

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Retafyllin, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.
Retafyllin, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 200 mg või 300 mg teofüllüüni (veevaba).
INN. Theophyllinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett suukaudseks manustamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhiaalastma, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise bronhiidiga seotud bronhospasmi ravi ja profülaktika.

Teofüllüüni ei tohi kasutada esmavaliku ravimina astma ravis lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud:

Teofüllüüni prolongeeritult vabastavaid tablette võib täiskasvanu võtta iga 12 tunni tagant.

Esimesel 3 päeval peab andma kaks korda 300 mg ööpäevas. Kolme päeva pärast peaks ravimi toime olema saavutatud ja annust võib suurendada 450 mg kaks korda ööpäevas või vähendada 150 mg kaks korda ööpäevas vastavalt patsiendi tundlikkusele.

Kui haigusnähud halvenevad öösel või hommikuti esineb vilistavat hingamist, võib kasu olla ravimi ühekordsest kogu ööpäevase annuse võtmisest õhtuti.

Maksakahjustus, südamepuudulikkus, viirusinfektsioon ja palavikuga seisundid:

Soovituslik algannus maksakahjustuse, südamepuudulikkuse, viirusinfektsiooni või muu palavikuga haigusega patsientidele on 200 mg kaks korda ööpäevas ja järgnev annuse suurendamine peaks toimuma samm-sammult 100 mg kaupa. Soovitav on seerumi teofüllüüni kontsentratsiooni hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Lapsed:

Alla 6-aastased lapsed: Retafyllin'i tablette ei tohi kasutada alla 6-aastaste laste ravis. Saadaval on teistsugused annuste vormid, mis on alla 6-aastastele lastele paremini sobivad.

Ravimi manustamine 8 tunnise intervalli järgselt võib olla vajalik osade laste puhul, kellel on märkimisväärselt kiire teofülliini maksametabolism. Ravi alustamisel võib kasutada järgnevat kehakaalule tuginevat soovitusi:

Kehakaal	Ööpäevane annus	Ööpäevane annus/kg
20 kg	100 mg (= ½ tabl. 200 mg) x 2	10 mg
30 kg	150 mg (= ½ tabl. 300 mg) x 2	10 mg
40 kg	1 tabl. 200 mg x 2	10 mg
50 kg	1 tabl. 200 mg x 2	8 mg

Neid annuseid võib anda esimesed 1 kuni 2 nädalat. Kui toime ei ole rahuldav, võib päevast annust tõsta 100 kuni 200 mg samm-sammult jälgides patsienti ja jättes 3 päeva annuse muutuste vahele.

Eakad patsiendid:

Vananemine võib vähendada teofülliini kliirensit.

Manustamisviis

Toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette ei tohi purustada või närida, kuid neid võib poolitada annuse tiitrimise eesmärgil.

Teofülliini prolungeeritult vabastavaid tablette võib täiskasvanutele manustada iga 12 tunni järel.

Teofülliini plasmakontsentratsiooni jälgimine.

Teofülliini kontsentratsiooni seerumis tuleks määrata 1 kuni 2 korda aastas. Kui ööpäevased annused on suuremad või ilmnevad kõrvaltoimed, peab teofülliini seerumikontsentratsiooni kontrollima sagedamini (vt lõike 4.4 ja 4.5 läbivaatuse lisatähelepanekute kohta).

Seerumi teofülliini kontsentratsiooni saab määrata enne hommikuse ravimiannuse võtmist. Toimivaks teofülliini kontsentratsiooniks peetakse 5...12 mikrogrammi/ml (mitte ületada 20 mikrogrammi /ml). Kui kasutatakse samaaegselt beeta2-retseptorite agoniste, võib efektiivne olla kontsentratsiooni alumine piir. Kui ööpäevast annust tiitrida tuginedes kontsentratsiooni määramisele, ei tohiks ööpäevase annuse juurdekasv olla üle 25%. Teofülliini seerumi kontsentratsiooni kontroll tuleb teostada siis kui ööpäevane annus on olnud muutumatu vähemalt 3 ööpäeva.

Kui patsient vahetab Retafyllin'i mõne teise teofülliinisisaldava ravimpreparaadi vastu, tuleb seerumi teofülliini kontsentratsiooni määrata ja vastavalt kohandada ravimi annused.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste metüülksantiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Alla 6-aastased lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Soovitatud annuse ebapiisava toime ja kõrvaltoimete tekkimise korral tuleb teofülliini kontsentratsioone jälgida (vt lõik 4.2).

Äge palavikuga haigus

Palavik vähendab teofülliini kliirensit. Mürgistuse vältimiseks võib olla vajalik annuse vähendamine.

Teofüllüini eliminatsioon on vähenenud mitme haigusseisundi puhul: kongestiivne südamepuudulikkus, kopsuturse, *cor pulmonale*, maksapuudulikkus ja hüpokseemilised seisundid. Neil juhtudel tuleb teofüllüini annust vähendada.

Viirusinfektsioonid (eriti B-gripp) võivad teofüllüini eliminatsiooni vähendada ning teofüllüini annust peaks neil patsientidel vähendada.

Patsientidel, kellel on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, kopsupõletik, on samuti teofüllüini metabolism tõenäoliselt muutunud. Lisaks tuleks ettevaatlik olla mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsiente ravides.

Ettevaatusega tuleb ravimit anda patsientidele, kellel esineb peptiline haavand, hüpertüreoos, hüpertensioon, südame rütmihäired (või muud kardiovaskulaarsed haigused) või epilepsia (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatus on vajalik laste ja eakate ravimisel.

Krambianamneesiga patsientidel tuleks eelistada mõne teise bronhodilataatori kasutamist.

Patsiendid peavad teadma, et teofüllüini kooskasutamine suures koguses metüülksantiine (näiteks kohv, tee, kakao, šokolaad, koolajookid jt sarnased jookid) sisaldavate toiduainete ja jookidega ei ole soovitatav.

Suitsetamine suurendab teofüllüini kliirensit ning suitsetajad võivad vajada suuremaid teofüllüini annuseid (vt lõik 4.5).

Metüülksantiinide toksilised annused on teineteist täiendavad (vt lõik 4.3). Seetõttu peaks vältima samaaegset üleliigset kasutamist, nagu näiteks andes teofüllüini intravenoosselt patsientidele, kes juba saavad suukaudset teofüllüini.

Metüülksantiinid võivad potentseerida hüpokaleemiat, mida põhjustab hüpoksia või mis võib olla seotud beeta2-agonistide, kortikosteroidide või diureetikumide kasutamisega. Seerumi kaaliumi sisalduse jälgimine on soovitatav nende patsientide puhul.

Teofüllüini on seostatud ägedate porfüüria atakkidega ja selle kasutamist peaks porfüüriaga patsientide puhul vältima.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teofüllüini kliirensit võivad mõjutada hulk ravimeid mõjutades oksüdatiivset metabolismi tsütokroom 450P oksüdaasi CYP1A2 poolt ning samuti CYP2E1 ja CYP3A4 poolt. Kui teofüllüini kasutavale patsiendile määratakse uus ravim, tuleb paari päeva jooksul kontrollida teofüllüini kontsentratsiooni ja jälgida seda järjepidevalt kui kasutatakse teadaolevaid interaktsiooni omavaid ravimeid.

Antiarütmikumid:

Teofüllüin adenosiini retseptori antagonistina võib osaliselt takistada adenosiini efekti südame rütmihäirete ravimisel.

Amiodaroon, propafenoon ja meksiletiin võivad vähendada teofüllüini kliirensit.

Antibakteriaalsed ravimid:

Makroliidid: erütromütsiin on võimalik CYP3A4 inhibiitor ja seetõttu on soovitatav samaaegsel kasutamisel järgida teofüllüini seerumisisaldust. Samuti võib samaaegsel kasutamisel väheneda ka erütromütsiini sisaldus. Kinolooni derivaadid, nagu tsiprofloksatsiin ja mingil määral ka norfloksatsiin avaldavad koostoimet teofüllüini kliirensi vähendamise teel. Samaaegsel teofüllüini ja tsiprofloksatsiini kasutamisel on täheldatud krampide esinemist ja seetõttu tuleb nende samaaegset kasutamist vältida. Eakatele patsientidele teofüllüini ja kinolooni üheaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Jälgida plasmakontsentratsioone.

Rifampitsiin on tugev maksaensüümide indutseerija ja tõstab teofüllüüni kliirensit.

Isoniasiid alandab teofüllüüni kliirensit.

Teatatud on krampide esinemisest teofüllüüni ja imipeneemi samaaegsel kasutamisel. Tiabendasool vähendab tugevalt teofüllüüni kliirensit ja seetõttu on samaaegsel kasutamisel soovitatav teofüllüüni annuse vähendamine.

Antidepressandid:

Fluvoksamiin inhibeerib tugevalt teofüllüüni metabolismi. Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), indutseerib teofüllüüni metabolismi, millel võib olla kliiniliselt tähtis toime teofüllüüni plasmakontsentratsioonile. Nende toimeainete samaaegset kasutamist peaks vältima.

Antiepileptikumid:

Teadaolevalt tõstab fenütoiin märkimisväärselt teofüllüüni kliirensit. Samaaegsel kasutamisel võib ka fenütoiini sisaldus väheneda ja seetõttu tuleb jälgida mõlema ravimi kontsentratsiooni. Fenobarbitaali (primidooni metaboliit) ja karbamasepiini toime teofüllüüni suhtes on sarnane ent nõrgem ja teofüllüüni võib vähendada karbamasepiini kontsentratsiooni.

Kasvajavastased ained:

Aminoglütetimiid võib kiirendada teofüllüüni eliminatsiooni.

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit.

Viirusevastased ained:

Atsikloviir aeglustab ja ritonaviir kiirendab teofüllüüni kliirensit. Interferoonid võivad tõsta teofüllüüni kontsentratsiooni. Gripivaktsiin võib vähendada teofüllüüni kliirensit.

Podagravastased ained:

Allopurinool võib teofüllüüni kliirensit mõõdukalt vähendada. Samaaegsel kasutatud sulfiinüürasoon võib kliirensit suurendada.

Beeta-adrenoretseptorite blokaatorid:

Beeta-adrenoretseptorite blokaatoreid kasutada ettevaatlikult bronhospasmiga haigetel. Mitteselektiivseid beeta-adrenoblokaatoreid ei tohiks üldse kasutada. Propranolool inhibeerib tugevalt teofüllüüni metabolismi.

Beeta2-adrenergilised agonistid:

Beeta2-adrenergilised agonistid võivad potentseerida hüpokaleemiat, hüperglükeemiat, tahhükardiat, hüpertensiooni ja treemorit patsientidel, kes kasutavad samaaegsel teofüllüüni. Seerumi kaaliumisisaldust peab kontrollima. Isoprenaliin ja terbutaliin võivad suurendada, aga fenüülpropanolamiid vähendab teofüllüüni kliirensit.

Kofeiin:

Kofeiini sisaldavate toodete igapäevase manustamise äkilised muutused võivad omada toimet teofüllüüni eliminatsioonile.

Kaltsiumikanalite blokaatorid:

Verapamiil ja diltiaseem võivad vähendada teofüllüüni kliirensit. Samaaegne felodipiin võib vähesel määral suurendada teofüllüüni kliirensit.

Tsimetidiin ja ranitidiin:

Tsimetidiin inhibeerib teofüllüüni metabolismi. Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Ranitidiini inhibeerib toime on nõrgem, kuid ka on teada juhte, kus kirjeldatakse teofüllüüni toksilisust samaaegsel kasutamisel.

Bensodiasepiinid:

Teofüllüüni takistab diasepaami ja teiste bensodiasepiinitüüpi rahustite toimet.

Diureetikumid ja kortikosteroidid:

Teofüllüüni samaaegsel kasutatuna võivad diureetikumid ja kortikosteroidid indutseerida hüpokaleemia teket.

Disulfiraam:

Disulfiraam vähendab tugevalt teofüllüüni kliirensit, seetõttu tuleb samaaegsel kasutamisel annust vähendada.

Efedriin:

Teadaolevalt suurendab efedriini samaaegne kasutamine teofüllüüni kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemile ja seedetraktile.

Liitium:

Teofüllüüni suurendab liitiumi kliirensit, vähendades sellega liitiumi sisaldust plasmas.

Anesteetikumid:

Südame rütmihäirete tekkerisk on suurenenud halotaani või pankurooniumi ning teofüllüüni samaaegse kasutamisega. Ketamiin koos teofüllüüni võib indutseerida krampe.

Suukaudsed kontraseptiivid:

Suukaudsed kontraseptiivid alandavad teofüllüüni kliirensit.

Suitsetamine:

Tubaka suitsetamine suurendab teofüllüüni kliirensit. Suitsetamise mõju võib kesta nädalaid pärast suitsetamise lõpetamist.

Tiklopidiin:

Tiklopidiin vähendab teofüllini kliirensit.

Teofüllin võib mõjutada teatud laboratoorsete testide tulemusi. Teofüllin võib suurendada rasvhapete kogust ja tõsta katehhoolamiinide taset uriinis. Teofüllinravi ajal võib tekkida hüpokaleemia, eriti juhul, kui samaaegselt kasutatakse alfaretseptorite agoniste, tiasiiddiureetikume, furosemiidi, glükokortikoide, samuti hüpokseemia korral; seetõttu on vajalik aeg-ajalt kontrollida seerumi kaaliumitaset.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Teofüllini võib raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu emale kaalub üles võimaliku riski lapsele.

Teofüllin läbib platsentaarbarjääri. Teofüllini võtvate emade vastsündinutel on ravim põhjustanud tahhükardiat, ärrituvust ja oksendamist. Ravi vajadusel on soovitatav mõõta teofüllini seerumisisaldust kogu raseduse vältel kuuajaliste intervallidega ja samuti pärast sünnitust.

Teofüllini manustamist raseduse lõpul tuleb vältida, sest ravim pärsib emaka kontraktiilsust.

Teofüllin eritub rinnapiima. Teofüllini eliminatsiooni poolväärtusaeg on eriti pikk enneaegsetel vastsündinutel, kellel on seetõttu kõrvaltoimete suurem risk. Imetavad emad peavad hoolikalt jälgima oma lapsi. Kui laps muutub ülitundlikuks, ärritunuks või ei suuda magada, tuleb pöörduda arsti poole.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Retafyllin ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

10...15% patsientidest kogevad teofüllini kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse alusel:

Väga sage: (>1/10);

Sage: (>1/100, <1/10);

Aeg-ajalt: (>1/1000, <1/100);

Harv: (>1/10000, <1/1000);

Väga harv: (< 1/10000, sealhulgas üksikjuhud).

Südame häired

Väga sage: palpitatsioonid

Harv: tahhüarütmiaid

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, maoärritus, refluksösofagiit, kõhulahtisus, isutus

Üldised häired

Väga sage: ärrituvus

Immunsüsteemi häired

Väga sage: allergilised reaktsioonid

Lihaskoe kahjustused
Harv: lihaskrambid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Aeg-ajalt: urtikaaria, nahalööve, sügelus

Närvisüsteemi häired
Väga sage: peavalu, agiteeritus, vertiigo, krambid
Sage: treemor

Psühhiaatrilised häired
Väga sage: unetus, närvilisus, ärevus

Laboratoorsed uuringud
Sage: hüpokaleemia ja /või hüperkaleemia, hüperglükeemia ja hüperurikeemia.

Kui teofüllini plasmakontsentratsioon hoitakse alla 20 µmol/l, siis need kõrvaltoimed tekivad harva. Teofüllini seerumikontsentratsiooni suurenemisel üle normi ülemise piiri (ülitundlikel patsientidel ka varem) võivad tekkida järgnevad kõrvaltoimed: unehäired, suurenenud diurees, korduv oksendamine, kätevärin (treemor), kehatemperatuuri tõus, deliirium, südame rütmihäired (tahhüarütmia), akuutne hüpotensioon ja krambid.

Teised teatatud kõrvaltoimed on hüponatreemia, hüpofosfateemia, psühhoos, dementsus, depressioon, segasusseisund, uriinipeetus (meestel).

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

Teofüllini üleannustamine võib lõppeda surmaga. Teofüllini üleannustamise sümptomid on iiveldus, oksendamine, verine väljaheide, kõhulahtisus, kõhuvalu, peavalu, treemor, ärritus, palpitatsioonid, tahhükardia, hüperventilatsioon, teadvuse hägunesimine ja hüpotensioon. Enamus nendest nähtudest on seotud teofüllini seerumikontsentratsiooniga üle 20 µg/ml. Fokaalsed ja generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid võivad ilmuda mõnikord enne toksilisuse nähtusid. Krambid ilmnevad tavaliselt kontsentratsioonil 40 µg/ml või üle selle ja võivad alluda raskesti ravile. Tekkida võivad südame rütmihäired (enneaegsed kodade või vatsakeste kontraktsioonid, kodade fibrillatsioon, supraventrikulaarne ja multifokaalne kodade tahhükardia). Seedetrakti verejooks, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, hüperglükeemia, hüperkaltsiemia ja rütmihäired koos kaasneva neerupuudulikkusega võivad raskendada mürgistus seisundit. Kroonilise üleannustamise puhul võivad toksilised nähud ilmuda teofüllini madalamate kontsentratsioonide juures võrreldes ägeda intoksikatsiooniga.

Üleannustamise ravimeetodite hulka kuulub maoloputus kui see on asjakohane (toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisest on möödunud vähe aega), ent tähtsam on aktiveeritud söe korduv manustamine suukaudselt. Kaaluda võib suukaudse maosondi paigaldamist. Ravi on sümptomaatiline. Jälgima peab hingamist, hemodünaamikat, EKG'd, samuti vedeliku, elektrolüütide ja happe-alus tasakaalu ning neerufunktsiooni, korrigeerida hüpokaleemia ja atsidoos. Määrama peab seerumi teofüllinikontsentratsiooni. Raske intoksikatsiooni puhul või kui teofüllini seerumikontsentratsioon

ületab 100 µg/ml taseme, peaks kaaluma dialüüsi. Krampide raviks võib kasutada diasepaami või fenobarbitaali (fenütöiin ei pruugi olla efektiivne). Tahhükardia raviks võib kasutada beetablokaatoreid võttes arvesse nende võimalikku bronhospastilist toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: astmavastased ravimid, ksantiinid, ATC-kood: R03DA04.

Teofülliin on ksantiini derivaat, mida kasutatakse laialdaselt bronhodilataatorina astma ravis. Teofülliin lõdvestab bronhide silelihaseid, stimuleerib kesknärvisüsteemi ja südant ning vähendab uriini eritumist. Lisaks sellele soodustab teofülliin kopsudes vasodilatatsiooni, stimuleerib mukotsiliaarset kliirensit ja inhibeerib nuumrakkude mediaatorite vabanemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toimivad plasmakontsentratsioonid: 5...12 mikrogrammi/ml (mitte ületada 20 mikrogrammi /ml). Teofülliin imendub suukaudsel manustamisel peaaegu täielikult. Teofülliin ei metaboliseeru esmasel maksapassaažil. Toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi biosaadavus läheneb 100%-ni. Maksimaalne teofülliooni plasmakontsentratsioon saavutatakse toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi korral 4...5 tunniga. Samaaegne toidu manustamine pikendab maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aega, ent ei mõjuta tavaliselt ravimi biosaadavust. Lamav asend (tavaliselt öösiti) aeglustab või alandab teofülliooni imendumist prolongeeritult vabastavast tablettist. Ravim jaotub kiirelt kudedes, jaotuvusmaht on umbes 0,5 l/kg. Terapeutilise kontsentratsiooni korral seotakse 60% teofülliinist plasmavalkudega. Seostumine plasmavalkudega on vähenenud vastsündinutel ja maksatsirroosi põdevatel patsientidel. Teofülliin läbib hematoentsefaalbarjääri ja platsenta ning eritub samuti ka rinnapiima.

Teofülliin eritub peamiselt neerude kaudu. Umbes 15% teofülliinist eritub muutumatul kujul uriiniga. Enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel võib 50...90% ravimist erituda muutumatul kujul neerude kaudu. Teofülliin metaboliseerub peamiselt maksas 1,3-dimetüülhappeks (vahepealne 1-metüülksantiin) ja 3-metüülksantiiniks. Metabolismi katalüüsib peamiselt tsütokroom 450P isoensüüm CYP1A2, aga ka CYP2E1 ja CYP3A4. Konversioon kofeiiniks on enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel samuti tähtis eliminatsiooni tee. Teofülliooni eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel mittedisettevatel astmat põdevatel patsientidel on 6...12 tundi, lastel 1...5 tundi ja sigaretsisuitsetajatel 4...5 tundi ning vastsündinutel ja enneaegsetel 10...45 tundi. Individuaalselt esineb teofülliooni farmakokineetikas suuri erinevusi (kuni 30%) igas vanusegrupis. Samaaegselt võetavad ravimid, mis mõjutavad tsütokroom 450P süsteemi, võivad mõjutada ka teofülliooni eliminatsiooni. Teised teofülliooni kliirensi vähenemist mõjutavateks faktoriteks on maksatsirroos, raske südame paispuudulikkus või *cor pulmonale*, palavik ning viirusinfektsioonid – eriti B-gripp.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon
Polüakrülaadi dispersioon 30%
Karbomeer 974 P

Karbomeer 971 P
Küllastunud kastoorõli,
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida toatemperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 tabletti tumedast klaasist purgis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FIN-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

300 mg: 201298
200 mg: 201198

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.12.1992
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014.