

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metfogamma 850, 850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 850 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 663 mg metformiinile.
INN. *Metforminum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged piklikud poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid. Poolitusjoon on mõeldud murdmise kergendamiseks, et lihtsustada neelamist, mitte võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi, eelkõige ülekaalulistel patsientidel, kellel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata piisavat kontrolli vere glükoosisisalduse üle.

- Täiskasvanutel võib metformiini kasutada monoteraapiana, kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib metformiini kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis insuliiniga.

Ülekaalulistel II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kellel on metformiini kasutatud esmavaliku ravimina dieetravi ebaefektiivsuse korral, on täheldatud diabeedi tüsistuste vähenemist (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud:

Monoteraapiana või kombineeritult teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega

- Üldiselt on algannus 500 mg või 850 mg 2...3 korda ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki. 10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust vastavalt veresuhkru tasemele kohandada. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust. Metformiini maksimaalne lubatud annus on 3 g ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.
- Kui toimub üleminek teiselt suukaudselt antidiabeetiliselt ravimilt metformiinvesinikkloriidile, siis on vajalik eelnev ravi katkestada ja asendada ülalpool mainitud metformiini annusega.

Kombinatsioonis insuliiniga

Metformiini ja insuliini võib kasutada koos, et saavutada paremat kontrolli veresuhkru taseme üle. Standardne algannus on 500 mg või 850 mg 2...3 korda ööpäevas ja insuliini annus sõltub mõõdetud veresuhkru väärtustest.

Eakad patsiendid

Kuna eakatel patsientidel on neerufunktsioon sageli kahjustunud, peab metformiini annust kohandama vastavalt neerufunktsiooni näitajatele. Seetõttu on vajalik regulaarne neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Monoteraapiana ja kombinatsioonis insuliiniga:

- Ravimit võib kasutada noorukitel ja lastel alates 10. eluaastast.
- Üldiselt on algannus üks 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt veresuhkru tasemele. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust. Maksimaalne lubatud annus on 2 g metformiini ööpäevas, jagatuna 2 või 3 annuseks.

Manustamisviis

Metfogamma 500 manustatakse suukaudselt ning seda võib võtta söögi ajal või pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline prekooma.
- Neerupuudulikkus või neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nt:
 - dehüdratsioon,
 - raske infektsioon,
 - šokk,
- joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine (vt lõik 4.4).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada koe hüpoksiat, nagu:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgitus, alkoholism.
- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harv, kuid tõsine metaboolne komplikatsioon (kõrge suremus varase ravi puudumisel), mis võib tekkida metformiini kuhjumisel. Teadaolevad laktatsidoosi juhud metformiinraviga patsientidel ilmnesid eelkõige märkimisväärsel neerupuudulikkusega diabeetistel patsientidel. Laktatsidoosi tekkimise võimalust peab ja saab vähendada, mõjutades ka teisi riskifaktoreid (nt halvasti kontrollitud diabeet, ketoos, paastumine, ülemäärane alkoholi tarvitamine, maksapuudulikkus ja mistahes hüpoksiaga seotud seisundid).

Diagnoos:

Laktatsidoosi ohtu tuleb arvestada kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nagu kõhuvalu ja raske astenia.

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe koos kõhu kaebustega ja hüpotermiale järgnev kooma. Laboratoorne diagnostika põhineb vere pH langusel, plasma laktaadi väärtusel > 5 mmol/l ning suurenenud anioonivaegusel ja laktaadi/püruvaadi suhtel. Kui kahtlustatakse metaboolset atsidoosi, peab metformiini ravi lõpetama ja patsiendi otsekohe hospitaliseerima (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon

Et metformiini eritub neerude kaudu, tuleb enne ravi algust ja pärast seda regulaarselt määrata kreatiniini kliirensit (selle saab arvutada seerumi kreatiniinisaldusest Cockcrofti-Gaulti valemi abil):

- vähemalt üks kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel,
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on normi alumisel piiril ning eakatel patsientidel.

Neerufunktsiooni kahjustus esineb eakatel sageli ja on asümptomaatiline.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada situatsioonides, kus neerufunktsioon võib halveneda (nt antihüpertensiivse või diureetikumravi või MSPVA-ravi alguses).

Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine

Radioloogilistes uuringutes kasutatavad joodi sisaldavad intravaskulaarsed ained võivad viia neerupuudulikkuse tekkeni. See võib põhjustada metformiini kuhjumise ning soodustada laktatsidoosi teket. Metformiini ravi tuleb katkestada enne uuringut või uuringu ajal. Seda ei tohi alustada uuesti enne 48 tunni möödumist ning alles siis, kui neerutalitlust on uuesti hinnatud ja see on normaalne (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Metformiini ravi tuleb katkestada 48 tundi enne elekttiivseid operatsioone, mille puhul kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi ei tohi alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või pärast suukaudse toitumise jätkamist ja ainult normaalse neerutalitluse korral.

Eelpuberteedialised lapsed

Enne ravi alustamist metformiiniga peab II tüüpi suhkurtõve diagnoos olema kinnitatud.

Ühe-aastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini mõju kasvule ja puberteedile, kuid pikaajalised andmed nende konkreetsete punktide osas ei ole kättesaadavad. Seetõttu tuleb metformiiniga ravitavaid lapsi, eriti eelpuberteedialisi lapsi, hoolikalt jälgida.

Lapsed vanuses 10...12 aastat

Laste ja noorukitega läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kaasatud vaid 15 isikut vanuses 10...12 aastat. Kuigi metformiini efektiivsus ja ohutus alla 12-aastastel lastel ei erinenud efektiivsusest ja ohutusest vanematel lastel, on lastele vanuses 10...12 aastat soovitatav ravimit määrata ettevaatusega.

Teised ettevaatusabinõud

- Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieedi jälgimist ja kindlustama, et süsivesikute jaotumine ööpäeva lõikes oleks vastav. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama madala kalorsusega dieeti.
- Regulaarselt peavad olema läbi viidud laboratoorsed analüüsid diabeedi monitooringuks.
- Metformiini üksinda ei tekita hüpoglükeemiat. Siiski on nõutav ettevaatus, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini või suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (nt sulfonüüluuread või gliniidid).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesoovitatavad kombinatsioonid

Alkohol

Ägeda alkoholimürgituse korral on suurenenud laktatsidoosi teke risk, eriti kui samaaegselt esineb:

- paastumine või alatoitumus,
- maksapuudulikkus.

Vältida tuleb alkoholsete jookide kasutamist ja alkoholi sisaldavaid ravimeid.

Joodi sisaldavad kontrastained

Veeni manustatavate joodi sisaldavate kontrastainete kasutamine võib viia neerupuudulikkuseni, mis viib metformiini kuhjumiseni ja laktatsidoosi teke riski suurenemiseni. Metformiini ei tohi võtta enne

protseduuri, selle ajal ja 48 tunni jooksul pärast uuringut. Metformiinravi võib uuesti alustada alles pärast seda, kui neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on normaalne (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mis nõuavad kasutamisel ettevaatust

Sisemise hüperglükeemilise aktiivsusega ravimid (nt glükokortikoidid (süsteemselt või lokaalselt manustatavad) ja sümpatomimeetikumid):

Vajalik võib olla sagedasem vere glükoosisisalduse määramine, eriti ravi algul. Vajadusel tuleb metformiini annust ravi jooksul kohandada teiste kasutatavate ravimitega.

Diureetikumid, eeskätt lingudiureetikumid:

Võivad suurendada laktatsidoosi riski, sest võivad vähendada neerufunktsiooni.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada veresuhkrutase languse. Seetõttu võib metformiini annuse kohandamine olla vajalik selliste ravimite kasutamise alguses või lõpetamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kontrollimatu suhkurtõbi raseduse ajal (gestatsiooniline või püsiv) on seotud kaasasündinud väärarendite ja suurenenud perinataalse suremuse riskiga.

Piiratud andmed metformiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei viita kaasasündinud väärarendite riski tõusule. Loomkatsetes ei ilmne kahjulikku toimet rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Kui patsient planeerib rasedust või on juba rase, ei soovitata suhkurtõbe ravida metformiiniga, vaid tuleb kasutada insuliini vere glükoosisisalduse hoidmiseks võimalikult lähedal normaalsele, et vähendada loote väärarendite riski.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel metformiini kõrvaltoimeid ei täheldatud. Et kättesaadaval on ainult piiratud andmed, ei soovitata siiski ravi ajal metformiiniga imetada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine, arvestades imetamise kasu ja võimalikku riski kõrvaltoimete tekkeks lapsel.

Fertiilsus

Metformiini manustamine annustes kuni 600/mg/kg/ööpäevas ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Kehapindalade võrdlemisel on see annus on ligikaudu kolmekordne maksimaalne inimestele soovitatud annus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Monoteraapia Metfogamma 850'ga ei põhjusta hüpoglükeemiat ja seepärast ei oma see mingit toimet autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele. Siiski, kui metformiini kasutatakse kombinatsioonis teiste antidiabeetiliste ravimitega (sulfonüüluuread, insuliin, repagliniid), peab patsient olema informeeritud võimalikust hüpoglükeemia riskist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi alustamisel on kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isukaotus, mis enamikul juhtudest mööduvad iseeneslikult. Nende kõrvaltoimete vältimiseks on soovitatav metformiini võtta 2 või 3 annusena päevas ning annuseid aeglaselt tõsta.

Kliinilistes uuringutes ilmnunud või spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on toodud tabelis allpool.

Nende esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni kohaselt:

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv: ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv:

- Laktatsidoos (vt lõik 4.4).
- Vitamiin B12 imendumise vähenemine ja taseme langus seerumis metformiinvesinikkloriidi pikaajalisel kasutamisel. Patsientidel, kellel esineb megaloblastiline aneemia, on soovitatav arvestada sellise etioloogia võimalusega.

Närvisüsteemi häired

Sage: Maitsetundlikkuse häired.

Seedetrakti häired

Väga sage: Seedetrakti häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadu. Need kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ja enamikul juhtudel lahenevad spontaanselt. Nende ärahoidmiseks on soovitatav, et metformiini võetakse 2 või 3 korda ööpäevas söögi ajal või pärast sööki. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada seedetrakti poolset taluvust.

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata: Üksikud teated hepatiidi või maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekallete kohta, mis lahenesid pärast metformiinvesinikkloriidi manustamise katkestamist.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: Nahareaktsioonid nagu erüteem, kihelus, urtikaaria.

Lapsed

Avaldatud turuletulekujärgsete andmete järgi ning piiratud pediatrilise populatsiooniga (vanuses 10...16 aastat, said ravi 1 aasta jooksul) läbi viidud kontrollitud kliiniliste uuringute jooksul teatatud kõrvaltoimed olid iseloomult ja raskuselt samasugused kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9. Üleannustamine

Isegi kuni 85 g metformiini annustega ei ole hüpoglükeemiat täheldatud, kuigi laktatsidoosi on sellistes olukordades esinenud. Metformiini suur üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on erakorraline juhtum, mida tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem ravimeetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Peroraalsed vere glükoosisisaldust vähendavad ained, biguaniidid

ATC-kood: A10BA02

Toimemehhanism

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaniid, mis langetab nii basaalsel kui söögijärgset plasma glükoositaset. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüpoglükeemiat.

Metformiin võib avaldada toimet kolme erineva mehhanismi kaudu:

- 1) redutseerib maksasisesest glükoosi produktsiooni inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi;
- 2) tõstab insuliini tundlikkust lihastes, parandades perifeerset glükoosi tagasihaaret ja kasutamist;
- 3) pärsib glükoosi imendumist soolestikust.

Metformiin stimuleerib glükogeeni rakusisest sünteesi, mõjutades glükogeeni süntetaasi.

Metformiin parandab kõigi membraanitüüpide glükoosi transporterite (GLUT) transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

Metformiinil on inimorganismile lisaks veresuhkru tasemele mõjutamisele ka veel sellest sõltumatu positiivne toime rasvade ainevahetusele. Seda on näidatud kontrollitud keskmistes ja pikemaajalistes kliinilistes uuringutes. Metformiin langetab üldkolesterooli, LDL kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Kliiniline efektiivsus:

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud pikaajalist efektiivsust veresuhkru taseme kontrollile II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

Metformiini ravitulemuste analüüsimine ülekaalulistel patsientidel (pärast dieetravi ebaõnnestumist) näitas:

- diabeedi komplikatsioonide absoluutse riski olulist vähenemist metformiini grupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0023$ ja võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea grupi ja insuliini monoterapiaga grupiga (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$.
- diabeediga seotud surmajuhtude absoluutse riski olulist langust: metformiinil 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$.
- üldsuresuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinil 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, võrreldes ainult dieediga 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga grupi 18,9 juhuga 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$).
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset langust: metformiiniga 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Metformiini kasutamisel täiendava ravimina kombinatsioonis sulfonüüluurea preparaatidega ei täheldatud kliinilist kasu.

I tüüpi diabeediga patsientidel on metformiini kombinatsioonis insuliiniga kasutatud üksikutele patsientidele, kuid selle kombinatsiooni kliinilist tõhusust ei ole formaalselt tõestatud.

Lapsed

Kontrollitud kliinilised uuringud piiratud arvul patsientidel vanuses 10...16 aastat, keda raviti 1 aasta jooksul näitasid samasugust toimet veresuhkrutaseme väärtustele, kui on näidatud täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset metformiini manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) vereplasmas 2,5 tunniga. Absoluutne biosaadavus 500 mg või 850 mg metformiini tableti puhul on tervetel isikutel umbes 50...60%. Pärast suukaudset manustamist on roojast leitud imendumata fraktsioon 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumine on mittelineaarne.

Kasutades soovitatud annuseid ja tavapäraseid annustamisintervalle saavutatakse plasma püsikontsentratsioon 24...48 tunniga ja tavaliselt jääb see alla 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei tõusnud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) üle 4 $\mu\text{g/ml}$, isegi maksimaalsete annuste korral. Toit vähendab metformiini imendumise määra ja lükkab imendumist

veidi edasi. 850 mg annuse manustamise järgselt oli plasma maksimaalne kontsentratsioon 40% madalam, AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) 25% väiksem ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajalik aeg 35 minuti võrra pikem. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütide vahel. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja saavutatakse umbes samal ajal. Jaotumises esindavad erütrotsüüdid kõige tõenäolisemalt teisest osa. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimesel ei ole metaboliite identifitseeritud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, viidates ekskretsioonile glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni kaudu. Suukaudse manustamise järel on terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi. Neerufunktsiooni kahjustuse korral on renaalne kliirens aeglustunud vastavalt kreatiniini kliirensile ja selle eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemisele, viies metformiini taseme tõusule plasmas.

Lapsed

Üksikannuse uuring: Pärast metformiini 500 mg üksikannuse manustamist pediaatrilistele patsientidele esinesid sarnased farmakokineetilised omadused, nagu ilmneseid tervetel täiskasvanutel.

Korduva annuse uuring: pärast korduvaid 500 mg metformiini annuseid 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul vähenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC) lastel vastavalt umbes 33% ja 40%, võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg annuseid 2 korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuna annus on individuaalselt tiitritud glükeemilise kontrolli põhjal, on see kliiniliselt väheoluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon K25, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), magneesiumstearaat (Ph. Eur.), makrogool 6000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendid, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti

Pakendid, mis sisaldavad 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

490805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.08.2005/29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014