

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ARDUAN, 4 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstelahuse pulber viaalis sisaldab 4 mg pipekurooniumbromiidi. Pärast lahustamist 2 ml lahustiga sisaldab 1 ml lahust 2 mg pipekurooniumbromiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml lahjendatud lahust sisaldab ligikaudu 3,5 mg naatriumi (naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahust).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Lüofilisaat: valge või peaaegu valge lüofilisaat.

Lahusti: selge ja värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Endotrahheaalne intubatsioon ja skeletilihaste lõõgastamine üldanesteesia ajal

Võib kasutada erinevate operatsioonide ajal kui lihaskõõgastus on vajalik rohkem kui 20...30 minutit.

Kasutatakse ühe komponendina patsiendi kohandamiseks kopsude kunstliku ventilatsiooniga (nt intensiivraviosakonnas).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sarnaselt teiste neuromuskulaarsete blokaatoritega, tuleb ARDUAN'i annus määrata igale patsiendile individuaalselt.

Arvesse tuleb võtta anesteesia meetodit, eeldatavat operatsiooni kestust, võimalikke koostoimeid teiste ravimitega, mida manustatakse enne anesteesiat ning anesteesia ajal, kaasuvaid haiguseid ja patsiendi hetkeseisundit. Neuromuskulaarse blokaadi jälgimiseks on soovitatav kasutada perifeerse närvi stimulatsiooni.

ARDUAN'i manustatakse intravenoosselt algselt boolussüstena, ning seejärel sobilike osaannuste kaupa lihasrelaksatsiooni säilitamiseks.

Nagu teistegi neuromuskulaarsete blokaatorite puhul, tohib ARDUAN'i manustada vaid kogenud arst või õde arsti järelevalve all ning saadaval peavad olema sobilikud vahendid kopsu kunstlikuks ventileerimiseks.

Järgmised annused põhinevad üldistes ravijuhistes toodud ARDUAN'i alg- ja säilitusannuste nõuetel, et tagada vajalik lihasrelaksatsioon nii keskmise kui pika kestusega operatsioonide ajal tasakaalustatud anesteesia korral, ning juhul kui ARDUAN'i kasutatakse endotrahheaalse intubatsiooni kergendamiseks.

Täiskasvanud

Täiskasvanutele on soovitatav järgmine annustamine:

- Algannused intubatsiooniks ja järgnevaks operatsiooniks:
Soovituslik annus: 0,06...0,10 mg/kg kehakaalu kohta, sõltuvalt operatsiooni kestusest, operatsiooni ajal kasutatavast anesteetikumist ning patsiendi omadustest ja seisundist. Selliste annustega saavutatakse hea intubatsiooniks vajalik seisund 150...180 sekundiga ja lihasrelaksatsioon kestab umbes 60...90 minutit.
- Algannused operatsiooniaegseks lihasrelaksatsiooniks suksinüülkoliini foonil intubeeritud patsientidele:
Soovituslik annus: 0,05 mg/kg kehakaalu kohta.
Sellise annusega kestab skeletilihaste lõõgastus umbes 30...60 minutit.
- Annused lihasrelaksatsiooni säilitamiseks:
Soovituslik annus: 0,01...0,02 mg/kg kehakaalu kohta.
Sellise säilitusannusega pikendatakse lihasrelaksatsiooni vastavalt kirurgia vajadustele umbkaudu 30...60 minutit.

Eripopulatsioonid

Lapsed

Kombineeritud tasakaalustatud anesteesia korral soovitatakse lastele 0,08...0,09 mg/kg kehakaalu kohta. Vastsündinutele soovitatakse laste annusest väiksemaid annuseid, nt 0,05...0,06 mg/kg kehakaalu kohta. Nimetatud annused annavad vajaliku lõõgastuse kirurgilisteks protseduurideks 25...35 minuti jooksul. Vajadusel pikendada lihaslõõgastust veel 25...35 minuti võrra, kasutatakse täiendavat annustamist 1/3 (ühe kolmandiku) algannuses näidatud kogusega.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidele ei soovitata suuremaid annuseid kui 0,04 mg/kg kehakaalu kohta. (esineda võib toimeaja pikenemist).

Pikenenud neuromuskulaarne blokaad

Toime pikenenemist võib esineda järgmistel juhtudel:

- Ülekaalulised, rasvunud patsiendid (annuse arvutamisel tuleb lähtuda ideaalsest kehakaalust).
- Samaaegne manustamine inhaleeritavate anesteetikumidega (vajalik võib olla ARDUAN'i annuste vähendamine).
- Endotrahheaalne intubatsioon suksinüülkoliiniga. (ARDUAN'i tuleb manustada pärast suksinüülkoliini kliinilise toime kadumist. Nagu teistegi mitte-depolariseerivate lihasrelaksantide puhul - kui seda manustatakse kohe pärast depolariseerivat lihasrelaksanti, võib ARDUAN'i poolt esilekutsutud neuromuskulaarne blokaad ilmneda kiiremini ning maksimaalne toime kestus võib pikeneda).

Toime lõpetamine

Perifeersel närvil mõõdetud stimulatsiooniblokaadi korral 80...85% või osalise kliiniliste tunnuste järgi hinnatud blokaadi korral, on võimalik lihaseid lõõgastavat toimet lõpetada manustades 1...3 mg neostigmiini kombineerituna 0,5...1,25 mg atropiiniga või manustades 10...30 mg galantamiini.

Manustamisviis

ARDUAN'i tuleb manustada intravenoosselt.

Kogu lahusti ampulli sisu tuleb aeglaselt lisada pulbri viaali ning viaali tuleb õrnalt käte vahel veeretada, kuni pulber on täielikult lahustunud. Kasutada tohib vaid selget ilma nähtavate osakesteta lahust. ARDUAN'i ei tohi segada samas süstlas või infusioonikotis teiste lahustega või ravimitega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Kuna ARDUAN avaldab toimet hingamislihastele, tohib seda manustada vaid kohas, kus on saadaval spetsialist ja tingimused patsiendi viimiseks kunstlikule hingamisele.
- Anafülaktilistest ja anafülaktoidsetest reaktsioonidest neuromuskulaarsete blokaatorite kasutamisel on üldjuhul teatatud kirjanduslikes allikates. Kuigi ARDUAN'i puhul on teatatud mõnest sarnasest reaktsioonist, tohib seda ravimit manustada vaid tingimustes, kus selliseid reaktsioone on võimalik koheselt ravida.
- ARDUAN'il puuduvad müoparalüüsiks vajalikus terapeutilises vahemikus olulised kardiovaskulaarsed toimed. Ilmneda võivad väiksed kliiniliselt ebaolulised muutused (tavaliselt langus) südame löögisageduses, süstoelses ja diastoolses vererõhus ja südame väljutusmahus. Need muutused on tõenäoliselt põhjustatud teiste anesteesia sissejuhatusse kasutatavate ravimite (fentanüül, tiopentaal, halotaan) toimetega.
- Eespool nimetatud teadmiste põhjal, tuleb vagolüütilise toimega ravimite kasutamisel nende annuseid hoolikalt arvutada. (Loomulikult tuleb arvestada ka samaaegselt manustatavate anesteetikumide vagostimuleeriva toimega ja kirurgilise protseduuri iseärasusega).
- Vältimaks suhtelist üleannustamist ning aidata hinnata neuromuskulaarse ülekande ja lihaspinge taastumist, soovitatakse kasutada perifeerse närvi stimulaatorit.

Järgnevad faktorid võivad mõjutada ARDUAN'i farmakodünaamikat ja/või lihaseid lõõgastavat toimet:

Neerukahjustus

ARDUAN'i toime kestus ja taastumisaeg on pikenenud.

Neuromuskulaarsed häired

Neuromuskulaarsete häiretega patsientidel tuleb ARDUAN'i kasutada ettevaatusega, kuna on võimalik nii selle toime suurenemine kui vähenemine. *Myasthenia gravis*'ega või müasteenilise (Eaton Lambert) sündroomiga, võib isegi väike ARDUAN'i annus kutsuda esile märkimisväärse toime. Seetõttu on nendel patsientidel soovitatav väga väikesed ARDUAN'i algannused pärast hoolikat kaalumist.

Maksakahjustus

Andmed maksakahjustustega patsientidel on piiratud. Tsiirrosiga patsientidel ei täheldatud olulisi erinevusi farmakokineetilistes parameetrites, neuromuskulaarse blokeeriva toime avaldumises, kliinilise toime kestuses, samuti oli eritumise aeg sama võrreldes tervete isikutega. Maksahaigustega patsientidel tohib ARDUAN'i kasutada vaid juhul, kui võimalik kasu kaalub üle võimalikud riskid.

Maliigne hüpertermia

Seoses ARDUAN'iga ei ole maliigse hüpertermia tekkest teatatud uuringute ega ka kliinilise praktika käigus. Kuna lihasrelaksanti ei kasutata kunagi ainsa ravimina anesteesia ajal ning kuna maliigse hüpertermia võimalus on olemas isegi ilma teadaolevate trigger-mehhanismide olemasoluta, peavad arstid igal juhul olema kursis maliigse hüpertermia varaste tunnustega, diagnoosimise ja raviga.

Muud

Nagu teiste neuromuskulaarsete blokaatorite kasutamise korral, tuleb happe-aluse ja elektrolüütide tasakaal korrigeerida enne anesteesia teostamist.

Hüpotermia võib pikendada ARDUAN'i toimet.

Hüpokaleemia, digitaliseerimine, diureetiline ravi, hüpermagneseemia, hüpokaltseemia (transfusioon), dehüdratatsioon, atsidoos, hüpoproteineemia, hüperkapnia ja kahheksia võivad tugevdada või pikendada ARDUAN'i toimet.

Sarnaselt teiste mitte-depolariseerivate lihasrelaksantidega võib ARDUAN vähendada osalist tromboplastiini- ja protrombiiniaega.

Kuna magneesiumisoolad tugevdavad neuromuskulaarset blokaadi, võib lihasrelaksantide poolt indutseeritud neuromuskulaarse blokaadi lõpetamine olla ebapiisav naistel, kes saavad rasedustoksikoosi raviks magneesiumsulfaati.

Kasutada tohib vaid värskest valmistatud lahust!

Abiained

See ravim sisaldab naatriumi vähem kui 1 mmol (23 mg) annuse kohta, seega on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgmised ravimid võivad mõjutada ARDUANi toimet:

Toime tugevnemine ja/või pikenemine

- inhaleeritavad anesteetikumid (halotaan, dietüüleeter, metoksüfluraan, isofluraan);
- intravenoossed anesteetikumid (ketamiin, fentanüül, propanidiid, barbituraadid);
- teised mitte-depolariseerivad lihasrelaksandid enne suksinüülkoliini manustamist;
- teatud antibiootikumid ja kemoterapeutikumid (aminoglükosiidid ja polüpeptiid-antibiootikumid, imidasool, metronidasool, tetratsükliinid);
- diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, tiamiin, MAO inhibiitorid, protamiin, alfa-adrenoblokaatorid, kaltsiumikanalite antagonistid, magneesiumisoolad;
- kinidiin ja sarnase toimemehhanismiga ravimid (nt lidokaiin ja prokaiin), võivad suurendada mitte-depolariseerivate lihasrelaksantide indutseeritud blokaadi.

Toime nõrgenemine

Krooniline kortikosteroidide, neostigmiini, edrofooniumi, püridostigmiini, noradrenaliini, asatiopriini, teofüllüüni, KCl-i, NaCl-i, CaCl₂-iga manustamine enne ARDUAN'i manustamist.

Toime tugevnemine või nõrgenemine

Eelnev depolariseerivate müorelaksantide manustamine (sõltub annusest, manustamise ajast, individuaalsest tundlikkusest).

Muu

ARDUAN'i ei tohi segada samas süstlas või infusioonikotis teiste lahustega või ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed ARDUAN'i kasutamise kohta raseduse ajal on puudulikud, et hinnata potentsiaalset ohtu lootele. ARDUAN'i tohib manustada rasedale naisele vaid juhul kui kasu kaalub üles riskid.

Keisrilõige

Kliinilistest uuringutest ARDUAN'iga, manustatuna täiendava anesteetikumina keisrilõike ajal, on teada, et ARDUAN ei mõjuta Apgari väärtusi, samuti loote lihastoonust ja kardiovaskulaarset adaptatsiooni. Ei ole leitud tõendeid ka ühegi teise kõrvaltoime tekkimise kohta vastündinul.

Farmakokineetiliste uuringute käigus on tõestatud, et pipekurooniumbromiid läbib platsentaarbarjääri väga väikestes kogustes ning satub loote vereringesse.

Imetamine

Puuduvad inimandmed ARDUAN'i kasutamise kohta imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

24 tunni jooksul pärast ARDUAN'i lihaseid lõõgastava toime lõppemist, ei ole patsientidel soovitatav juhtida autot ega töötada ohtlike seadmetega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete sagedus on loetletud vastavalt järgmistele sagedustele:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1,000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Pipekurooniumbromiidi kasutamise on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass	Väga harv	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Anafülaktilised reaktsioonid*	
<i>Südame häired**</i>		Bradükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpotensioon

*Anafülaktilised reaktsioonid võivad ilmneda mitte-depolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite kasutamisel. Kuigi ARDUAN'i kasutamisel on teatatud vaid mõnest anafülaktilise reaktsiooni juhust, peavad sobilikud ravivahendid ja ravimid olema ravi ajal alati saadaval.

Eriti ettevaatlik peab olema juhtudel, kui anamneesis on esinenud anafülaktilisi reaktsioone neuromuskulaarsetele blokaatoritele; sel juhul on vajalik ARDUAN'i manustamisel eriline ettevaatus, kuna neuromuskulaarsete blokaatorite vahel on võimalik ristuva allergia teke.

Histamiini vabastamine ja histamiini-sarnased reaktsioonid: ARDUAN annuses kuni 100 µg/kg kehakaalu kohta ei põhjusta histamiini vabanemist.

** ARDUAN'il on vähene toime kardiovaskulaarsüsteemile. Ilmneda võivad väikesed kliiniliselt ebaolulised muutused (tavaliselt langus) südame löögisageduses, süstoolses ja diastoolses vererõhus ja südame väljutusmahus. Need muutused on tõenäoliselt põhjustatud teiste anesteesia sissejuhatuseks kasutatavate ravimite (fentanüül, tiopentaal, halotaan) toimetega. Pipekurooniumbromiidil puudub ganglione blokeeriv, vagolüütiline ja sümpatomimeetiline aktiivsus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ja pikenenud neuromuskulaarse blokaadi korral peab patsienti mehhaaniliselt ventileerima kuni loomuliku hingamise taastumiseni. Taastumisperioodil tuleb antidoodina manustada sobilikus annuses koliinesteraasi inhibiitorit (nt neostigmiin, püridostigmiin, edrofoonium). Hingamist tuleb pidevalt jälgida kuni piisava spontaanse hingamise taastumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Lihaselaksandid, perifeerse toimega müorelaksandid.
ATC-kood: M03A C06

ARDUAN (pipekurooniumbromiid) on pika toimeajaga mitte-depolariseeriv neuromuskulaarne blokaator. See blokeerib närviimpulsside ülekannet motoorsete närvilõpmete ja vöötlihase vahel sidudes atsetüülkoliini täielikult nikotiini retseptoritega, mis asuvad vöötlihaste motoorsel lõpp-plaadil. Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite (neostigmiin, püridostigmiin, edrofoonium) manustamine pöörab tagasi ARDUAN'i neuromuskulaarse blokeeriva toime. Vastupidiselt depolariseerivatele neuromuskulaarsetele blokaatoritele nagu suksinüülkoliin ei põhjusta ARDUAN lihaste fastsikulatsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ARDUAN'il puudub igasugune hormonaalne aktiivsus.

ARDUAN'il ei ole ganglioblokeerivat, vagolüütilist ega sümpatomimeetilist toimet isegi oluliselt suuremates annustes kui ED₉₀ (annus, mis on vajalik 90% retseptorite pärssimiseks).

Annustamise uuringutes on selgitatud, et pipekurooniumbromiidi ED₅₀ ja ED₉₀ on tasakaalustatud anesteesiaks ARDUAN'i puhul vastavalt 0,03 ja 0,05 mg/kg kehakaalu kohta. Annus 0,05 mg/kg kehakaalu kohta pakub piisavat lihasrelaksatsiooni erinevateks kirurgilisteks protseduurideks keskmiselt 40 kuni 50 minutiks.

Aeg manustamise ja maksimaalse neuromuskulaarse blokaadi saavutamise vahel (toime avaldumise aeg) sõltub manustatud annusest ja varieerub 1,5 kuni 5 minutini. Kiireim toime algus saavutatakse annuses 0,07...0,08 mg/kg kehakaalu kohta. Edasine annuse suurendamine võib vähesel määral kiirendada toime algust, kuid pikendab oluliselt toime kestvust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast pipekurooniumbromiidi intravenoosset manustamist halotaani anesteesia ajal on mõõdetud või arvutatud jaotumise farmakokineetilised parameetrid järgmised:

Esialgne jaotusruumala (V_{d_c}): 67 ± 30,2 ml/kg kehakaalu kohta.

Jaotusruumala püsiannuse korral (V_{d_{ss}}): 309 ± 103 ml/kg kehakaalu kohta.

Jaotumise poolväärtusaeg: 16,3 ± 10,1 minutit.

Neuroleptilise anesteesia korral on väärtused järgmised:

Jaotusruumala püsiannuse korral (V_{d_{ss}}): 353 ± 83 ml/kg kehakaalu kohta

Jaotumise poolväärtusaeg: 7,6 minutit

Kumulatiivsed toimed korduval manustamisel on kaduvväiksed või puuduvad, kui säilitusannus valitakse 25% kontroll-kontraktsioonile vastavas vahemikus, tingimusel et need annused on vahemikus 0,01...0,02 mg/kg kehakaalu kohta.

Eritumine

Pärast pipekurooniumbromiidi intravenoosset manustamist halotaani anesteesia ajal on mõõdetud või arvutatud eritumise farmakokineetilised parameetrid järgmised:

Plasmakliirens (Cl): $2,4 \pm 0,5$ ml/min/kg kehakaalu kohta.

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2b}$): 137 ± 68 minutit.

Keskmine residuaalaeg (MRT): 140 ± 63 minutit.

Neuroleptilise anesteesia korral on väärtused järgmised:

Plasmakliirens (Cl): $1,8 \pm 0,4$ ml/min/kg kehakaalu kohta.

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2b}$): 161 minutit.

Pipekurooniumbromiid eritub valdavalt neerude kaudu, 56% manustatud annusest esimese 24 tunni jooksul; sellest 75% eritub muutumatul kujul, ülejäänud 3-desatsetüül-pipekurooniumina. Vähesel määral eritub pipekuroonium ka sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pipekurooniumi toksikoloogilist potentsiaali on detailideni uuritud akuutsetes ja korduvmanustamise katsetes erinevate laboriloomadega kestvusega kuni 4 nädala jooksul.

Suurte ravimiannuste korral on täheldatud muutused seotud peamiselt farmakoloogilise toime pikenemisega. Lisaks sellele, enamikus koerte ja kassidega läbiviidud uuringutes kasutati anesteesias kunstlikul ventilatsioonil katseloomi. Enne pipekurooniumi manustamist kutsuti esile erinevaid anesteesiale iseloomulikke kardiovaskulaarseid muutusi. Järgneva pipekurooniumi manustamise puhul olid muutused erinevad: kassidele manustatud annus 4000 mikrogrammi/kg kohta kutsus esile tahhükardia; koertel langes südame löögisagedus kergelt pärast kumulatiivse annuse 3720 mikrogrammi/kg manustamist ning oluline tahhükardia ilmnes koguannuse 14880 mikrogrammi/kg annustamise järgselt.

Korduvmanustamise uuringutes koerte ja kassidega ilmnes toimeainest tingitud nähtusid vähe. Kerge EKG muutus ilmnes suurimate katses kasutatud annuste korral; need ilmingud olid üldjuhul tingitud üldanesteesia säilitamisest.

Pipekurooniumi toksilisust reproduktiivfunktsioonile uuriti kahes Segment II uuringus rottidega; teratogeenset, fetotoksilist ja embrüotoksilist toimet ei leitud.

Toimeainel ei leitud ka mutageenset potentsiaali, kasutades standardteste bakterite- ja imetajate rakukultuuridega.

Pipekuroonium on kokkusobiv inimese veresüsteemiga ning punaliblede suspensiooniga; ei täheldatud opalisatsiooni, helbelisust ega hemolüüsi. Toimeainel puudusid ka lokaalset talumatust põhjustavad omadused, kui seda süstiti rottide sabaveeni ning tundlikele sigadele süstimise järgselt ei tekkinud pahaloomulist hüpertermiat.

Kokkuvõtvalt, pipekuroonium on loomkatsetes talutav mitmeid kordi kõrgemates annustes, kui seda kasutatakse inimestel. Uuringute tulemused on üldiselt vastavuses ravimi teadaoleva farmakodünaamikaga.

Paikset ärritust ei täheldatud ravimi manustamisel ühekordse annusena veeni, arterisse ja veeniväliselt, kui ARDUAN'i manustati mõlemast soost Uus-Meremaa valgetele küülikutele koguses 0,2 ml/katselooma kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lüofilisaat: mannitool

Lahusti: naatriumkloriid, süstevesi

6.2 Sobimatus

ARDUAN'i ei tohi segada teiste infusioonilahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal: värvitu läbipaistev süstelahuse viaal, 4 mg, äärisega, kummistopperiga ja flip-off kombineeritud korgiga.

Lahusti ampull: värvitu läbipaistev ampull 2 ml mahuga.

Pakendi suurus: 25 viaali + 25 ampulli lahustiga kartongalusel, kartongpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

H-1103 Budapest,

Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

099895

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2020