

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GALIRON 12 mikrogrammi, inhalatsioonipulber kõvakapslis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 12 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.
INN. *Formoterolum*

Abiained:

Sisaldab laktoosmonohüdraati 23,99.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis.

Läbipaistev želatiinkapsel, mis sisaldab inhaleeritavat pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhospasmi sümptomaatiline ravi ja pingutusastma profülaktika.

Täiendavalt säilitusravile inhaleeritavate kortikosterodidega bronhoobstruktiivsete sümptomite leevendamiseks ja füüsilisest koormusest tingitud sümptomite ennetamiseks astmaga patsientidel, kellel ravi kortikosteroididega ei anna piisavaid tulemusi.

Teiste pöörduvate obstruktiivsete hingamisteede haiguste (nt emfüseemiga või emfüseemita kroonilise bronhiidi) profülaktika ja ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kapslid on ette nähtud ainult inhaleerimiseks

Formoterooli bronhe lõõgastav toime püsib ka 12 tundi pärast inhalatsiooni. Seetõttu on kaks korda ööpäevas manustamine enamikul juhtudel piisav, leevendamaks krooniliste seisunditega seotud bronhospasmi nii päeval kui ka öösel.

Täiskasvanud

Ägeda astmahoo sümptomaatiline ravi:

Üks inhalatsioonikapsel (12 mikrogrammi), vajadusel korrata üks kord vähemalt 30 minuti möödumisel.

Kui ägeda astmahoo sümptomaatilist ravi vajatakse sagedamini kui kaks korda nädalas, tuleb ravi korrigeerida kuna on võimalik, et seisund on halvenenud. Patsientidele tuleb selgitada, et sellistel juhtudel peab kohe oma arstiga ühendust võtma.

Bronhiaalastma ja teiste kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse pöörduvate vormide sümptomaatiline ravi:

Võimalike sümptomite leevendamiseks võib vajadusel edaspidi kasutada 1...2 kapslit päevas. Patsiendile tuleb selgitada, et juhul kui lisaannuse kasutamine on vajalik sagedamini kui kaks korda nädalas, tuleb ravi korrigeerimiseks kohe oma arstiga ühendust võtta, sest tekib seisundi halvenemise võimalus.

Pingutusest tekkiva bronhospasmi profülaktika või enne kokkupuudet teadaoleva allergeeniga:

Üks inhalatsioonikapsel (12 mikrogrammi) hingatakse sisse 15 minutit enne plaanitud pingutust või kokkupuudet allergeeniga. Raske astmaga täiskasvanutel võib vajalikuks osutuda ka 2 kapsli (24 mikrogrammi) sissehingamine.

6-aastased ja vanemad lapsed

Ägeda astmahoo sümptomaatiline ravi:

Üks inhalatsioonikapsel (12 mikrogrammi), vajadusel korrata üks kord vähemalt 30 minuti möödumisel.

Kui ägeda astmahoo sümptomaatilist ravi vajatakse sagedamini kui kaks korda nädalas, tuleb ravi korrigeerida kuna on võimalik, et seisund on halvenenud. Patsientidele tuleb selgitada, et sellistel juhtudel peab kohe oma arstiga ühendust võtma.

Bronhiaalastma ja teiste kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse pöörduvate vormide sümptomaatiline ravi:

Tavapärane säilitusannus on üks inhalatsioonikapsel (12 mikrogrammi) kaks korda päevas.

Pingutusest tekkiva bronhospasmi profülaktika või enne kokkupuudet teadaoleva allergeeniga:

Üks inhalatsioonikapsel (12 mikrogrammi) hingatakse sisse 15 minutit enne plaanitud pingutust või kokkupuudet allergeeniga.

Ravimit ei tohi kasutada alla 6-aastastel lastel.

Arst või apteeker peavad õpetama patsiendile inhalaatori kasutamist.

On tähtis patsienti teavitada, et želatiinkapsel võib puruneda ja väikesed želatiinitükid võivad sissehingamise käigus sattuda suhu ning kõrisse. Seda on tavaliselt võimalik vältida kapsli ühekordse augustamisega.

Kapsleid tuleb kasutamiseni hoida blisterpakendis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus formoterooli, kõigi beeta-2-agonistide, laktoosi (mis sisaldab väheses koguses piimavalke) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Formoterooli ei tohi kasutada (ja sellest ei piisa) astma esmaseks raviks.

Astmapatsiendid, kes vajavad ravi pikatoimeliste beeta-2-agonistidega, peavad saama ka optimaalset põletikuvastast säilitusravi kortikosteroididega. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid põletikuvastast ravi ka pärast ravi alustamist GALIRON'iga, isegi kui nende sümptomid nõrgenevad. Sümptomite püsimine või vajadus tugevdada ravi beeta-2-agonistidega näitavad esialgse seisundi halvenemist ning nõuavad säilitusravi ümberhindamist.

Kuigi GALIRON'i võidakse määrata lisaraviks kui inhaleeritavad kortikosteroidid ei taga piisavat kontrolli astma sümptomite üle, ei tohi alustada GALIRON'i kasutamist akuutse raskekujulise astma

ägenemise ajal ega ka siis, kui nende astma on oluliselt süvenenud või järsult halvenenud. Ravi ajal GALIRON'iga võib esineda tõsiseid astmaatilisi kõrvaltoimeid ja ägenemisi. Patsientidele tuleb soovitada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid abi saamiseks arsti poole, kui astma sümptomid ei allu ravile või halvenevad pärast GALIRON'iga ravi alustamist. Kui astma sümptomid on kontrolli alla saadud, tuleb kaaluda GALIRON'i annuse järk-järgulist vähendamist. Tähtis on patsiente ravi ärajätmise perioodil regulaarselt jälgida. Kasutage väikseimat toimivat GALIRON'i annust.

Maksimaalset ööpäevast annust ei tohi ületada. Pideva suureannuselise ravi (>36 mikrogrammi ööpäevas astmaga täiskasvanutel, >18 mikrogrammi ööpäevas astmaga lastel ja >18 mikrogrammi ööpäevas kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel) puhul puuduvad pikaajalise ohutuse andmed.

Sagedane vajadus ravimi järele (nt profülaktilise ravi, st kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta-2-agonistide järele) koormusest tingitud bronhokonstriksiooni ärahoidmiseks, mis vaatamata adekvaatsele säilitusravile esineb igal nädalal mitmeid kordi, võib viidata mittepiisavale kontrollile astma üle ning sel juhul on nõutav uuesti hinnata astma raviskeemi ning patsiendi ravisoostumust.

Ettevaatus on vajalik, kui ravitakse patsiente, kellel on feokromotsütoom, raskekujuline hüpertensioon, aneurüsm või mõni muu raske kardiovaskulaarne häire, nt südame isheemiatõbi või raske südamepuudulikkus.

Formoterool võib põhjustada QTc intervalli pikenemist. Ettevaatlik tuleb olla, kui ravitakse patsiente, kes saavad ravimeid, mis mõjutavad QTc intervalli (vt lõik 4.5).

Beeta-2-agonistide hüperglükeemilise toime tõttu on diabeediga patsientidel soovitatav ravi algul täiendavalt jälgida vere glükoosisisaldust.

Ravi beeta-2-agonistidega võib põhjustada potentsiaalselt tõsist hüpokaleemiat. Eriline ettevaatus on soovitatav raskekujulise akuutse astma puhul, sest hüpoksia võib kaasnevaid riske suurendada. Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega võib tugevdada hüpokaleemilist toimet. Seetõttu tuleb jälgida kaaliumi taset seerumis.

Sarnaselt muule inhaleeritavale ravile tuleb arvestada paradoksaalse bronhospasmi võimalusega. Kui see tekib, tuleb ravi otsekohe katkestada ning alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.8).

GALIRON sisaldab laktoosmonohüdraati (vähem kui 500 mikrogrammi igas manustatud annuses). Üldiselt ei põhjusta selline kogus laktoositalumatusega inimestel mingeid probleeme. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

GALIRON'i ei kasutata alla 6-aastaste laste raviks, sest selles vanuserühmas puudub piisav kogemus.

Formoterooli inhalatsioonipulbrit ei tohi kasutada enneaegse sünnituse ega ähvardava aborti korral.

Nagu teised beeta-2-agonistid, võib ka formoterool emaka silelihaste lõõgastamise tõttu leevendada sünnitusvalu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GALIRON'iga ei ole spetsiifilisi koostoime uuringuid läbi viidud.

Samaaegne ravi teiste sümptomimeetiliste ainete, nt teiste beeta-2-agonistide või efedriiniga võib võimendada GALIRON'i kõrvaltoimeid ja nõuda annuste vähendamist.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega (nt tiasiid- ja lingudiureetikumid) võib tugevdada beeta-2-agonistide harvaesinevat hüpokaleemilist kõrvaltoimet. Patsientidel, kes saavad raviks südame glükosiide, võib hüpokaleemia suurendada kalduvust südame rütmihäirete tekkeks.

Esineb teoreetiline risk, et samaaegne ravi teiste ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc intervalli, võib tugevdada formoterooli farmakodünaamilisi koostoimeid ning suurendada võimalike ventrikulaarsete rütmihäirete tekkeriski. Sellisteks ravimiteks on näiteks teatud antihistamiinikumid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), teatud antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid), erütromütsiin, fenotiasiinid ja tritsüklilised antidepressandid.

Kortikosteroidide ja formoterooli kombineeritud ravi võib tugevdada hüperglükeemilist toimet.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteesiit halogeenitud süsivesikutega, esineb suurem risk südame rütmihäirete tekkeks.

Antikolinergilised ained, kortikosteroidid ja ksantiini derivaadid võivad tugevdada formoterooli bronhe laiendavat toimet.

Beeta-adrenoblokaatorid võivad nõrgendada või inhibeerida formoterooli toimet. Seetõttu ei tohi formoterooli manustada koos beeta-adrenoblokaatoritega (sh silmatilgad), välja arvatud juhul kui selleks on tungiv põhjus.

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid:

Formoteroolil võib olla koostoimeid monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, mistõttu nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole lubatud. Kahe ravimi kasutamise vahel peab olema vähemalt 14 päeva pikkune periood.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad piisavad andmed formoterooli kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsetes on formoterool põhjustanud implanteerumiste ebaõnnestumist, vähendanud sünnikaalu ja elulemust varajasel postnataalsel perioodil. Toimed ilmnesid süsteemsete ekspositsioonide puhul, mis olid piisaval määral suuremad kui formoterooli kliinilisel kasutamisel. Kui on vajalik saavutada kontroll astma üle, võib ravi formoterooliga kaaluda raseduse igas staadiumis, kuid tingimusel, et eeldatav kasu emale on suurem kui võimalik risk lootele. Potentsiaalne risk inimestele ei ole teada.

On teadmata, kas formoterool jõuab inimese rinnapiima. Rottidel on emasloomade piimas leitud vähestes kogustes formoterooli. Formoterooli manustamine imetavatele emadele tuleb kõne alla vaid juhul kui eeldatav kasu emale on suurem kui mis tahes võimalik risk lootele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Formoteroolil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed beeta-2-agonistide kasutamisel, nt treemor ja palpitatsioonid, on pigem kergekujulised ja kaovad mõnepäevase ravi järel.

Alljärgnevalt on esitatud kõrvaltoimed, mille esinemist on seostatud formoterooli kasutamisega. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Harv	Südame rütmihäired, nt kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv	Stenokardia, QTc intervalli pikenemine
Seedetrakti häired	Harv	Iiveldus, suu ja neelu ärritus
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt bronhospasm, eksanteem, urtikaaria, kihelus, tugev hüpotensioon ja angioödeem
	Väga harv	Perifeersed tursed
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaleemia
	Väga harv	Hüperglükeemia, hüperkaleemia
Lihaskahjustused ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid, lihasvalu
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, treemor
	Aeg-ajalt	Pearinglus, ärevus, närvilisus, unetus
	Harv	Maitsetundlikkuse häired
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Agiteeritus, rahutus, unehäired
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Vererõhu muutused
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Bronhospasmi süvenemine

Sarnaselt kõigile inhaleeritavatele ravidele võib väga harvadel juhtudel esineda paradoksaalne bronhospasm (vt lõik 4.4).

Ravi beeta-2-agonistidega võib põhjustada insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketokehade taseme tõusu veres.

Abiaine laktoos sisaldab vähesel määral piimavalke. Need võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravi kogemus on vähene. Üleannustamisel tekivad tõenäoliselt beeta-2-agonistidele tüüpilised toimed: treemor, peavalu, palpitatsioonid, tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QTc intervalli pikenemine, ventrikulaarsed arütmiaid, unisus, metaboolne atsidoos, hüpotensioon, iiveldus ja oksendamine. Beeta-2-agonistid võivad vallandada südame isheemiatõve, mille põhjuseks on diastoolse vererõhu järsk langus, samuti soodustada südame rütmihäirete teket.

Ravi

Toetav ja sümptomaatiline.

Rasketel juhtudel tuleb patsient hospitaliseerida.

Võib kaaluda kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamist, kuid seda vaid äärmise ettevaatusega, sest beeta-adrenoblokeerivate ravimite kasutamisel võib tekkida bronhospasm. Tuleb jälgida kaaliumi taset seerumis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, inhaleeritavad adrenergilised ained, selektiivsed beeta-2 adrenomimeetikumid, ATC kood: R03AC13.

Formoterool on tugevatoimeline selektiivne beeta-2 adrenoretseptorite agonist. Formoterool avaldab bronhe lõõgastavat toimet pöörduva hingamisteede obstruktsiooniga patsientidel.

Toime saabub kiiresti (1...3 minuti jooksul) ja püsib ka 12 tundi pärast inhalatsiooni. Terapeutiliste annuste kasutamisel on kardiovaskulaarsed toimed tagasihoidlikud ja avalduvad harva.

Formoterool takistab histamiini ja leukotrieenide vabanemist passiivselt tundlikuks muutunud kopsust. Loomkatsetes on kirjeldatud ka teatud põletikuvastaseid toimeid, näiteks turse inhibeerimist ja põletikurakkude kuhjumise takistamist.

Inimestel on formoterool 12 mikrogrammi kapslid tõestatud toimega sissehingatavate allergeenide, füüsilise aktiivsuse, külma õhu, histamiini ja metakoliini tekitatud bronhospasmi ennetamises.

Stabiilse pöörduva komponendiga kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel on tõestatud Aerolizer'i abil sissehingatava formoterooli – annustes 12 ja 24 mikrogrammi kaks korda päevas – bronhe lõõgastav kiire algusega ja 12 tundi kestev toime. Lisaks on leitud, et formoterooli kasutamisega paraneb ka patsientide elukvaliteet, mida hinnati küsimustiku (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) abil.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kuni 90% manustatud formoteroolist neelatakse tõenäoliselt alla ja see imendub seedetraktist. Seega kehtivad inhalatsioonipulbri puhul suures osas suukaudselt manustatavate ravimite farmakokineetilised omadused.

Suukaudsed kuni 300 mikrogrammi formoteroolfumaraadi annused imenduvad seedetraktist kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tund pärast manustamist. 80 mikrogrammi suukaudsest annusest imendub vähemalt 65%.

Formoterooli farmakokineetika on uuritud annusevahemikus (20...300 mikrogrammi) lineaarne. 40...160 mikrogrammi suuruste päevaannuste korduval manustamisel ei ole täheldatud ravimi kuhjumist organismis.

Terapeutiliste annuste sissehingamise järgselt ei olnud varasemalt kasutatavate meetodite abil võimalik määrata formoterooli plasmas. Uriinianalüüsi puhul määratud ekskretsioonikiiruste alusel imendub sissehingatav formoterool kiiresti. 12...96 mikrogrammi suuruse annuse manustamise järel saavutatakse maksimaalne ekskretsioonikiirus 1...2 tundi pärast inhalatsiooni. Terapeutilisest annusest suurema annuse (120 mikrogrammi suurune üksikannus) manustamise järel saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon (266 pikomooli/l) 5 minutit pärast inhalatsiooni. Pöörduva komponendiga kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel varieerusid formoterooli plasmakontsentratsioonid 12 nädalat kestnud ravi järel annuses 12 või 24 mikrogrammi kaks korda päevas, vahemikus vastavalt 11,5...25,7 pikomooli/l ja 23,3...50,3 pikomooli/l, 10 minutit, 2 tundi ja 6 tundi pärast inhalatsiooni.

Formoterooli kumulatiivne eritumine uriini kaudu näitab, et inhalatsioonipulbri (12...24 mikrogrammi) ja kahe erineva aerosoolvormi (12...96 mikrogrammi) manustamise järel suureneb formoterooli kogus organismis annusest sõltuvalt.

Jaotumine

61...64% formoteroolist seondub plasmavalkudega (34% peamiselt albumiiniga).

Terapeutiliste annuste kontsentratsioonivahemikes seondumiskohtade küllastumist ei teki.

Biotransformatsioon

Formoterool elimineeritakse peamiselt glükuroniseerimise teel. Oluline osa ravimist metaboliseeritakse O-demetüülimise abil, millele järgneb glükuronisatsioon.

Eritumine

Formoterooli eliminatsioon tundub olevat mitmefaasiline; näiline poolväärtusaeg sõltub arvestatavast ajavahemikust. Kuni 6, 8 või 12 tundi pärast suukaudset manustamist on ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg plasma- või verekontsentratsioonide alusel 2...3 tundi. Uriiniga eritumise kiirus 3...16 tundi pärast inhalatsiooni annab poolväärtusajaks 5 tundi.

Formoterool ja selle metaboliidid eemaldatakse organismist täielikult, 2/3 (suukaudsest annusest) uriini ja 1/3 väljaheite kaudu. Inhalatsioonijärgselt eritatakse 6...9% ravimist uriini muutumatul kujul. Formoterooli renaalne kliirens verest on 150 ml/minutis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

Mutageensusuuringuid on tehtud paljude eksperimentaalsete tulemusnäitajatega. Üheski tehtud *in vitro* ega *in vivo* uuringus ei ole täheldatud formoterooli genotoksilisi toimeid.

Kartsinogeensus

Kaks aastat kestnud uuringud rottidel ja hiirtel ei ole näidanud formoterooliga seotud kartsinogeenset potentsiaali.

Isastel hiirtel on väga suurte formoterooli annuste kasutamise järel kergelt suurenenud risk healoomuliste adrenaalsetest subkapsulaarsetest rakkudest tekkivate kasvajate kujunemiseks. Tõenäoliselt on see tingitud füsioloogilisest vananemisprotsessist.

Rottidel teostatud kahes uuringus, kus kasutati kahte erinevat annust, täheldati mesovariaalse leiomüoomi esinemissageduse suurenemist. Nimetatud healoomulisi kasvajaid seostatakse rottidel suurtes annustes beeta-2-adrenergiliste preparaatidega läbi viidud pikaajalise raviga. Sarnaselt täheldati ka munasarjatsüstide ja healoomuliste granuloomide/teekarakkude kasvajate sagenemist. On teada, et beeta-2-adrenergilised ained mõjutavad roti munasarja ja tegemist on tõenäoliselt närilistele tüüpilise seosega. Suurte annuste kasutamisel täheldati ka mõnede teiste kasvajate esinemissageduse suurenemist, kuid need esinevad ajalooliste populatsiooni kontrollrühmade sagedusvahemikus ega avaldu väikeste annustega tehtud eksperimentides.

Väikseima annuse kasutamisel ei ole ühegi kasvaja esinemissagedus suurenenud statistiliselt olulisel määral; annus, mis avaldab maksimaalsest soovitatavast formoterooliannusest 10 korda suuremat süsteemset toimet.

Nimetatud tulemuste põhjal ja mutageensete toimete puudumise alusel võib öelda, et formoterool ei oma raviannustes kartsinogeenseid riske.

Reproduktsoonitoksilisus

Loomkatsetes ei ole täheldatud formoterooli teratogeenseid toimeid. Suukaudse manustamise järel eritub formoterool ka lakteerivate emasrottide piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat. Kapsel sisaldab želatiini.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC blisterpakend.

Pakendite suurused

1 inhalaator + 10, 20, 30, 50, 56, 60, 100, 120, 180 või 200 kapslit.

2 inhalaatorit + 100 kapslit.

4 inhalaatorit + 200 kapslit.

50 inhalaatorit + 500 kapslit.

50 või 60 kapslit ilma inhalaatorita.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Arst või apteeker peavad õpetama patsienti inhalaatorit kasutama.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Septinta S.P.R.L.

Rue Bon Air, 7

1470 Genappe

Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

500905

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013