

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOBRADEX 1 mg/3 mg/ml, silmatilgad, suspensioon.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suspensiooni sisaldab 3 mg tobramütsiini\* ja 1 mg deksametasooni.

\* tegelik kogus põhineb 1000 IU/mg toimetugevusel.

INN. *Tobramycinum, dexamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: bensalkooniumkloriid 0,1 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon.

TOBRADEX on suspensioon valgest kollakasvalge värvuseni.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Katarakti operatsiooniga seotud põletiku ennetamine ja ravi ning kaasnevate infektsioonide profülaktika täiskasvanutel ja 2-aastastel ning vanematel lastel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Silma manustamiseks.

#### Annustamine

*Noorukid ja täiskasvanud, sh eakad*

Üks või kaks tilka konjunktivaalkotti(desse) iga 4...6 tunni järel. Esimese 24 kuni 48 tunni jooksul võib annust suurendada ühe kuni kahe tilgani iga 2 tunni järel. Vastavalt kliiniliste sümptomite kadumisele võib manustamissagedust järk-järgult vähendada. Ravi ei tohi lõpetada enne täielikku paranemist.

Raskemate haigusvormide korral manustatakse üks või kaks tilka iga tunni järel, kuni põletiku stabiliseerumiseni, vähendades seejärel manustamissagedust järk-järgult ühe kuni kahe tilgani iga 2 tunni järel 3 ööpäeva jooksul. Ravi jätkatakse ühe kuni kahe tilgaga iga 4 tunni järel 5 kuni 8 ööpäeva jooksul ning vajadusel kasutatakse ravi lõpetamiseks 5...8 ööpäeva kestel manustamisskeemi üks kuni kaks tilka päevas.

Kataraktiõikuse järgselt on annuseks üks tilk 4 korda ööpäevas alates operatsioonile järgnevast päevast ja kuni 24 ööpäeva jooksul. Ravi võib alustada üks päev enne operatsiooni annusega üks tilk 4 korda päevas, jätkates ühe tilgaga pärast operatsiooni ja seejärel 4 korda päevas kuni 23 ööpäeva jooksul. Vajadusel võib manustamissagedust esimesel kahel ravipäeval tõsta kuni ühe tilgani 2 tunni järel.

Soovitav on regulaarselt kontrollida silmasisest rõhku.

Pärast tilgutamist on soovitatav sulgeda silm ja lühiajaliselt suruda kinni pisarakanal. See vähendab silma manustatavate ravimite süsteemset imendumist ja ka süsteemsete kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte silma tilgutatavat ravimit, peab kahe ravimi manustamise vahe olema vähemalt 10...15 minutit.

#### *Lapsed*

TOBRADEX suspensiooni ja salvi võib kasutada 2-aastastel ja vanematel lastel samades annustes nagu täiskasvanutel. Hetkel olemasolevad andmed on esitatud lõigus 5.1. Ravimi ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud, andmed puuduvad.

#### *Maksa- ja neerukahjustus*

TOBRADEX'i toimet nendel patsiendi gruppidel uuritud ei ole. Sellele vaatamata pole annuse korrigeerimine vajalik, kuna tobramütsiini ja deksametasooni süsteemne imendumine on selle ravimi paiksel manustamisel vähene.

#### Manustamisviis

Enne kasutamist tuleb ravimipudelit loksutada.

Et vältida tilguti otsa ja lahuse saastumist, tuleb jälgida, et tilgutiga ei puudutata silmalauge, sellega piirnevaid alasid või teisi pindu.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tobramütsiini ja deksametasooni või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

#### *Herpes simplex keratiit*

*Vaccinia*, *Varicella* poolt põhjustatud ja teised sarvkesta ja konjunktiivi viirusinfektsioonid.

Silma mükobakteriaalsed infektsioonid, mille tekitajaks on happeskindlad batsillid nagu näiteks *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* või *Mycobacterium avium*.

Silmastruktuuride seenhaigused.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kortikosteroidide pikaajaline kasutamine (st kauem kui kliinilistes uuringutes rakendatud ravikuuri maksimaalne kestus [24 päeva]) või tihedam manustamine võib põhjustada silma hüpertensiooni/glaukoomi, mis lõppkokkuvõttes kahjustab nägemisnärv, põhjustab nägemisteravuse langust ja vaatevälja defekte ning tagumise subkapsulaarse katarakti teket. Eriti vastuvõtlikel patsientidel võib silmasisene rõhk tõusta isegi tavaliste annuste manustamisel. Patsientidel, kes saavad pika-ajalist ravi oftalmoloogiliste kortikosteroididega, tuleb rutiinselt ja sageli kontrollida silmasisest rõhku. See on eriti tähtis deksametasooni sisaldavaid preparaate saavate laste puhul, sest alla 6-aastastel lastel on suurem risk steroidide poolt põhjustatud silma hüpertensiooni tekkeks, mis võib ilmnedagi kiiremini kui täiskasvanutel steroidide kasutamisele. Ravimi manustamise sagedus ja ravi kestus peavad olema hoolikalt kaalutletud ning alates ravi alustamisest tuleb jälgida silmasisest rõhku, olles teadlik, et lastel ilmneb risk steroidide poolt põhjustatud silmasisese rõhu tõusuks kiiremini ja intensiivsemalt.

Kortikosteroidid võivad vähendada vastupanuvõimet bakteriaalsete, viiruslike ja seeninfektsioonide suhtes ning soodustada nende tekkimist, varjates samal ajal infektsiooni kliinilisi tunnuseid. Steroidide ja antibiootikumide kombineerimisel on esinenud sekundaarseid infektsioone. Erilist tähelepanu tuleb pöörata steroidide pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkida võivatele sarvkesta

seeninfektsioonidele. Ka tuleb steroidravi kasutamisel arvestada seennakkuse võimalusega mis tahes püsiva sarvkesta haavandi korral. Seeninfektsiooni esinemisel tuleb kortikosteroidravi ära jätta.

Antibiootikumide, sh tobramütsiini pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide, k.a seente vohamist. Superinfektsiooni esinemisel tuleb rakendada sobivat ravi. Ravimi pikaajaline kasutamine võib maha suruda immuunvastust ja seeläbi suurendada sekundaarse infektsiooni ohtu. Kortikosteroidravi võib maskeerida või raskendada silma ägeda mädase infektsiooni kulgu. Sarvkesta või skleera õhenemist põhjustavate haiguste korral võib steroidide lokaalne kasutamine esile kutsuda perforatsioone.

Mõnedel patsientidel võib esineda tundlikkust paiksetl manustatavate aminoglükosiidide suhtes, mis avaldub tavaliselt lausügeluse, -turse ja konjunktivaalse erüteemina. Ülitundlikkuse tekkel tuleb ravimi kasutamine katkestada.

Võib esineda ristuv ülitundlikkus teiste aminoglükosiidide suhtes, seetõttu tuleb meeles pidada, et patsientidel, kellel on tekkinud ülitundlikkus tobramütsiini paikse ravimvormi suhtes, võib esineda ülitundlikkus ka teiste lokaalselt ja/või süsteemselt manustatavate aminoglükosiidide suhtes. Süsteemsete aminoglükosiididega ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh neurotoksilisus, ototoksilisus ja nefrotoksilisus. Samaaegsel kasutamisel on soovitatav ettevaatus.

Silma paiksetl manustatavad kortikosteroidid ja silmasalvid võivad aeglustada sarvkesta vigastuste paranemist.

TOBRADEX sisaldab säilitusainena bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada ärritust silmas ja pehmete kontaktläätsede värvimuutust. Vältige ravimi sattumist kontaktläätsedele. Kui patsiendil on lubatud kanda kontaktläätsi, tuleb talle rääkida, et enne TOBRADEX'i tilgutamist tuleb kontaktläätsed ära võtta ja oodata vähemalt 15 minutit enne kontaktläätsede taaspaialdamist.

Patsientidele tuleb soovitada loobuda kontaktläätsede kandmisest silmainfektsiooni ajal.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ravimi paiksel silma manustamisel ei ole esinenud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Koostoimete teket üksikute ravimikomponentidega on täheldatud süsteemse manustamise järgselt. Sellele vaatamata on deksametasooni süsteemne imendumine paiksel manustamisel sedavõrd madal, et mistahes koostoimete risk on minimaalne.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilsus

Paiksetl silma manustatava TOBRADEX'i mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

Kasutamise ohutust rasedatel ja imetavatel naistel ei ole kindlaks tehtud.

##### Rasedus

Paiksetl silma manustatava tobramütsiini ja deksametasooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Uuringu käigus, milles rasedatele manustati suukaudsetl ja parenteraalselt aminoglükosiide (sh tobramütsiini) selgus, et ravim ei ole lootele ohtlik. On teada, et aminoglükosiidid läbivad platsentaar-barjääri ja sellepärast peab arvestama võimaliku ohuga lootele või vastsündinule. Kuigi puuduvad andmed aminoglükosiidide teratogeensuse, ototoksilisuse või neurotoksilisuse kohta lootele, peab arvesse võtma kõrvaltoimete esinemise võimalikkust. Süsteemselt manustatud kortikosteroidid võivad mõjutada loote kasvu ja arengut. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringute kohta vt lõik 5.3.

Loomkatsetes on tõestatud reproduktiivtoksiline toime kortikosteroidide ja tobramütsiini süsteemsel manustamisel (vt lõik 5.3).

TOBRADEX silmasuspensiooni tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui oodatav kasu ületab ohu lootele. Otsuse TOBRADEX'i kasutamise kohta langetab arst.

## Imetamine

Ei ole teada, kas paiksel silma manustatav tobramütsiin ja deksametasoon erituvad inimese rinnapiima. Küll aga erituvad kortikosteroidid ja tobramütsiin inimese rinnapiima pärast süsteemset manustamist. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Süsteemse ravi korral eritub tobramütsiin inimese rinnapiima hulgas, mis võib kujuneda lapsele ohtlikuks. Süsteemset manustatavad kortikosteroidid erituvad inimese rinnapiima ja võivad mõjuda kasvu pidurdavalt, mõjutada endogeense kortikosteroidi produktsiooni või põhjustada muid ebasoovitavaid toimeid.

Kuna paljud ravimid erituvad inimese rinnapiima, tuleb kaaluda otsust imetamine TOBRADEX'i kasutamise ajaks katkestada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Mis tahes silmatilkade kasutamisel võib ajutiselt tekkida udune nägemine või muud nägemishäired, mis võivad mõjutada autojuhtimist või masinatega töötamist. Kui tilgutamise järgsel tekib nägemise ähmastumine, tuleb enne autojuhtimist või masinatega töötamist oodata, kuni nägemine selgineb.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati TOBRADEX'i kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), 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 grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: silmasisese rõhu tõus, valu silmas, punktkeratiit, silmalau turse, sügelus silmas, ebamugavustunne silmas, silma ärritus, silma vesitsemine, silmalau punetus ja erüteem.

Harv: keratiit, silma allergia, hägune nägemine, kuivsilmsus, silma hüperemia

### *Seedetrakti häired*

Harv: düsgeusia

### *Turuletulekujärgsed teated*

Kõrvaltoimed silmas, mis on ilmnenud turuletulekujärgsel perioodil ja millest ei ole teatatud TOBRADEX'iga teostatud eelnevates kliinilistes uuringutes: ülitundlikkus, pearinglus, peavalu, müdriaas, suurenenud pisaravool, iiveldus ja ebamugavustunne kõhus, lööve, näo turse ja naha kihelus.

## 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Selle preparaadi omaduste tõttu ei ole oodata mingeid toksilisi toimeid ravimi okulaarsel üleannustamisel ega ühe pudeli/tuubi sisu kogemata allaneelamisel.

TOBRADEX'i üleannustamise kliinilised sümptomid (punktkeratiit, erüteem, vesitsemine, turse ja lausügelus) võivad sarnaneda mõningatel patsientidel täheldatud kõrvaltoimetega.

TOBRADEX'i paiksel üleannustamisel võib silma/silmi loputada leige veega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: põletiku- ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioonid; kortikosteroidide ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioonid.

ATC-kood: S01CA81

#### *Deksametasoon*

Kortikosteroidide efektiivsus silma põletikuliste seisundite ravis on hästi tõestatud. Kortikosteroidide põletikuvastased toimed avalduvad veresoonte endoteelirakkude adhesioonidemolekulide tsüklooksügenaasi I ja II pärssimise ja tsütokiinide ekspressiooni kaudu. Toime tulemuseks on põletikueelsete mediaatorite tootmise vähenemine ja tsirkuleerivate leukotsüütide vähenenud adhesioon veresoonte endoteelile, mis omakorda väldib nende tungimist põletikulise silma kudedesse. Deksametasoonil on teiste steroididega võrreldes märkimisväärne põletikuvastane toime ja vähenenud mineralokortikoidne aktiivsus, mistõttu deksametasoon on üks tõhusamaid põletikuvastaseid aineid.

#### *Tobramütsiin*

Tobramütsiin on efektiivne, kiire toimega bakteritsiidne aminoglükosiid, mis mõjub nii grampositiivsete kui ka gramnegatiivsete mikroorganismide suhtes. Selle peamiseks ründepunktiks bakterirakkudel on polüpeptiidahelate elongatsiooni ja sünteesi pidurdamine ribosoomil.

Tobramütsiini minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) on enamiku silmapatogeenide puhul väga madal, mistõttu teda peetakse laia toimespektriga antibiootikumiks.

Kliinilistes uuringutes selgus, et paiksetl manustatud tobramütsiini lahus on efektiivne enamike levinud silmapatogeenide suhtes, mida nendes uuringutes osalevatel patsientidel isoleeriti. Süsteemsete piirkontsentratsioonide järgi oleks mõningad nendest silmapatogeenidest olnud „resistentsed“. Kliinilistes uuringutes on tobramütsiin olnud efektiivne järgmiste silma pindmiste infektsioonide korral esinevate patogeenide vastu:

Grampositiivsed bakterid:

*Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik või –resistentne\*)

*Staphylococcus epidermidis* (metitsilliintundlik või –resistentne\*)

Muud koagulaasnegatiivsed stafülokokid

*Streptococcus pneumoniae* (penitsilliintundlik või –resistentne\*)

Muud streptokokid

\* Beetalaktaam- (nt metitsilliin, penitsilliin) resistentsuse fenotüüp ei ole seotud

aminoglükosiidresistentse fenotüübiga; kumbki mainituist ei ole seotud virulentsuse või patogeensuse fenotüüpidega. On leitud, et paljud metitsilliinresistentsed stafülokokid on resistentsed tobramütsiinile (ja teistele aminoglükosiididele). Sellele vaatamata alluvad need (MIK piirkontsentratsioonide järgi) resistentsed stafülokokitüved tavaliselt üsna hästi paiksele tobramütsiinravile.

Gram-negatiivsed bakterid:

*Acinetobacter spp.*

*Citrobacter spp.*

*Enterobacter spp.*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella spp.*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

## *Serratia marcescens*

Bakteriaalse tundlikkuse uuringud on näidanud, et mõningatel juhtudel säilib gentamütsiinile resistentsel mikroorganismidel tundlikkus tobramütsiinile. Senini pole olulist tobramütsiinile resistentset bakteripopulatsiooni veel tekkinud; pikaajalisel kasutamisel võib bakteriaalne resistentsus sellegipoolest tekkida.

Esineda võib ristuvat ülitundlikkust teiste aminoglükosiididega; ülitundlikkuse tekkel selle preparaadi kasutamise käigus tuleb ravikuur katkestada ja rakendada vastavat ravi.

### Lapsed

TOBRADEX silmatilkade ja silmasalvi ohutus ja efektiivsus lastel on leidnud tõestust laiaulatusliku kliinilise kogemuse põhjal, kuid andmed on siiski piiratud. Bakteriaalse konjunktiviidi raviks kasutatava TOBRADEX suspensiooni kliinilises uuringus said 29 pediaatrilist patsienti vanuses 1...17 aastat raviks 1 või 2 tilka TOBRADEX'i iga 4 või 6 tunni järel 5 või 7 päeva jooksul. Selles uuringus ei täheldatud mingeid erinevusi täiskasvanute ja laste ohutusprofiilide vahel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Deksametasoon*

Deksametasooni süsteemne sisaldus on TOBRADEX-silmatilkade (suspensioon) paiksel silma manustamisel vähene. Ühe tilga TOBRADEX'i manustamise järgselt mõlemasse silma 4 korda ööpäevas kahel järjestikusel päeval oli ravimi plasmasisaldus vahemikus 220 kuni 888 pg/ml (keskmise  $555 \pm 217$  pg/ml).

Deksametasooni eliminatsioon toimub metabolismi teel. Ligikaudu 60% annusest eritub uriiniga 6- $\beta$ -hüdrosüdeksametasooni vormis. Muutumatul kujul esinevat deksametasooni uriinis ei leidu. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on suhteliselt lühike – 3...4 tundi. Deksametasooni seondumine seerumi albumiiniga on ligikaudu 77...84%. Kliirens kõigub 0,111 kuni 0,225 l/h/kg ja ravimi jaotusruumala on vahemikus 0,576 kuni 1,15 l/kg. Deksametasooni suukaudne biosaadavus on ligikaudu 70%.

### *Tobramütsiin*

TOBRADEX silmatilkade (suspensioon) paiksel silma manustamisel on tobramütsiini süsteemne sisaldus madal. Ühe tilga TOBRADEX'i mõlemasse silma manustamisel 4 korda päevas kahel järjestikusel päeval ei olnud tobramütsiini plasmasisaldus 9-l uuritava 12-st määratav. Kõrgeimaks määratud kontsentratsiooniks oli 247 ng/ml, mis on 8 korda madalam kui nefrotoksilisuse ohuga seotud lävikontsentratsioon.

Tobramütsiin eritub kiirelt ja täielikult uriiniga glomerulaarfiltratsiooni teel ning väljub organismist peamiselt muutumatul kujul. Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi, kliirens 0,04 l/h/kg ja jaotusruumala 0,26 l/kg. Plasmavalkudega seonduv tobramütsiini osa jääb alla 10%. Tobramütsiini biosaadavus suukaudsel manustamisel on madal (<1%).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Ohutuse andmed

Toimeainete süsteemse toksilisuse profiil on hästi teada. Süsteemne ekspositsioon tobramütsiini toksilistele annustele, mis ületavad tunduvalt paikset silma manustatavaid annuseid, võivad põhjustada nefro- ja ototoksilisust. Deksametasooni süsteemne sisaldus põhjustab glükokortikoidide balansihäireid. Küülikutel läbiviidud korduvtoksilisuse uuringutes TOBRADEX silmatilkadega (suspensioon) tuvastati süsteemsete kortikosteroidsete toimete olemasolu, ent seda vaid annustes, mis ületavad inimesel kasutatavaid annuseid ning mis seetõttu ei oma märkimisväärset kliinilist tähendust. TOBRADEX'i korrektsel kasutamisel on selliste toimete ilmumine ebatõenäoline.

### Mutageensus

Aktiivsete toimeainetega *in vitro* ja *in vivo* läbiviidud uuringutes mutageense toime kohta tõendeid ei leitud.

### Teratogeensus

Tobramütsiin läbib platsentaarbarjääri ja satub loote vereringesse ja amnionivedelikku.

Loomuuringutes, kus emasloomadele on loote organogeneesi perioodil manustatud süsteemselt suurtes annustes tobramütsiini, on loodetel täheldatud nefro- ja ototoksilisuse teket. Teistes uuringutes, kus rottidele ja küülikutele manustati tobramütsiini parenteraalselt annustes kuni 100 mg/kg/ööpäevas (> 400-kordne maksimaalne kliiniline annus), ei täheldatud katseloomadel viljakuse häireid ega loote kahjustusi.

Loomuuringute käigus on leitud, et kortikosteroididel on teratogeenne toime. 0,1% deksametasooni oftalmoloogilisel manustamisel tiinetele küülikutele tõusis loote anomaaliate ja emakasisese kasvu pidurdumise esinemissagedus. Kroonilise süsteemse deksametasoonravi käigus rottidel on täheldatud loote kasvu pidurdumist ja suremuse tõusu.

TOBRADEX'i kartsinogeenset toimet käsitlevaid uuringuid läbi viidud ei ole.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Bensalkooniumkloriid

Dinaatriumedetaat

Naatriumkloriid

Naatriumsulfaat, veevaba (E514)

Tüloksapool

Hüdroksüetüütselluloos

Väävelhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Spetsiifilisi sobimatust käsitlevaid uuringuid läbi viidud ei ole.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 25°C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pudel püstises asendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) valge pudel, mis on varustatud tilgutiga (LDPE) ja juhuslikku avamist välistava valge polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga.

Pakendis üks ravimpudel mahuga 5 ml.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgia

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

199998

#### **9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

8. 12. 1992 / 27.06.2013

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015