

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metfogamma 1000, 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 780 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, millel on poolitusjoon ühel ja murdejoon teisel küljel (snäp-tablett).

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- Täiskasvanutel võib Metfogamma 1000, õhukese polümeerikattega tablette kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10-aastastel lastel ja noorukitel võib Metfogamma 1000, õhukese polümeerikattega tablette kasutada monoterapiana või kombinatsioonis insuliiniga.

Ülekaalulistel II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kellel on metformiinvesinikkloriidi kasutatud esmavaliku ravimina pärast dieetravi ebaõnnestumist, on täheldatud diabeedi tüsistuste vähenemist (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud:

Monoterapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete antidiabeetiliste ravimitega:

Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi, kaks või kolm korda ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt vere glükoositasemele. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust.

Patsientidel, kes saavad metformiinvesinikkloriidi suuri annuseid (2...3 grammi ööpäevas), võib asendada kaks metformiinvesinikkloriidi 500 mg õhukese polümeerikattega tabletti ühe Metfogamma 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletiga. Maksimaalne soovitatav annus on 3 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, mis võetakse 3 eraldi annusena.

Üleminekul mõnelt teiselt suukaudselt diabeedivastastelt ravimilt: katkestage eelnev ravi ja alustage seejärel eespool mainitud metformiinhüdrokloriidi annusega.

Kombinatsioon insuliiniga:

Metformiinvesinikkloriidi ja insuliini võib kombineerida, saavutamaks paremat kontrolli vere glükoositaseme üle. Metformiinvesinikkloriidi tavaline algannus on 500 mg või 850 mg kaks või kolm korda ööpäevas, samas kui insuliini annust reguleeritakse vastavalt vere glükoosiväärtustele.

Eakad:

Kuna eakatel inimestel on neerufunktsioon sageli vähenenud, tuleb metformiinvesinikkloriidi annust kohandada vastavalt neerufunktsioonile. Vajalik on regulaarne neerufunktsiooni hindamine (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid:

Monoteraapia ja kombinatsioon insuliiniga:

- Metfogamma 1000 mg õhukese polümeerikattega tablette saab kasutada 10-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel.
- Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi üks kord ööpäevas, mis võetakse sisse söögi ajal või pärast sööki.

10...15 päeva pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt vere glükoositasemele. Annuse aeglane suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust. Maksimaalne soovitatav metformiinvesinikkloriidi annus on 2 g ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks eraldi annuseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus metformiinvesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline prekooma.
- Neerupuudulikkus või neerufunktsiooni häire (kreatiniini kliirens <60 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nagu: dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk, joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine (vt lõik 4.4).
- Ägedad või kroonilised haigused, mis võivad põhjustada koe hüpoksiat, nagu: südame- või hingamispuudulikkus, hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt, šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos:

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

Diagnoos:

Mittespetsiifiliste nähtude, nt lihaskrampide ja seedehäirete nagu kõhuvalu ning raske asteenia puhul tuleb arvestada laktatsidoosi riskiga.

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, hüpotermia ja sellele järgnev kooma. Laboratoorse diagnostika leiud on: vere pH langus, plasma laktaadi väärtus > 5 mmol/l ning suurenenud anioonivaegus ja laktaat/püruvaat suhe. Kui kahtlustatakse metaboolset atsidoosi, tuleb metformiinvesinikkloriidi ravi lõpetada ja patsient otsekohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Neerufunktsioon:

Kuna metformiinvesinikkloriid eritub neerude kaudu, peab seerumi kreatiniini kliirens (seda on võimalik määrata seerumi kreatiniini taseme järgi Cockcroft-Gault'i valemi abil) olema määratud enne ravi algust ja seejärel regulaarselt järgmiselt:

- vähemalt üks kord aastas normaalse neerufunktsiooniga patsientidel,
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kellel kreatiniini kliirensi tase on normi alumisel piiril ning eakatel inimestel.

Neerufunktsiooni kahjustus esineb eakatel inimestel sageli ja on asümptomaatiline. Erilist ettevaatust tuleb rakendada situatsioonides, kus neerufunktsioon võib halveneda, nt antihüpertensiivse või diureetikumraviga alustades ja MSPVA (mittesteroidsed põletikuvastased ained) ravi alguses.

Joodi sisaldava kontrastaine manustamine:

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogilistes uuringutes võib viia neerupuudulikkuse tekkeni, seetõttu peab metformiinravi katkestama enne uuringut, uuringu ajaks ja kuni 48 tunniks pärast uuringut. Metformiinravi võib uuesti alustada vaid juhul, kui neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on normaalne (vt lõik 4.5).

Kirurgia:

Metformiinvesinikkloriidravi peab katkestama 48 tundi enne üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiaga operatsiooni. Ravi võib jätkata, kui operatsioonist on möödunud vähemalt 48 tundi või on taastunud tavaline toitmisrežiim ja ainult juhul kui on kindel, et neerufunktsioon on normaalne.

Lapsed ja noorukid:

II tüüpi diabeedi diagnoos peab olema kinnitatud enne metformiinvesinikkloriidravi alustamist.

Ühe-aastase kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei leitud metformiinvesinikkloriidi toimet kasvule ja puberteedieale, kuid sellealased pikaajalised andmed puuduvad. Seetõttu on soovitatav hoolikalt jälgida metformiinvesinikkloriidi toimet neile parameetritele metformiinvesinikkloriidravil olevatel lastel, eelkõige prepuberteedialistel lastel.

Lapsed vanuses 10...12 aastat:

Laste ja noorukitega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kaasatud vaid 15 isikut vanuses 10...12 aastat. Kuigi metformiinvesinikkloriidi efektiivsus ja ohutus selle vanusegrupi lastel ei erinenud efektiivsusest ja ohutusest vanematel lastel ja noorukitel, on lastele vanuses 10...12 aastat soovitatav ravimit määrata erilise ettevaatusega.

Teised ettevaatusabinõud:

Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieedi jälgimist ja kindlustama, et süsivesikute tarbimine ööpäeva lõikes oleks regulaarne. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama madala kalorsusega dieeti. Regulaarselt peavad olema läbi viidud laboratoorsed analüüsid diabeedi monitooringuks. Metformiinvesinikkloriid üksinda ei põhjusta hüpotlükeemiat. Siiski on nõutav ettevaatus, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini või teiste suukaudsete diabeediravimitega (nt sulfonüüluurea preparaadid või meglitiniidid).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:

Alkohol:

Suurenenud risk laktatsidoosi tekkeks ägeda alkoholimürgistuse puhul, eriti kui samaaegselt esineb paastumine või alatoitumus, maksapuudulikkus.

Vältida alkoholsete jookide tarbimist ja alkoholi sisaldavaid ravimeid.

Joodi sisaldavad kontrastained (vt lõik 4.4):

Veeni manustatavate joodi sisaldavate kontrastainete kasutamine võib viia neerupuudulikkuseni, põhjustades metformiinvesinikkloriidi kuhjumist ja laktatsidoosi tekkeriski suurenemist.

Metformiinvesinikkloriidi 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.

Kombinatsioonid, mis nõuavad kasutamisel ettevaatust:

- Sisemise hüperglükeemilise aktiivsusega ravimid nagu glükokortikoidid (süsteemselt või lokaalselt manustatavad) ja sümpatomimeetikumid. Vajalik võib olla sagedasem vere glükoosisalduse 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.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kontrollimata rasedusaegse diabeediga (gestatsiooni- või permanentsega) kaasneb kaasasündinud väärarengute ja perinataalse surma riski suurenemine.

Piiratud andmed metformiini kasutamisest raseduse ajal ei viita suurenenud kongenitaalsete väärarengute suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ole ilmnenud kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Kui patsient plaanib rasedust ja raseduse ajal on soovitatav, et diabeeti ei ravitaks metformiiniga, vaid tuleb kasutada insuliini, et hoida vere glükoositaset nii normi lähedal kui võimalik, et vähendada riski loote väärarengute tekkeks.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toidetud vastsündinutel/imikutel ei ole kõrvaltoimeid täheldatud. Kuna andmed on piiratud, ei ole metformiinravi ajal rinnaga toitmine siiski soovitatav. Otsuse tegemisel, kas lõpetada lapse rinnaga toitmine, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ning lapsel tekkida võivate potentsiaalsete kõrvaltoimete riski.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Monoteraapia metformiinvesinikkloriidiga ei põhjusta hüperglükeemiat ja seepärast ei oma toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Siiski, patsient peab olema informeeritud võimalikust hüperglükeemia riskist kui metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis teiste antidiabeetiliste ravimitega (sulfonüüluuread, insuliin, meglitiniidid).

4.8 Kõrvaltoimed

Metformiinvesinikkloriidravi ajal võivad esineda allnimetatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage: $\geq 1/10$; sage: $> 1/100$, $< 1/10$; aeg-ajalt: $> 1/1000$, $< 1/100$; harv: $> 1/10\ 000$, $< 1/1000$; väga harv: $< 1/10\ 000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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 metformiinvesinikkloriidi võetaks 2 või 3 korda ööpäevas söögi ajal või pärast sööki. Annuse aeglase suurendamine võib samuti parandada seedetrakti poolset taluvust.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: Nahareaktsioonid, nagu erüteem, kihelus, urtikaaria.

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.

Maksa ja sapiteede häired

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

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.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Vere glükoosisisaldust vähendavad ained, biguaaniidid, ATC-kood: A10BA02

Metformiinvesinikkloriid on antihüperglükeemilise toimega biguaaniid, mis langetab nii basaalsel kui söögi järgset plasma glükoositaset. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüpoglükeemiat. Metformiinvesinikkloriid võib toimida 3 mehhanismi kaudu:

- (1) vähendab maksasisest glükoosi produktsiooni, inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi.
- (2) lihastes tõstab tundlikkust insuliinile, parandades perifeerse glükoosi sidumist ja kasutamist.
- (3) aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiinvesinikkloriid stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, mõjutades glükogeeni süntaasi. Metformiinvesinikkloriid suurendab kõigi teadaolevate rakumembraaniga seotud glükoosi transportvalkude (GLUT) aktiivsust.

Metformiinvesinikkloriid omab inimestel lisaks glükeemia mõjutamisele ka sellest sõltumata positiivset toimet lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud kontrollitud keskmise kestusega või pikaajalistes kliinilistes uuringutes, kus terapeutilistes annustes manustatud metformiinvesinikkloriid langetas üldkolesterooli, LDL kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Kliiniline efektiivsus:

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud pikaajalist kasu intensiivsele vere glükoositaseme kontrollile II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

Metformiinvesinikkloriidravil olnud ülekaaluliste patsientide ravitulemuste analüüsimine (kui ainult dieetravi oli ebaõnnestunud) näitas:

- diabeedi komplikatsioonide absoluutse riski olulist vähenemist metformiinvesinikkloriidi grupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), võrreldes ainult dieedi kasutamisega (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0023$ ja võrreldes sulfonüüluurea kombinatsioonravi ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- diabeediga seotud surmajuhtude absoluutse riski olulist langust: metformiinvesinikkloriidi grupis 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi kasutamisel 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidi grupis 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, võrreldes ainult dieedi kasutamisel 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning võrreldes sulfonüüluurea kombinatsioonravi ja insuliini monoterapia gruppidega 18,9 juhuga 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$);

- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärsed langust: metformiinvesinikkloriidi grupis 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

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

I tüüpi diabeediga patsientidel on metformiinvesinikkloriidi kombinatsioonis insuliiniga kasutatud üksikutel patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilist tõhusust ei ole ametlikult tõestatud.

Kontrollitud kliinilised uuringud piiratud arvul patsientidel vanuses 10...16 aastat, keda raviti 1 aasta jooksul, näitasid samasugust vastust vere glükoositaseme väärtustes, kui on näidatud täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Pärast suukaudset metformiinvesinikkloriidi annuse manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) vereplasmas 2,5 tunniga. 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudset manustamist on roojast leitud imendumata fraktsiooni 20...30% juhtudel.

Suukaudsel manustamisel on metformiinvesinikkloriidi imendumine küllastuv ja mittetäielik.

Eeldatakse, et metformiinvesinikkloriidi imendumine on mittelineaarne.

Kasutades soovitatavaid metformiinvesinikkloriidi annuseid ja annustamisintervalle saavutatakse ravimi püsiv kontsentratsioon plasmas 24...48 tunniga ja tavaliselt jääb see alla 1 mikrogrammi/ml.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei tõusnud metformiinvesinikkloriidi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) üle 4 mikrogrammi/ml, isegi maksimaalsete annuste korral.

Toit vähendab ja aeglustab metformiinvesinikkloriidi imendumist. 850 mg annuse manustamise järgselt koos toiduga oli maksimaalne plasmakontsentratsioon 40% madalam, AUC

(kontsentratsioonikõvera alune pindala) 25% väiksem ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajalik aeg 35 minuti võrra pikem. Nende tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Jaotumine:

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiinvesinikkloriidid jaotub erütrotsüütidesse.

Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja saavutatakse ligikaudu samal ajal.

Kõige tõenäolisemalt toimub jaotumine erütrotsüütidesse sekundaarselt. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 liitrit.

Metabolism:

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

Eritumine:

Metformiinvesinikkloriidi renaalne kliirens on > 400 ml/min, viidates eritumisele glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Suukaudse manustamise järel on näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerufunktsiooni kahjustuse korral on renaalne kliirens vähenenud vastavalt kreatiini kliirensi vähenemisele, millest tingituna eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneb, viies metformiinvesinikkloriidi taseme tõusule vereplasmas.

Lapsed ja noorukid:

Üksikannuse uuring: metformiinvesinikkloriidi 500 mg üksikannuse manustamisel lapspatsientidele esines sarnane farmakokineetika nagu tervetel täiskasvanutel.

Korduva annuse uuring: Andmed pärinevad ühest uuringust. Pärast korduvaid 500 mg metformiini annuseid 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul lapspatsientidele vähenesid maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vastavalt ligikaudu 33% ja 40%, võrreldes diabeeti põdevate täiskasvanutega, kellele manustati 500 mg metformiini annuseid 2 korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuna annus on individuaalselt tiitritud glükeemilise kontrolli alusel, on see kliiniliselt vähe oluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloos

Povidoon (K 25)

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15, 30, 60, 120, 180 või 600 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendites (PVC-alumiinium). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

574308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.02.2008/03.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2012