efter subkutan administrering en relativt lång terminal halveringstid (omkring 6 timmar). Detta tyder på att i genomsnitt 97 % av en subkutan dos elimineras på cirka 30 timmar.

Hos hästar har butorfanol efter intravenös administrering en hög clearance (i genomsnitt 1,3 l/kg/timme) och en kort terminal halveringstid (medel < 1 timme). Detta tyder på att i genomsnitt 97 % av en intravenös dos elimineras på mindre än 5 timmar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensetoniumklorid

Citronsyra

Natriumcitrat

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Butorfanol får inte blandas med andra läkemedel i samma spruta med undantag av följande kombinationer:

- butorfanol/medetomidin
- butorfanol/medetomidin/ketamin
- butorfanol/acepromazin

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaskor av klart typ I-glas förslutna med en belagd bromobutylgummipropp och ett aluminiumlock i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 10 ml och 20 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

Le Vet. Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33653

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 20.07.2017

Datum för förnyat godkännande:

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.08.2021

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING