

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Timosan 1 mg/g silmageel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g silmageeli sisaldab 1 mg timolooli (ekvivalentne 1,37 mg timoloolmaleaadile)

Teadaolevat toimet omav abiaine: 0,05 mg bensalkooniumkloriidi silmageeli ühes milliliitris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmageel.

Steriilne, säilitusainega, isotooniline viskoosne silmageel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgeenenud silmasisese rõhu langetamine kroonilise avatud nurgaga glaukoomi või intraokulaarse hüpertensiooni korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 1 tilk Timosan'i haige(te)sse silma(desse) 1 kord päevas eelistatult hommikul.

Manustamisviis

Timosan'i tilgutatakse konjunktiivikotti. Silmatilgapudelit tuleb annustamistäpsuse tagamiseks hoida tilgutamise ajal vertikaalasendis.

Süsteemne imendumine väheneb pisarakanali oklusiooni kasutamisel või silmalaugude sulgemisel kaheks minutiks. Seeläbi võivad süsteemsed kõrvaltoimed väheneda ning lokaalne toime suureneda. Timosan'i võib kasutada pikaajaliseks raviks. Silmasisest rõhku tuleb hinnata korduvalt, orienteeruvalt 2...4 nädala jooksul pärast ravi alustamist, sest Timosan'i toime stabiliseerumiseks kulub mõni nädal.

Vajadusel tuleb määrata kaasuv ravi miootikumi, adrenaliini ja/või karboanhüdraasi inhibiitoritega. Hoidmaks ära toimeaine „väljapesemist” teiste silmatilkade kasutamisel, on vajalik vähemalt 5-minutilise intervalli pidamine erinevate tilkade kasutamise vahel ja Timosan'i tuleb manustada viimasena.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Timosan ei ole soovitatav.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete ja/või mis tahes teiste β -adrenoblokaatorite suhtes. Reaktiivsed hingamisteede haigused, sealhulgas bronhiaalastma, anamneesis bronhiaalastma, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus. Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad, II või III astme atrioventrikulaarne blokaad, mida ei reguleerita südamestimulaatoriga, ilmne südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu teised lokaalselt kasutatavad silmaravimid, imendub ka Timosan süsteemselt. Beeta-adrenergilisest komponendist timooloolist tingitult võivad esineda samasugused kardiovaskulaarsed, pulmonaarsed ja muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud süsteemsete β -adrenoblokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on lokaalselt silma manustamise järel madalam kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Muud beetablokaatorid

Toime silmasisesele rõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevad tagajärjed võivad võimenduda, kui timoolooli antakse patsientidele, kes juba saavad süsteemset beetablokaatorit. Nende patsientide reaktsiooni ravile tuleb hoolikalt jälgida. Kahe lokaalselt manustatava β -adrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haiguste (näiteks südame isheemiatõve, Prinzmetali stenokardia ning südamepuudulikkuse) ja hüpotensiooniga patsientidel tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi muude toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida haiguste ägenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes. Arvestades negatiivset mõju ülejuhteajale, tuleb beetablokaatorite määramisel I astme südameblokaadiga patsientidele olla ettevaatlik.

Vaskulaarsed häired

Perifeerse vereringe raskekujulise häire/haiguse (st Raynaud' tõve ehk Raynaud' sündroomi rasked vormid) all kannatavate patsientide ravis tuleb olla ettevaatlik.

Respiratoorsed häired

Teatatud on mõnede oftalmiliste beetablokaatorite manustamisjärgsetest respiratoorsetest reaktsioonidest, sealhulgas astmaga patsientide bronhospasmist tingitud surmast. Timosan'i tuleb kasutada ettevaatlikkusega patsientidel, kellel on kergekujuline/keskmise raskusastmega krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) ning üksnes siis, kui ravist saadav võimalik kasu ületab potentsiaalsed riskid.

Hüpoglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kes kuuluvad spontaanse hüpoglükeemia riskirühma, ning labiilse diabeediga patsientidele, sest beetablokaatorid võivad maskeerida akuutse hüpoglükeemia haigusnähte ja sümptomeid.

Hüpertüreoos

Beetablokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüreoosi haigusnähte (näiteks tahhükardia). Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide korral, kellel kahtlustatakse türeotoksikoosi. Nendel juhtudel võib ravi äkiline katkestamine β -adrenoblokaatoritega esile kutsuda türeotoksilise kriisi.

Feokromotsütoom

Timosan'i tuleb kasutada ettevaatlikkusega patsientidel, kellel on ravimata feokromotsütoom.

Metaboolne atsidoos

Metaboolse atsidoosiga patsientidel tuleb Timosan'i kasutada ettevaatlikkusega.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võivad patsiendid, kellel anamneesis atoopia või raskekujuline anafülaktiline reaktsioon mitmesugustele allergeenidele, olla reaktiivsemad korduva kokkupuutele selliste allergeenidega ning nende ravivastus anafülaktiliste reaktsioonide ravimiseks kasutatavale adrenaliini tavalisele annusele ei pruugi piisav olla.

Kirurgiline anesteesia

Oftalmilised beetablokaatorid võivad blokeerida beeta-agonisti, näiteks adrenaliini süsteemseid toimeid. Kui patsient saab timolooli, tuleb anestesioologi sellest teavitada (vt ka lõik 4.5).

Sarvkesta haigused

Oftalmilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Pärissoonkesta irdumine

Teatud on pärssivate vee baasil ravimite (näiteks timolooli, atsetasolamiidi) manustamisega kaasuvast pärissoonkesta irdumisest filtreerimisprotseduuride järel.

Suletudnurga glaukoom

Suletudnurga glaukoomi ravis on esmalt vajalik kambrinurga avamine. Selleks on vajalik pupilli ahendamine miotikumiga. Timosan'i toime pupillile on kas vähene või puudub üldse. Kui Timosan'i kasutatakse silmasiseses rõhu alandamiseks suletudnurga glaukoomi korral, tuleb see määrata koos miotikumiga.

Kontaktläätsed

Timosan'i ei tohi tilgutada silma ajal, mil patsient kannab kontaktläätsi. Läätsed tuleb silmast enne ravimi tilgutamist ära võtta ja need võib silma tagasi panna 30 minuti möödumisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid timolooliga ei ole uuritud.

Kuna Timosan'i toimeaine timolool võib imenduda süsteemselt, võivad esineda samasugused koostoimed nagu beetablokaatorite suukaudsel manustamisel.

Kui oftalmilise beetablokaatori lahust manustatakse samaaegselt suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, β -adrenoblokaatorite, antiarütmikumide (sealhulgas amiodarooniga), digitaalsete glükosiidide, parasümpatomimeetikumide, guanetidiini või Rauwolfia alkaloididega, kaasub sellega hüpotensiooni ja/või märkimisväärset bradükardiat põhjustavate lisatoimete oht.

Koosmanustamine kaltsiumkanalite blokaatoritega (näiteks verapamiil) ja vähemal määral diltiaseemiga võib avaldada negatiivset mõju südame kontraktiilsusele ja AV-ülejuhtele.

Südameglükosiidide ja β -adrenoblokaatorite samaaegsel manustamisel võib pikeneda AV-ülejuhteaeg. β -adrenoblokaatorid ja klonidiin võivad suurendada „tagasilöögi“ hüpertensiooni riski.

I rühma antiarütmikumid (disopüramiid, kinidiin) ja amiodaroon võivad omada potentseerivat toimet kodade ülejuhtajale ja indutseerida negatiivset inotropset toimet.

Toime silmasisesele rõhule võib võimenduda, kui patsient on varem saanud suukaudselt manustatavaid beetablokaatoreid. Nende patsientide silmasisest rõhku tuleb jälgida sagedamini.

Teatud on CYP2D6 inhibiitorite (näiteks kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) ja timolooli kombineeritud ravi aegselt võimendunud süsteemsest beetablokaadist (näiteks aeglasemast pulsist, depressioonist). Tsimetidiin, hüdralasiin ja alkohol võivad suurendada timolooli plasmakontsentratsiooni.

Insuliini ja suukaudsete antidiabeetiliste ravimite hüpopglükeemiline toime võib tugevneda ja beetablokaad võib takistada hüpopglükeemia (tahhükardia) nähtude ilmnemist.

Kaaluda tuleb beetablokaatoritega ravi katkestamist enne suuremaid kirurgilisi protseduure. Samaaegne manustamine koos anesteetikumidega võib „peita” tahhükardiat ja suurendada hüpotoonia riski. Anestesioloog peab olema teadlik sellest, et patsient on Timosan'i ravil.

Aeg-ajalt on teatatud oftalmiliste beetablokaatorite ja adrenaliini samaaegsest kasutamisest tingitud müdriaasist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Timolooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Timolooli tohib kasutada raseduse ajal üksnes siis, kui see on vältimatult vajalik. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud väärenguid põhjustavaid toimeid, kuid on viidanud beetablokaatorite suukaudse manustamisega kaasnevale emakasisese kasvu pidurdumise ohule. Lisaks on kuni sünnituseni beetablokaatorite manustamisel täheldatud vastsündinul beetablokaadi haigusnähte ja sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpopglükeemia). Kui Timosan'i manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

β -adrenoblokaatorid alandavad platsentaarset perfusiooni, mis võib põhjustada üsasisest loote surma, ebaküpsust ja enneaegset sünnitust.

Imetamine

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Silmatilkades sisalduvate timolooli terapeutiliste annuste juures ei ole siiski tõenäoline, et rinnapiima erituksid sellised kogused, mis põhjustaksid imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Timosan'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peaksid autojuhid ja mehhanismidega töötavad inimesed teadma, et ravi ajal võivad ilmned peeringlus ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Timosan'i silma tilgutamine on üldjuhul hästi talutav.

Nagu teised lokaalselt kasutatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada sarnaseid kõrvaltoimeid kui need, mida on täheldatud süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on lokaalselt silma manustamise järel madalam kui süsteemse manustamise korral. Loetletud kõrvaltoimete hulka kuuluvad need, mida on täheldatud oftalmiliste beetablokaatorite rühma kuuluvate ravimite korral.

Immuunsüsteemi häired

Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas lokaalne ja generaliseerunud lööve ning urtikaaria. Teatatud juhtude arv on siiski väike ning sümptomid on ravi katkestamisel taandunud. Ravi katkestamist tuleb kaaluda siis, kui dermaalseid sümptomeid ei saa teisiti selgitada.

Bensalkooniumkloriid võib põhjustada allergiat.

Psühhiaatrilised häired

Depressioon

Närvisüsteemi häired

Sünkkoop, tserebrovaskulaarne häire, tserebraalne isheemia, peavalu, pearinglus, müasteenia haigusnähtude ja sümptomite ägenemine

Silma kahjustused

Väga sage ($\geq 1/10$): 30-l kuni 50-l protsendil patsientidest võib lühiajaliselt esineda hägune nägemine, mis on põhjustatud ravimvormist (hüdrogeelist).

Silmaärrituse nähud ja sümptomid (näiteks põletustunne, kipitustunne, sügelus, pisaravool, punetus), konjunktiviit, blefariit, keratiit, sarvkesta alanenud tundlikkus, refraktiivsed häired (samasugused kui need, mis esinevad mõnedel juhtudel siis, kui katkestatakse ravi miootikumiga), diploopia ja ptoos

Südame häired

Bradükardia, atrioventrikulaarne blokaad, südamepuudulikkus, arütmia, südameklappimine, valu rindkeres

Vaskulaarsed häired

Hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Bronhospasm (eelkõige olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), hingamispuudulikkus, düspnoe

Seedetrakti häired

Iiveldus, kõhulahtisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia/väsimus

Mitteteadaoleva põhjusliku seosega häired

Timosan'i ja järgnevate kõrvaltoimete vaheline põhjuslik seos ei ole tõestatud: afaakiline tsüstoidne maakula ödeem, ninakinnisus, anoreksia, kesknärvisüsteemi häired (sealhulgas segasusseisund, hallutsinatsioonid, ärevus, desorienteeritus, närvilisus, somnolentsus ja muud psüühikahäired), hüpertensioon ja retroperitoneaalne fibroos.

Muud oftalmiliste beetablokaatoritega täheldatud kõrvaltoimed, mis võivad potentsiaalselt esineda koos Timosan'iga, on alljärgnevad.

Immuunsüsteemi häired

Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas angioödeem, sügelus, anafülaktiline reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Hüpoplükeemia

Psühhiaatrilised häired

Unetus, painajalikud unenäod, mälukaotus

Närvisüsteemi häired

Paresteesia

Silma kahjustused

Pärissoonkesta irdumine filtreerimisoperatsiooni järel (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel), silmade kuivus, sarvkesta erosioon

Südame häired

Ödem, kongestiivne südamepuudulikkus, südameseiskumine

Vaskulaarsed häired

Raynaud' sündroom, külmad jäsemed

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Köha

Seedetrakti häired

Düsgeusia, düspepsia, suukuivus, kõhuvalu, oksendamine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Psoriaasitaoline lööve või psoriaasi ägenemine, nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Müalgia

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Seksuaaldüsfunksioon, alanenud libiido

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Mürgistuste kohta inimestel puuduvad andmed.

Sümptomid

Suu kaudu manustatud β -adrenoblokaatorite kasutamisel võivad ilmned järgmised sümptomid: sümptomaatiline bradükardia, hüpotoonia, bronhospasm ja äge südamepuudulikkus.

Ravi

Üleannustamise korral tuleks rakendada järgnevat meetmeid.

- Maoloputus, kui ravim oli suu kaudu manustatud. Uurimused on näidanud, et timolool ei ole hemodialüüsitav.
- Sümptomaatiline bradükardia – atropiinsulfaat, 0,25...2 mg intravenoosselt, et saavutada vaguse blokaad. Kui bradükardia ei lahene, manustada intravenoosselt isoprenaliinvesinikkloriidi. Kaaluda tuleks ka kardiostimulaatori kasutamist, kui eelnevad menetlused ei ole tulemust andnud.
- Hüpotensioon – kasutada tuleks rõhku tõstvat sümpatomimeetilist ainet nagu dopamiin, dobutamiin või noradrenaliin. Rasketel juhtudel on abi olnud glükagooni manustamist.
- Bronhospasm – kasutada tuleks isoprenaliinvesinikkloriidi. Mõelda võiks aminofüllüüni lisamisele.
- Äge südamepuudulikkus – koheselt kasutada südameglükosiidi, diureetikumi ja hapnikku. Rasketel juhtudel on soovitatav manustada aminofüllüüni veeni. Vajadusel võiks sellele järgneda glükagooni manustamine.
- II ja III astme atrioventrikulaarne blokaad – isoprenaliinvesinikkloriid või kardiostimulaator.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased ained, ATC-kood: S01ED01

Timolool on mitteselektiivne β -adrenoblokaator, millel ei ole märkimisväärselt olulist sümpatomimeetilist, otsest müokardi pärssivat või lokaalanesteetilist (membraane stabiliseerivat) aktiivsust. Silma tilgutamisel alandab ta nii normaalset kui kõrgeenenud silmasisest rõhku. Täpset toimemehhanismi teada ei ole; on teada, et timolooli primaarne toime väljendub kambrivedeliku produktsiooni pidurdamises. Võimalik, et timoloolil on toime ka kambrivedeliku väljavoolule.

Erinevalt miootikumidest alandab timolool silmasisest rõhku ilma, et ta omaks toimet pupilli suurusele või akommodatsioonile. Seega ei esine nägemisteravuse langust ega nägemishäireid pimeduses.

Kataraktiga haigetel hoiab ta ära läätse tuhmumise.

Silmasisese rõhu alanemine on määratav 30 minuti möödumisel pärast timolooli ühekordse annuse tilgutamist. Maksimaalne toime saabub 1...2 tunni möödumisel ja rõhku langetava toime säilitamiseks on vaja ühekordset annust korrata 24-tunnise intervalli järel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Timosan'i tilgad on hüdrogeelina. Hüdrogeelidel on arvestatav võime parandada timolooli ohutust suurendades timolooli absorptsiooni silma ja samas vähendades süsteemset imendumist paiksel silma manustamisel.

Kui küülikutele manustada Timosan'ile analoogset hüdrogeeli, kuid ligikaudu 5 korda suuremas annuses (0,44%), siis kambrivedelikus on 4...5 korda enam timolooli kui 0,5% timolooli vesilahustilkade manustamisel.

Ei ole märkimisväärselt erinevust kambrivedelikus, kui kasutada Timosan'i või vesilahustilkasid, mis sisaldavad 0,5% timolooli. Süsteemne imendumine on märkimisväärselt väiksem ja kontaktaeg korneaga on pikenenud, kui on kasutatud hüdrogeelivorme. Timolooli kontsentratsioon ja manustamiskordade arv on hüdrogeeli kasutamisel väiksemad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Andmeid on avaldatud mitmetel loomaliikidel. Suukaudne LD-50 hiirtele ja rottidele on vastavalt 1,137 mg/kg ja 1,028 mg/kg kohta. Nahaalne LD-50 on hiirtele 300 mg/kg ja rottidele 381 mg/kg kohta.

Krooniline toksilisus

Küülikutel aastases uuringus ja koertel 2 aasta pikkuses uuringus timolooli silma manustamisel ei ilmnenud silmades ebasoovitavaid nähte. Koertele ja rottidele suu kaudu suurte annuste manustamisel ilmnesid bradükardia ja südame, neerude ning maksa massi suurenemine.

Kantserogeensus

Isastel rottidel esines pärast 2-aastast suukaudset timolooli 300 mg/kg/päevas manustamist oluliselt enam neerupealsete feokromotsütoomi. Hiirtele kogu eluea jooksul timolooli 500 mg/kg/päevas manustamisel suurenes oluliselt rinnanäärme adenokartsinoomi, hea- ja pahaloomuliste kopsutumoorite ja healoomuliste emakapolüüpide esinemine.

Timosan'i manustamisel on timolooli annus 1 μ g/kg/päevas.

Mutageensus

Hiirtele, *in vivo* pisituuma katses ja tsütogeenses analüüsis ja *in vitro* neoplastilise rakutransformatsiooni analüüsis, ei olnud timolool mutageenne.

Ames'i test osutus negatiivseks.

Reproduktsioon ja fertiilsus

Nii emastele kui isastele rottidele kuni 125 korda inimesel kasutatavatest annustest suuremate annuste manustamisel ei ilmnenud patoloogiat.

Toksilisus silmale

Küülikutel Timosan'i 5-päevase (kuni 4×50 µl päevas) silma tilgutamise korral ei ilmnenud ainest tulenevat lokaalset ega ka süsteemset mittetaluvust.

Timosan'i lokaalset taluvust ja alaägedat toksilisust uuriti ka koertel. Testitavat ainet manustati 28 päeva jooksul annuses kuni 4×30 µl päevas. Ainest tulenevaid muutusi silmas, silma piirkonnas ega süsteemset mittetaluvust ei ilmnenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid 0,05 mg/g
Sorbitool
Polüvinüülalkohol
Karbomeer
Naatriumatsetaatrihüdraat
Lüsiinmonohüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Bensalkooniumkloriid võib ladestuda pehmetesse kontaktläätsedesse. Seetõttu tuleb kontaktläätsed enne tilgade tilgutamist silmast ära võtta ja need võib tagasi panna mitte varem kui 30 minuti möödumisel ravimi tilgutamisest.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kinnise pakendi kõlblikkus on 18 kuud, pärast avamist on kasutuskõlblik 1 kuu.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C, originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 g silmageeli on madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) tilgutiga kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) keeratava korgiga plastikpudelis (LDPE).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast avamist ei ole tilguti enam steriilne. Järelejäänud ravim kuulub hävitamisele. Patsiente tuleb hoiatada silmaravimite saastumisest puhtusreeglite mittetäitmisel. Saastumisest hoidumiseks ei tohi tilguti ots kokku puutuda mitte mingite pindadega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20

FI-33720 Tampere, Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

269199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.1999/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014