

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metadon DAK 1 mg/ml, suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 1 mg metadoonvesinikkloriidi.

INN. *Metadonum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: propüülparahüdroksübensoaat, metüülparahüdroksübensoaat, etanool, sahharoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu, apelsini lõhnaga lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opioidsõltuvuse asendus- ja võõrutusravi sobiva meditsiinilise jälgimise süsteemi, sotsiaalse ja psühholoogilise abi raames. Tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metadooni ei tohi manustada sagedamini kui 6...8 tunni järel, kuna see võib organismis kuhjuda ja põhjustada sedatsiooni ja hingamise depressiooni. Pika-ajalisel metadooni kasutamisel ei tohi seda manustada rohkem kui 2 korda ööpäevas. Kuna annustamise skeemist rangelt kinnipidamine võib anda ka ebapiisava analgeetilise toime, siis tuleb järgnevaid annuseid kohandada vastavalt patsiendi individuaalsele vastusele.

Tugev valu.

Täiskasvanutele on algannus 5...10 mg iga 6...8 tunni järel.

Lastele on tavaline annus 0,3 mg lahust 1 kg kehakaalu kohta iga 6...8 tunni järel. Lapsed on tundlikumad kui täiskasvanud ja neil võivad toksilised toimed tekkida juba väga madalates annustes.

Opioidsõltuvuse ravi.

Annustamine on individuaalne vastavalt patsiendi vajadustele. Alustatakse annusega 10...20 mg ööpäevas. Vajadusel annust suurendatakse 10...20 mg kaupa ööpäevas, jälgides, et patsiendil ei teki ärajääma- ja mürgistusnähtusid. Tavaline säilitusannus on 40...60 mg ööpäevas. Annus võib ulatuda kuni 180 mg ööpäevas.

Maksakahjustusega patsiendid

Metadoon metaboliseerub maksa CYP450 kaudu, seetõttu peaksid maksakahjustusega patsiendid alustama ravi väiksemate annustega ja ravi tuleb individualiseerida vastavalt patsiendi reageerimisele ravile.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel tuleks metadooni annustada järgmiste intervallidega:

- kerge neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) peaksid saama metadooni iga 6 tunni järel;
- mõõduka neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) peaksid saama metadooni iga 8 tunni järel;
- raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens <30 ml/min) peaksid saama metadooni iga 8...12 tunni järel;
- lõpp-staadiumi neeruhaigusega patsientide (vajavad dialüüsi) annustamiste vaheline intervall peaks olema vähemalt 12 tundi.

Eakad

Eakatel patsientidel tuleb kasutada väikseimat võimalikku metadooni annust, kuna esineb metadooni kuhjumise ja üleannustamise oht juba väikestes annustes.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rahutusseisundid alkoholi või uinutite kuritarvitamise tagajärejel.

Metadooni ei tohi kasutada samaaegselt ega enne 14-ööpäeva möödumist ravist monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.

Metadoon on hingamiskeskuse pärssija ja seda ei tohi kasutada ägeda hingamise pärssumise puhul, nt äge astmahoog, raske bronhiit, raske kopsu emfüseem.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Metadooni ei tohi kasutada mõõduka valu, ägeda valu, ja „läbilöögi“ valu puhul või vajaduspõhiselt ning opioide varem mitte saanud patsientidel. Kroonilise mitte-vähivalu puhul ei tohiks metadoon olla esimese valiku ravim.

Metadoon on tsentraalse hingamiskeskuse ja kesknärvisüsteemi depressant, mida tuleb kasutada ettevaatusega, kaasates vastavat monitoorimist ja kliinilist käsitlemist, patsientidel:

- kellel esineb haiguslik seisund, mis võib põhjustada hüpoventilatsiooni või hingamise pärssumist, nt obstruktiivne kopsuhaigus, *cor pulmonale*, hüpoksia või hüperkaptia;
- kes saavad samaaegselt mõnda teist kesknärvisüsteemi depressanti ja neil tuleks metadooni annust vähendada (vt lõik 4.5);
- kellel esineb intrakraniaalse rõhu tõus või peatrauma, kuna metadoon võib esile kutsuda aju hüpoksia ja vasodilatatsiooni, mis võivad veelgi märgatavalt rõhku tõsta;
- kellel esineb hüpotüroidism. Metadooni toime tõuseb seerumis kilpnäärme hormooni siduva globuliini, triiodotüroniini ja türoksiini tase. Nende taset tuleb jälgida;
- kellel esineb Addison`i tõbi. Opioidid võivad nõrgendada hüpotaalamuse-ajuripatsi-neerupealise telje funktsiooni või inhibeerivad AKTH vabanemist;
- kes kuritarvitavad alkoholi või rahusteid;
- kellel esineb hüpopituitarism, mis võib pikendada KNS-i ja hingamise depressiooni;
- kellel esineb feokromotsütoom; hüpertensiooni ja maliigse hüpertensiooni võimaliku tekitamise tõttu (viib hingamise pärssumise nähtude ja sümptomite esinemiseni);
- kes saavad monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid või kes on 14 päeva jooksul lõpetanud ravi MAO inhibiitoritega.

Metadooni tuleks ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb:

- äge seedetrakti häire või põletikuline soolehaigus, kuna metadoon tõstab seedetrakti toonust (spasmid, peristaltika aeglustumisest tulenev kõhukinnisus), mis võib viia soolesisese rõhu tõusuni ja mao tühjenemise aeglustumiseni ning seetõttu patsiendi seisundit halvendada.

- prostata hüpertroofia, ureetra striktuur (spasmid kuseteedes, välise sfinktri toonuse tõus ja põie mahu suurenemine). Tühjenemisrefleks on pärssitud ja seetõttu esineb sagedasti uriinipeetust.
- maksa ja sapiteede haiguseid, nt sapikoolikud (võivad põhjustada Oddi sfinkteri spasmi) ja kõhunäärme häired (võivad põhjustada seerumi amülaasi tõusu). Patsiente tuleks jälgida halvenevate nähtude ja sümptomite suhtes.

Opioididega seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Sage annustamine võib viia ravimi kuhjumiseni organismis, mis võib põhjustada üleannustamist ja toksilisust.

Metadooni võidakse samamoodi kuritarvitada kui teisi opioidi agoniste. Kõiki patsiente, kes saavad opioide tuleks rutiinselt jälgida ravimi väärkasutamise, ravimi kuritarvitamise ja ravimsõltuvuse sümptomite suhtes.

Ravi lõpetamisel on kirjeldatud võõrutusnähte, tavaliselt 24...48 tunni jooksul pärast ravi lõpetamist. Metadoonravi lõpetamine patsientidel, kellel on tekkinud füüsiline sõltuvus, peab toimuma järk-järgult. Järsk ravi katkestamine, annuse vähendamine või opiaadi antagonist manustamine (nt naloksoon) võib esile kutsuda ärajätu sündroomi, millele on iseloomulik unetus, valu, rinorröa, suurenenud pisaravool, isu vähenemine ja diarröa.

QT intervalli pikenemine

Metadoonravi ajal on teatatud ka QT intervalli pikenedamisest ja *torsade de pointes*'i esinemisest, sagedamini, kuid mitte ainult metadooni suuremate annuste puhul (>200 mg/ööpäevas). Seetõttu tuleks metadooni kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb QT intervalli pikenemine või neil patsientidel, kellel on oht QT intervalli pikenedamise tekkeks, nt:

- teadaolev QT intervalli pikenemine anamneesis;
- progresseeruv südamehaigus;
- elektrolüütide tasakaaluhäired: hüpokaleemia, hüpomagneseemia;
- kasutamisel koos ravimitega, mis võivad pikendada QT intervalli.

Nagu kõik opiaadid võib ka metadoon põhjustada häiriva kõhukinnisuse, mis on eriti ohtlik tõsise maksapuudulikkusega patsientidel. Seetõttu on soovitatav juba varakult kasutusele võtta kõhukinnisust vältida aitavad meetmed.

Metadooni lahus sisaldab propüülparahüdroksübensoaati ja metüülparahüdroksübensoaati. Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Metadooni lahus sisaldab etanooli. Ravim sisaldab väikestes kogustes etanooli (alkoholi).

Metadooni lahus sisaldab sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metadoon metaboliseeritakse mitmete tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide poolt. Seetõttu võib metadooni manustamine koos ravimitega, mis teadaolevalt takistavad CYP450 ensüüme, mõjutada kliinilist toimet (vt lõik 5.2).

Ravimid, mis võivad mõjutada metadooni plasmataset

Mõned ravimid võivad kiirendada metadooni metabolismi, mille tulemusel langeb metadooni tase plasmas: põletikuvastased ravimid (rifampitsiin), antikongulsandid (karbamasepiin, fenütoiin), naistepuna ja retroviirusevastased ained, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks (peamiselt nevirapiin, efavirens ja mõned proteaasi inhibiitorid). Nende ravimite manustamine võib põhjustada metadooni ärajäämanähtude tekkimist.

Mõned ravimid võivad aeglustada metadooni metabolismi, mille tulemusel tõuseb metadooni tase plasmas: flukonasool ja mõned selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), eriti fluvoksamiin. Nende ravimite manustamine võib suurendada tõenäosust metadooni toksilisuse tekkeks.

Metadooni kliirens väheneb manustamisel koos CYP3A4 toimet inhibeerivate ravimitega, nt mõned HIV-viiruse vastased ained, makroliidantibootikumid, tsimetidiin ja asoolid.

Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid võivad pikendada ja tugevdada metadooni hingamist pärssivat toimet. Opioidide ja MAO inhibiitorite koos manustamine võib põhjustada fataalset hüpotensiooni ja koomat (vt lõik 4.4). Mitte kasutada samaaegselt ega enne 14 ööpäeva möödumist ravist MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

Mõju teistele ravimitele

Metadoon võib mõjutada ka teiste ravimite metabolismi. Mõnede ravimite plasmakontsentratsioon võib tõusta, nt nelfinaviir, zidovudiin, flukonasool ja desipramiin, ja mõnede kontsentratsioon võib langeda, nt abakaviir ja amprenaviir.

QT intervalli pikenemine

Ettevaatus on vajalik kui metadooni kasutatakse koos ravimiga, millel on teada QT intervalli pikendav toime (vt lõik 4.4).

Koostoimed võivad esineda metadooni ja võimalike arütmogeensete ravimite vahel, nt I ja III klassi antiarütmikumid, mõned neuroleptikumid, tritsüklilised antidepressandid ja kaltsiumi kanali blokaatorid. Ettevaatus on vajalik ka juhul kui metadooni kasutatakse koos ravimiga, mis võib põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpomagneesemia, hüpokaleemia), mis omakorda põhjustavad QT intervalli pikenemist. Siia kuuluvad diureetikumid, lahtistid ja harvadel juhtudel ka mineralokortikoidsed hormoonid.

Teised toimed

Metadooni üldist pärssivat toimet võivad tugevdada teised tsentraalselt toimivad ained, nt alkohol, barbituraadid, neuromuskulaarset ülekannet takistavad ained, fenotiasiinid ja rahustid. Ent mõned psühhotroopsed ravimid võivad metadooni analgeetilist toimet tugevdada.

Metadooni ja SSRI-te koos manustamine võib tõsta serotoniini sündroomi tekkeriski, eriti suurtes annustes või tundlikel patsientidel.

H₂-retseptorite blokaatorite üheaegsel manustamisel on suurem oht metadooni kõrvaltoimete tekkeks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vähesed andmed metadooni kasutamise kohta raseduse ajal ei viita metadooni teratogeensetele toimetele.

Metadooni tohib kasutada raseduse ajal, vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalik oht lootele.

Sümptomid, mille esinemist vastsündinul seostatakse gestatsiooni ajal metadooni kasutamisega on hingamisdepressioon, madal sünnikaal, ikterus, trombotsütoos ja võõrutus sümptomid (vastsündinu ärajäämasündroom).

Imetamine

Metadoon eritub rinnapiima ja võib põhjustada võõrutusnähte imikul, kes saab rinnapiima kaudu metadooni. Metadooni tuleb rinnaga toitmise ajal manustada ettevaatusega (metadooni annus peab olema võimalikult väike ning imikut tuleb sedatsiooni tekke suhtes jälgida).

Fertiilsus

Metadoon ei näi kahjustavat naiste fertiilsust.

Uuringud metadooni säilitusravi programmis meestel on näidanud, et metadoon vähendab seerumi testosterooni sisaldust ja märgatavalt pärsib ejakulaadi mahtu ja spermatoosoidide liikuvust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metadon DAK-I on tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele oodatavate kõrvaltoimete tõttu.

4.8 Kõrvaltoimed

Väga sage (>1/10); Sage (>1/100 kuni <1/10); Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100); Harv (>1/10 000 kuni <1/1000); Väga harv (<1/10 000); Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Metadoon võib põhjustada morfiinile sarnaseid kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, unisus, segasusseisund ja kõhukinnisus.

Tavaliselt areneb pikaajalisel kasutamisel nende kõrvaltoimete suhtes (välja arvatud kõhukinnisus) välja tolerantsus.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peapööritus, sedatsioon.

Aeg-ajalt: peavalu, unetus, erutus.

Psühhiaatrilised häired

Sage: segasus.

Aeg-ajalt: eufooria, düsfooria, orientatsioonikaotus.

Harv: hallutsinatsioonid.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired.

Südame häired

Aeg-ajalt: bradükardia.

Harv: QT intervalli pikenemine ja *torsade de pointes*.

Vaskulaarsed häired

Harv: hüpotensioon, tsirkulatoorne kollaps.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: hingamisdepressioon, kopsuturse.

Seedetrakti häired

Väga sage: häirunud mao tühjenemine (gastroparees), iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, suukuivus.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Oddi sfinkteri väärталitus (spasm, ahenemine), sapikoolikud.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: liighigistamine.

Sage: õhetamine, kihelus.

Neerude ja kuseteede häired

Sage: uriinipeetus.

Teadmata: kuseteede spasm

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: seksuaalhäired, erektsioonihäired, hilinenud ejakulatsioon, ejakulatsiooni puudumine.

Teadmata: günekomastia (pikaegne kasutamine võib põhjustada prolaktiinisalduse tõusu), meestel fertiilsuse langus.

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Teadmata: ärajätu sündroom (nt unetus, piloereksioon, anoreksia, närvilisus, rahutus, tahhükardia, palavik, üldine kehavalu, vesine nina, aevastamine, treemor, külmavärinad, kõhuvalu, suurenenud pisaravool, isu vähenemine, iiveldus ja kõhulahtisus). Ärajätu nähu sümptomid avalduvad enamasti 24...48 tundi peale ravimi ära jätmist.

Metadoon võib suurendada intrakraniaalset rõhku, eriti olukorras kui see on juba eelnevalt kõrgeks tõusnud.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla mioos, teadvushäired, letargia, kooma ja hingamisdepressioon. Tõsise mürgistuse puhul võib esineda apnoe, hüpotensioon, bradükardia, mittekardiogeenne kopsuturse, krampid, rabdomüolüüs, südame seiskumine, arütmiaid ja surm.

Ravi

Ravi on peamiselt sümptomaatiline ja toetav. Manustada aktiveeritud sütt ja kaaluda maoloputuse tegemist. Antidoodina tuleb kasutada naloksooni: 0,4...2,0 mg intravenoosselt ja vajadusel korrata kuni mürgistuse nähud ja sümptomid (eriti kooma ja hingamisdepressioon) kaovad. QT intervalli pikenedamist ei saa ravida naloksooniga.

Opioid-sõltuvatele patsientidele soovitatud annuses opioidantagonisti (naloksooni) manustamine võib esile kutsuda ägeda ärajääma sündroomi. Selle sündroomi tõsidus sõltub füüsilise sõltuvuse tugevusest ja manustatud antagonist annusest. Opioidantagonisti manustamist sellisele patsiendile peaks võimalusel vältima. Kui seda siiski tuleb kasutada ravimaks tõsist hingamisdepressiooni füüsilise sõltuvusega patsiendil, tuleb antagonist manustada erakordse ettevaatusega ja tiitrida tavapärasest väiksema annusega.

Patsiendid peavad jälgimise all olema vähemalt 48 tundi pärast nähtavat paranemist relapsi võimalikkuse tõttu, kuna antagonist toime kestus võib olla oluliselt lühem kui metadoonil.

Teiste respiratoorsete või tsentraalsete stimulantide kasutamine ei ole soovitatav.

Uriini hapestamine suurendab metadooni eritumist uriini kaudu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: opioidisõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC02

Metadooni analgeetiline toime on tingitud osaliselt valu tajumise muutusest kui ka valuläve kõrgeks tõusmisest.

Metadoon on sünteetiline opioidagonist. Metadoonil on kõrge afiinsus μ (müü)-retseptoritesse, vähemal määral δ (delta)- ja κ (kapa)-retseptoritesse.

Toime kesknärvisüsteemile vastavalt erinevate retseptorite haaratusele on järgmine:

μ (müü)-retseptorid: supraspinaalne analgeesia, hingamiskeskuse pärssimine, eufooria, psüühiline ravimisõltuvus.

κ (kapa)-retseptorid: spinaalne analgeesia, pupilli ahenemine, sedatsioon.

σ (sigma)-retseptorid: düsfooria, hallutsinatsioonid.

Peale selle võib metadoon põhjustada kõrvaltoimena iiveldust (seoses dopamiini-retseptorite stimuleerimisega nn *trigger*-tsoonis). Metadoon suurendab antidiureetilise hormooni (ADH) ja histamiini vabanemist. Võib põhjustada ka kõhukinnisust.

Suukaudse manustamise järgselt saabub üksikannuse toime umbes 30...60 minuti pärast ja kestab tavaliselt 4 tundi. Kuna korduval annustamisel metadoon kuhjub, siis toime kestus pikeneb. Tarvitamise lõpetamisel vabaneb kudedesse kuhjunud metadoon järk-järgult, seetõttu võivad metadooni toimed ilmneda ka veel mitme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Metadoon imendub kiiresti. Suukaudsel manustamisel on biosaadavus 85%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2...4 tunni möödudes. Eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerub suuresti (15...60 tundi). Esmase maksapassaži tõttu ei ole biosaadavus täielik, mis on kooskõlas ennustatava 20% ekstraheerimisega esmase maksapassaži käigus CYP3A4 poolt.

Jaotumine

Metadoon seostub suures osas vereplasma valkudega (71...88%), jaotusruumala on umbes 4 ml/kg ja eliminatsiooni poolväärtusaeg püsiva plasmakontsentratsiooni korral on 22 tundi.

Metadoon jaotub madalas kontsentratsioonis verre ja aju, suuremas kontsentratsioonis neerudesse, põrna, maksa ja kopsudesse.

Metadoon läbib platsentat - kontsentratsioon amnionivedelikus on sarnane kontsentratsioonile ema plasmas – ja eritub ka väikestes kogustes rinnapiima.

Biotransformatsioon

Metadoon metaboliseerub peamiseks inaktiivseks metaboliidiks 2-etülideen-1,5-dimetüül-3,3-difenüülpürrolidiiniks(EDPP) ja vähemal määral 2-etüül-3,3-difenüül-5-metüülpürrolidiiniks, meraboliseerumine toimub maksas. CYP3A4 on peamine metabolismi eest vastutav ensüüm, ent oma osa on metabolismis ka teistel CYP450 ensüümidel; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19 ja CYP2D6 on kõik nimetatud metabolismis osalejatena, ehkki ei ole ühist arvamust nende osatähtsuse järjestamisel.

Eritumine

Metaboliidid erituvad väljaheite ja uriiniga koos muutumatu metadooniga. Kuigi metadoon peamiselt metaboliseeritakse, eritub siiski märkimisväärne hulk annusest ka neerude kaudu. On leitud, et kuni 19% annusest eritub sel teel. Metadooni uriini kaudu eritumine on pH-st sõltuv, mida madalam on pH seda suurem on kliirens. Andmed viitavad, et neerude kaudu eritumine on märkimisväärne vaid siis kui uriini pH<6.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees ja mutageensus

Pikaajalised kartsinogeneensusu uuringud närilistel ei tõestanud metadooniga seotud neoplaasia teket. Metadoon ei näidanud tõendatavat mutageenset toimet suures hulgas standardsetes *in vitro* ja *in vivo* mutageensusu katsetes. Siiski hiirte dominantse letaalmutatsiooni katses seostati ravi metadooniga annuses 1...6 mg/kg suurenenud implantatsiooni-eelsete surmadega ja spermatoosidid kromosomaalsete kõrvalekalletega, võrreldes kontrollgrupiga.

Reproduktsioonitoksilisus

Teratogeensusu standarduuringutes hiirtel ja küülikutel ei leitud teratogeenseid toimeid 10...50 korda suuremates metadooni annustes kui inimestel kasutatavad ööpäevasedsäilitusannused.

Mitte-standarduuringutes on kirjeldatud kesknärvisüsteemi arenguhäirete esinemist hamstritel ja hiirtel, kellele manustati varajase tiinuse ajal suuri metadooni annuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propüülparahüdroksübensoaat (E216),
Metüülparahüdroksübensoaat (E218),
sidrunhappe monohüdraat,
apelsiniessents,
etanool (96%),

sahharoos,
vesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1000 ml pruunis klaaspudelis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
63308 Põlva
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

309400

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014