

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoxon 2, 2 mg tabletid

Zoxon 4, 4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zoxon 2: tablett sisaldab 2 mg doksasosiini (vastab 2,42 mg doksasosiinmesülaadile).

Zoxon 4: tablett sisaldab 4 mg doksasosiini (vastab 4,85 mg doksasosiinmesülaadile).

INN . *Doxazosinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: veevaba laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Zoxon 2: valkjast piklik tablett, ovaalse kujuga, ühel küljel poolitusvagu ja pressitud märgid ZX ja 2. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Zoxon 4: valkjast piklik tablett, ovaalse kujuga, ühel küljel poolitusvagu ja pressitud märgid ZX ja 4. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Eesnäärme healoomuline suurenemine.

Märkus.

Arteriaalne hüpertensioon. Doksasosiini kasutatakse essentsiaalse hüpertensiooni raviks. Kui doksasosiini üksi ei osutu antihüpertensiivse ravimina piisavalt tõhusaks, võib seda kombineerida teiste antihüpertensiivsete vahenditega (tiasiiddiureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, kaltsiumi kanali blokaatorid, ACE inhibiitorid).

Ravim on mõeldud täiskasvanutele.

Eesnäärme healoomuline suurenemine. Doksasosiin on näidustatud uriini väljutamise takistuse ja teiste eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomite puhul. Doksasosiini võib kasutada nii kõrgeenenud kui normaalse vererõhu korral eesnäärme healoomulise hüperplaasia esinemisel. Üheaegselt hüpertensiooni ja eesnäärme healoomulise hüperplaasia all kannatavatel patsientidel mõjutab doksasosiin efektiivselt mõlemat haigusseisundit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine.

Arteriaalne hüpertensioon.

Ravi tuleks alustada annusega 1 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt toimest võib 1 või 2 nädala pärast annust suurendada kuni 2 mg doksasosiini 1 kord ööpäevas ning seejärel 4 mg doksasosiini ööpäevas

ja lõpuks 8 mg doksasosiini ööpäevas. Enim kasutatud annus on 2...4 mg doksasosiini üks kord ööpäevas. Soovitav maksimaalne annus on 16 mg ööpäevas.

Eesnäärme healoomuline suurenemine. Ravi tuleks alustada annusega 1 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel (ebapiisavad muutused urodünaamika testi tulemustes või düsuuriliste sümptomite püsimisel) võib 1 või 2 nädala pärast annust suurendada kuni 2 mg doksasosiini ööpäevas, seejärel kuni 4 mg doksasosiini ööpäevas. Soovitav maksimaalne ööpäevane annus on 8 mg doksasosiini.

Ravimi kasutamine neerufunktsiooni häiretega patsientidel.

Doksasosiini farmakokineetika jääb neerupuudulikkusega patsientidel muutumatuks. Olemasoleva neerufunktsioonihäire süvenemist ravimi manustamisel ei ole leitud. Seega võivad niisugused patsiendid saada ravimit tavalises annuses.

Ravimi kasutamine maksafunktsiooni häiretega patsientidel.

Maksafunktsiooni häiretega patsientidele võib manustada doksasosiini soovitatud annustes, jälgides individuaalset reageerimist ravile (vt lõik 4.4).

Ravimi kasutamine lastel.

Ebapiisava kliinilise kogemuse tõttu ei ole doksasosiini manustamine lastele soovitatav.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakatel patsientidel võib kasutada tavaannuseid.

Manustamisviis.

Tabletid neelatakse tervelt, ilma närimata, koos vee või muu joogiga.

Doksasosiini manustatakse tavaliselt üks kord ööpäevas.

Doksasosiini võib võtta nii hommikul kui ka õhtul.

Täielik toime saabub 4 nädala jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ravimi manustamine on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus doksasosiini, teiste kinasoliini derivaatide (nt prasosiin, terasosiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- patsientidel, kellel on anamneesis ortostaatiline hüpotensioon;
- patsientidel, kellel on healoomuline eesnäärme hüperplaasia ja sellega kaasnev ülemiste kuseteede obstruktsioon, krooniline kuseteede infektsioon või põiekiivid

Arteriaalse hüpertensiooni ravis on ravim vastunäidustatud ka:

- rinnaga toitmise ajal.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravis on ravim vastunäidustatud ka:

- patsientidel, kellel on anamneesis hüpotensioon.

Doksasosiin on vastunäidustatud monoterapiiana patsientidele, kellel esineb ületäitunud põis või anuuria kas koos progresseeruva neerupuudulikkusega või ilma.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ortostaatiline hüpotensioon

Ravi algus: Doksasosiini alfa-adrenolüütilise toime tõttu võivad mõnedel patsientidel tekkida ortostaatilise hüpotensiooni nähud, mille väljenduseks on pearinglus ja nõrkustunne või harvadel juhtudel ka teadvuskadu (minestus), seda eriti ravi algusperioodil. Ravi algusperioodil on soovitatav vererõhu jälgimine, et vähendada võimalike ortostaatilise hüpotensiooni sümptomite teket. Patsiente tuleb hoiatada, et nad hoiduksid olukordadest, kus doksasosiini poolt esile kutsutud pearinglus või nõrkustunne võib nad seada võimalikku vigastusohu.

Kasutamine koos PDE-5 inhibiitoritega.

Samaaegsel doksasosiini manustamisel koos PDE-5 inhibiitoritega (sildenafil, tadalafil, vardenafiil) tuleb olla ettevaatlik, sest see võib mõnedel patsientidel tekitada sümptomaatilist hüpotensiooni. Posturaalse hüpotensiooni tekkeriski minimeerimiseks peab patsient olema enne fosfodiesteras-5-inhibiitorite kasutamist stabiilsel alfa-blokaatorravil.

Maksapuudulikkus.

Nagu iga teisegi täielikult maksa poolt metaboliseeritava ravimi korral, tuleb ka doksasosiini manustamisse maksapuudulikkusega haigetele suhtuda ettevaatusega. Kuna kliiniline kogemus maksapuudulikkusega patsientidel puudub, ei ole soovitatav neil seda ravimit kasutada.

Toimed seedetraktile.

Muutused seedetraktis võivad mõjutada doksasosiini farmakokineetikat ning seetõttu ka kliinilist toimet. Ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esineb seedetrakti oluline kitsenemine.

Kasutamine raske südamehaigusega patsientidel.

Teiste alfa-adrenolüütiliste ja veresooni laiendavate ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik doksasosiini manustamisel järgmiste raskete südamehaigustega patsientidele:

- kõrge minutimahuga südamepuudulikkus;
- kopsuturse, mille põhjuseks on aordi- või mitraalstenosis;
- parema vatsakese puudulikkus, mille põhjuseks on kopsuemboolia või perikardi efusioon;
- vasaku vatsakese madala täitumisrõhuga puudulikkus.

Raske südamehaigusega patsientidel võib kiire ja liigne vererõhu langus esile kutsuda rinnaangiini sümptomite ägenemise.

Kasutamine kataraktioperatsiooni läbinud patsientidel

„Operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi“ (IFIS, väikese pupilli sündroomi variant) on katarakti operatsioonide käigus täheldatud mõnedel patsientidel, keda ravitakse või on varem ravitud tamsulosiiniga. Üksikuid teateid on samuti saadud teiste alfa1-adrenoblokaatorite puhul ja ravimirühma toime võimalust ei saa välistada. Et IFIS võib põhjustada protseduuri tüsistuste sagenemist katarakti operatsiooni ajal, tuleb silmakirurgi enne operatsiooni teavitada praegusest või varasemast alfa1-adrenoblokaatorite kasutamisest.

Patsiente, kellel esineb healoomuline eesnäärme suurenemine koos paisuga ülemistes kuseteedes, kroonilise kuseteede põletikuga või põie kividega, ei tohiks doksasosiiniga ravida.

Selle grupi ravimeid ei tohiks manustada patsientidele, kellel esineb ületäitunud põis, anuuria või progressiivne neerupuudulikkus.

Ravim sisaldab abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksasosiini antihüpertensiivset toimet võivad tugevdada:

- ravimid, mis langetavad vererõhku;
- ravimid, mis laiendavad veresooni, nt nitraadid;
- PDE-5 inhibiitorid (sildenafil, tadalafil, vardenafiil) (vt lõik 4.4).

Doksasosiini antihüpertensiivset toimet võivad vähendada:

- mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA);
- östrogeenid;
- sümpatomimeetikumid.

Doksasosiin võib vähendada dopamiini, efedriini, epinefriini, metaraminooli, metoksamiini ja fenüülefriini toimet arteriaalsele vererõhule ja veresoontele. Et puuduvad andmed koostoimete kohta teiste ravimitega, mis mõjutavad maksa ainevahetust, tuleb olla väga ettevaatlik nende samaaegsel manustamisel doksasosiiniga.

22-l tervel meessoost vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus täheldati 1 mg doksasosiini ühekordsel manustamisel koos tsimetidiiniga (4-päevase annustamisperioodi [400 mg kaks korda ööpäevas] esimesel päeval) doksasosiini keskmise AUC 10%-list suurenemist ilma statistiliselt oluliste muutusteta doksasosiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja poolväärtusaja osas. Nimetatud doksasosiini AUC 10%-line suurenemine kasutamisel koos tsimetidiiniga jääb doksasosiini ja platseebo manustamisel täheldatud keskmise AUC individuaalsete kõikumiste (27% ulatuses) piiridesse.

Suurem osa (98%) vereplasmas ringlevast doksasosiinist on seotud plasmavalkudega. Inimplasmaga *in vitro* uuringutest on selgunud, et doksasosiin ei mõjuta digoksiini, varfariini, fenütoiini ja indometatsiini seondumist plasmavalkudega.

Kliinilises praktikas on doksasosiini manustatud koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beeta-blokaatorite, antibiootikumide, suukaudsete antidiabeetiliste ravimite, kusihaappe eritumist soodustavate preparaatide ja antikoagulantidega ilma et oleks täheldatud kahjulikke koostoimeid. Siiski puuduvad nende koostoimete kohta ametlikud uuringud.

Doksasosiin võib tõsta seerumi reniini aktiivsust ja vanilliinmandelhappe ekskretsiooni uriini kaudu. Seda tuleb arvestada labori analüüside hindamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Hüpertensiooni näidustuse korral

Kuigi loomkatsetes ei ole doksasosiinil leitud otsest teratogeenset toimet, täheldati doksasosiini väga suurte annuste (mis ületasid umbes 300 korda maksimaalse soovitatava annuse inimesel) kasutamisel loodete suremuse suurenemist. .

Et rasedatel ei ole doksasosiiniga läbi viidud adekvaatseid ja kontrollitud uuringuid, ei ole doksasosiini kasutamise ohutus raseduse ja rinnaga toitmise ajal tõestatud. Raseduse ajal tohib doksasosiini kasutada üksnes juhul, kui sellest loodetav kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Doksasosiin on vastunäidustatud imetamise ajal, sest loomuuringute andmetel kumuleerub ravim lakteerivate rottide rinnapiima ja puudub teave ravimi eritumise kohta imetavate naiste rinnapiima. Ravi vajadusel tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 5.3).

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustuse korral

See lõik ei ole kohaldatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Iivelduse, suurenenud nõrkuse ja pearingluse võimalik esinemine ravi alguses võib mõjutada tegevusi, mis nõuavad suurenenud tähelepanu, mootorika koordineerimist ja kiiret otsuste tegemist (nt mootorsõidukite juhtimine, masinatega töötamine, töötamine kõrgustes jne). Nimetatud kõrvaltoimed on enam väljendunud ravi alguses, annuse suurendamisel, üleminekul teisele preparaadile või koostoides alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kasutatakse järgnevaid esinemissagedusi: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$, harv $\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$, väga harv $< 1/10000$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon ravimile
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Aeg-ajalt	Anoreksia, podagra, suurenenud söögiisu
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Aeg-ajalt Väga harv	Ärevus, depressioon, unetus Agiteeritus, närvilisus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Pearinglus, peavalu, unisus Tserebrovaskulaarne atakk, hüpesteesia, sünnikoop, treemor Posturaalne pearinglus, paresteesia
<i>Silma kahjustused</i>	Väga harv Teadmata	Hägune nägemine Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (vt lõik 4.4)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt	Peapööritus Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Südamepekslemine, tahhükardia Stenokardia, müokardiinfarkt Bradükardia, südame rütmihäired
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage Väga harv	Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon Õhetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Bronhiit, köha, düspnoe, nohu Ninaverejooks Bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, iiveldus Kõhukinnisus, kõhulahtisus, meteorism, oksendamine, gastroenteriit Maitseastingu häired
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Aeg-ajalt Väga harv	Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates Kolestaas, hepatiit, ikterus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Sügelus Nahalööve Alopeetsia, purpur, urtikaaria
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Seljavalu, lihaskoe valu Liigesevalu Lihaskrambid, lihaskoe nõrkus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Tsüstiit, kusepidamatus Düsuuria, hematuuria, sage urineerimine Urineerimishäire, noktuuria, polüuuria, suurenenud diurees
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Impotentsus Günekomastia, priapism Retrograadne ejakulatsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Asteenia, valu rinnus, gripitaolised sümptomid, perifeerne turse Valu Väsimus, haiglane enesetunne, näoturse
<i>Uuringud</i>	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus

4.9 Üleannustamine

Doksasosiini üleannustamise peamine sümptom on hüpotensioon. Esmalt tuleb haige asetada selili lamama, pea ülejäänud kehast madalamal. Vajadusel tuleb rakendada muid toetavaid ravimeetmeid, et stabiliseerida verevoolu ja patsiendi elulisi näitajaid. Et doksasosiin seondub olulisel määral plasmavalkudega, ei ole dialüüsravi efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Alfa adrenoblokaatorid, ATC-kood: C02CA04

Eesnäärme healoomuline hüperplaasia.

Doksasosiini manustamisel eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral paranevad oluliselt urodünaamilised näitajad ja vähenevad haigussümptomid. Positiivne toime eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral on seletatav eesnäärme silelihastes ja kapslis ning kusepõie kaela piirkonnas asuvate adrenergiliste alfa 1-retseptorite selektiivse blokeerimisega.

Doksasosiin avaldab vasodilateerivat toimet postsünaptiliste alfa 1-adrenoretseptorite (moodustavad enam kui 70% eesnärves leiduvatest α -adrenoretseptoritest) selektiivse konkureeriva blokeerimise kaudu.

Arteriaalne hüpertensioon

Doksasosiini manustamisel kõrge vererõhuga haigetele täheldatakse kliiniliselt olulist vererõhu langust, mille põhjuseks on süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemine veresoontes leiduvate α 1-adrenoretseptorite selektiivse blokeerimise tagajärjel. Manustamisel üks kord päevas püsib kliiniliselt oluline vererõhku langetav toime 24 tundi pärast ravimi manustamist. Vererõhu langus ilmneb järkjärgult, kusjuures maksimaalne doksasosiini toime saabub 2...6 tundi pärast manustamist. Hüpertensiooniga patsientidel on doksasosiinravi käigus vererõhu väärtused lamades ja seistes sarnased.

Pikaajalise doksasosiinravi käigus ei täheldatud ravimtolerantsuse tekkimist. Harvadel juhtudel võib pikaajalise ravi käigus plasma reniini aktiivsus suurenedagi ja tekkida tahhükardia.

Doksasosiin avaldab soodsat toimet lipiidide ainevahetusele, suurendades oluliselt HDL/üldkolesterooli suhet ning vähendades triglütseriidide ja üldkolesterooli sisaldust veres. See on doksasosiini eeliseks diureetikumide ja β -adrenoblokaatorite ees, mis mõjustavad nimetatud parameetreid vastupidises suunas. Kõrge vererõhk ja plasma suurenenud lipiididesisaldus on südame isheemiatõve tõestatud riskifaktoriteks, mistõttu doksasosiini toimel täheldatav vererõhu langus ja soodne toime lipiidide metabolismile vähendab riski südame isheemiatõve tekkeks.

Doksasosiinravi tulemusena on täheldatud südame vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemist, trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist ja koeplasminogeeni aktivaatori stimuleerimist. Samuti suurendab doksasosiin diabeedihaigete tundlikkust insuliini suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Doksasosiin imendub terapeutiliste annuste suukaudsel manustamisel hästi, saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni umbes 1...2 tundi pärast manustamist.

Biotransformatsioon/eritumine

Ligikaudu 98% vereplasmas olevast doksasosiinist on seondunud plasmavalkudega. Doksasosiini eliminatsioon vereplasmast on bifaasiline, kusjuures terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi. Nimetatud farmakokineetilisel omadusel põhineb ka doksasosiini manustamine üks kord ööpäevas. Doksasosiin metaboliseerub peaaegu täielikult, muutumatul kujul eritub vähem kui 5%

manustatud ravimist. Kõik metaboliidid on inaktiivsed. Neerupuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringutes ei ole võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatud olulisi erinevusi doksasosiini farmakokineetikas.

Doksasosiini kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel on vähe andmeid. Kaheteistkümmel mõõduka maksafunktsiooni puudulikkusega haigel läbi viidud uuringus täheldati doksasosiini ühekordse manustamise järgselt AUC 43%-list suurenemist ja oraalse kliirensi 40%-list vähenemist. Nagu iga teisegi täielikult maksa poolt metaboliseeruvate ravimite puhul, nõuab doksasosiini kasutamine häirunud maksafunktsiooniga patsientidel suuremat ettevaatust (vt lõik 4.4). Enamus manustatud ainet eritatakse väljaheitega inaktiivsete metaboliitidena. Vähem kui 5% manustatud annusest eritatakse organismist muutumatul kujul. Doksasosiin metaboliseerub esmajoonel O-demetüülimise ja hüdroksüülimise teel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus: DL_{50} hiirtel ja rottidel pärast doksasosiini peroraalset manustamist on kõrgem kui 1000 mg/kg/päevas.

Krooniline toksilisus: uuringutes isaste hiirtega kõrgeimate doksasosiini annuste (40 kuni 80 mg/kg/päevas) kroonilisel manustamisel oli jälgitav müokardi fibroos doksasosiini farmakoloogilise toime tagajärjel.

Reproduktsiooni toksilisus: Viljakusuuringutes rottidega täheldati isastel isenditel viljakuse vähenemist annuse 20 mg/kehakaalu kg/päevas juures ja isaste loodete mõõdukalt aeglustunud kasvu annuse juures 100 mg kehakaalu kg kohta päevas. Ei esinenud embrüotoksilist toimet. Teratogeensuse uuringutes ei täheldatud teratogeenseid toimeid ega teisi soovimatuid toimeid loote arengule.

Mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringud: Loomkatsetes ei täheldatud doksasosiinil mutageensuse ja/või kartsinogeensuse ilminguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos, granuleeritud mikrokristalne tselluloos, veevaba laktoos, naatriumtärklisglükolaat, naatriumlaaurüülsulfaat, veevaba kolloidne räni, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi tüüp: Al/PVC/PVDC blister, lisatud pakendi infoleht pabervoldikuna.

Pakendi suurus:

Zoxon 2: 10 ja 30 tabletti.
Zoxon 4: 30 ja 100 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käitlemiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Zoxon 2: 369001
Zoxon 4: 368901

9.ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7.12.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013