

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vasostenoon 20 µg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati (1 ampull) sisaldab 20 µg alprostadiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine: ravim sisaldab 99,5 mahu% etanooli.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jäseme kriitilise isheemia ravi (Fontaine klassifikatsioon III, IV staadium), kui rekonstruktiivsete operatsioonide teostamine ei ole võimalik angiograafiliselt tõestatud arterite kahjustuse iseloomu tõttu. Kombinatsioonis veresoonte rekonstruktiivsete operatsioonidega, operatsiooni ajal ja vahetus postoperatiivses perioodis.

Raynaud' sündroomi ravi, kui haiguse tüsistusena on tekkinud nekrootiline sõrmede-varvaste kahjustus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vasostenoon lahustatakse 0,9% naatriumkloriidi lahuses ning manustatakse infusioonina veeni või arterisse.

Protseduuri läbiviimiseks on soovitatav kasutada automaatsüstalt või infusioonipumpa ning steriilselt paigaldatud infusioonikateetrit. Doseerimise skeemis on esitatud ööpäevased doosid ning doosid normaalse neerufunktsiooniga 70 kg kaaluva patsiendi kilogrammi kehakaalu kohta minutis.

Manustamisviis

Intraarteriaalne manustamine

Kõrvaltoimete avaldumise tõenäosus intraarteriaalsel manustamisel on suurem lühiajalise infusiooni korral. Seetõttu on soovitatav ohutuse tagamiseks valida esialgu väiksem doos ning kõrvaltoimete puudumisel vajadusel doosi suurendada. Trombembooliliste komplikatsioonide ärahoidmiseks on soovitatav hepariini manustamine 15000 TÜ/ööpäevas.

a) *Intraarteriaalne manustamine 12 tunni vältel.* Ööpäevane doos: 5...30 µg; soovitatav doos kehakaalu kilogrammi kohta minutis: 0,1...0,6 ng/kg/min.

Valitud päevane doos (5...30 µg) Vasostenooni lahustatakse 50 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses ning manustatakse 12 tunni jooksul automaatsüstlaga.

b) *Intraarteriaalne manustamine 1...2 tunni vältel.* Ööpäevane doos: 10...20 µg; soovitatav doos kehakaalu kilogrammi kohta minutis: doosiga 10 µg - 1,2 ng/kg/min, doosiga 20 µg - 2,4 ng/kg/min.

c) *Intraarteriaalne manustamine operatsiooni ajal.* Rekonstruktiivse veresoonte operatsiooni ajal on manustatud distaalsesse veresoonte basseini 5...40 µg alprostadiili lahustatuna 50 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

Intravenoosne manustamine

Intravenoosne manustamine ei ole soovitatav IV staadiumi kroonilise haiguse korral.

Ööpäevane doos: 40 µg alprostadiili 2 korda päevas või 60 µg alprostadiili üks kord päevas, soovitatav doos kehakaalu kilogrammi kohta minutis: 4,7 ng/kg/min.

40 µg alprostadiili lahustatakse 50...250 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses ning manustatakse veeni 2 tunni vältel hommikul ja õhtul.

60 µg alprostadiili lahustatakse 50...250 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses ning manustatakse veeni 3 tunni vältel üks kord päevas.

Nõrgenenud neerufunktsiooni korral (neerupuudulikkus kreatiniinisaldusega > 1,5 mg/dl) tuleb esialgset ööpäevast doosi vähendada kaks korda. Vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile võib doosi 2...3 päeva jooksul suurendada normaalse neerufunktsiooniga patsiendi doosini.

Näiteks, intravenooselt manustades nõrgenenud neerufunktsiooniga patsiendile tuleks Vasostenooni esialgseks doosiks valida 20 µg (1,0 ml) kaks korda päevas (manustada 2 tunni vältel). Südame- või neerupuudulikkusega patsientide ravimisel ei ole soovitatav ületada infusioonilahuse mahtu 50...100 ml päevas ja manustamisel tuleks kasutada infusioonipumpa.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge ($GFR \leq 89$ ml/min/1,73 m²) või mõõduka ($GFR \leq 59$ ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (nt vedeliku tasakaalu ja neerufunktsiooni hindamine, vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Ägeda maksakahjustuse või teadaoleva raske maksakahjustusega patsientidel on ravi Vasostenooniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Alprostadiili ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Üle 65-aastaste patsientide ravi viiakse läbi üldise annustamisskeemi järgi.

Ravi kestus

Pärast kolmenädalast ravi alprostadiiliga tuleb otsustada, kas ravi jätkamine on kliiniliselt näidustatud. Kui selle ajani ei ole piisavat ravivastust saavutatud, tuleb ravi katkestada. Ravikuuri pikkus ei tohi ületada nelja nädalat.

4.3 Vastunäidustused

Vasostenooni ei tohi kasutada juhul, kui ravimi manustamisel loodetak positiivne efekt on väiksem võrreldes võimaliku ohtliku toimega patsiendi kaasuvale haigusele.

Vasostenooni ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülilitundlikkus alprostadiili või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- III ja IV klassi südamepuudulikkus New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klassifikatsiooni järgi;
- hemodünaamiliselt olulised südame rütmihäired;
- ebapiisavalt ravitud südame isheemiatõbi, südame rütmihäired, südamepuudulikkus;
- 6 kuu vältel pärast müokardiinfarkti või insulti;

- raske hüpotensioon;
- mitraal- või aordiklapi stenoos ja/või puudulikkus;
- kui südamepuudulikkusega patsientidel on kliiniliste või röntgenoloogiliste andmete alusel kahtlus ägedale kopsutursele või kopsuturse esinemine anamneesis;
- raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (COPD) või pulmonaalne venooklusiivne haigus (PVOD);
- infiltraat kopsus;
- raske neerukahjustus (oligoanuuria) ($GFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- äge maksakahjustus (suurenenud transaminaaside või GGT sisaldus) või teadaolev raske maksakahjustus (sh anamneesis);
- mitmed vigastused (hulgitraumad);
- hemorraagilised häired;
- aktiivsed või potentsiaalsed verejooksud, nt äge erosiivne gastriit, mao ja/või kaksteistsõrmiksoole haavandi äge erosioon;
- ajusisene hemorraagia;
- rasedus ja imetamine; rasestumist planeerivad naised;
- lapsed ja noorukid;
- üldised vastunäidustused infusioonravile (nt südamepuudulikkus, kopsu- või ajuturse ja hüperhüdratsioon).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimpreparaat sisaldab annuse kohta 99,5 mahu% etanooli (alkohol), st kuni 786 mg, mis vastab 15,9 ml õllele või 6,7 ml veinile. Ravim on kahjulik alkoholismi põdevatele patsientidele. Seda tuleb arvestada ka annustamisel riskirühma kuuluvatele (nt maksahaiguse või epilepsiaga) patsientidele.

Vasostenooni võivad raviks kasutada ainult arstid, kellel on küllaldane kogemus ning oskused ja võimalused patsiendi kardiovaskulaarsüsteemi pidevaks jälgimiseks. Vasostenooni ei tohi manustada boolussüstina. Intravenoosne manustamine ei ole soovitatav IV staadiumi kroonilise haiguse korral.

Patsiente tuleb jälgida pärast Vasostenooni igakordset kasutamist. Eriti oluline on riskirühma kuuluvate patsientide jälgimine (vt lõik 4.2).

Patsiendid, kes oma vanuse tõttu kalduvad kardiovaskulaarsüsteemi puudulikkusele, samuti südame isheemiatõve või perifeersete tursete ja neerupuudulikkusega patsiendid peaksid ravi ajal ning üks päev pärast ravi Vasostenooniga asuma statsionaaris. Hüperhüdratsiooni vältimiseks ei tohiks sellistel haigetel infusioonivedeliku maht ületada 50...100 ml päevas, manustatuna vastavalt lõigus 4.2 toodud juhiste. Hädavajalik on selliste patsientide kardiovaskulaarsüsteemi funktsiooni jälgimine (vererõhu, südame löögisageduse, vedelike bilansi kontroll). Vajadusel teostada ka kehakaalu, tsentraalse venoosse rõhu kontroll ja EHHO-kardiograafia. Kerge ($GFR \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) või mõõduka ($GFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (nt vedeliku tasakaalu ja neerufunktsiooni hindamine). Enne patsiendi haiglast välja kirjutamist tuleb veenduda, et patsiendi kardiovaskulaarsüsteemi funktsiooni näitajad oleksid stabiilsed.

Vasostenooni ja antihüpertensiivsete ravimite, vasodilaatorite ja isheemiatõve ravis kasutatavate ravimite samaaegsel manustamisel on vajalik hoolikas kardiovaskulaarsüsteemi funktsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Alprostadiili tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis esinenud seedetrakti häired, sealhulgas erosiivne gastriit, seedetrakti verejooks ja mao ja/või kaksteistsõrmiksoole haavand või kellel on amaneesis esinenud ajusisene verejooks või muu veritsus (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes võtavad samaaegselt veritsuse tekkeriski suurendavaid ravimeid, nagu antikoagulandid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, tuleb olla ettevaatlik. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida verituse nähtude ja sümptomite osas.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Alprostadiili ei tohi kasutada lastel ja noorukitel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravi korral Vasostenooniga võib tugevneda järgmiste ravimite toime: antihüpertensiivsed ravimid, vasodilataatorid, isheemiatõve raviv kasutatavad ravimid.

Vasostenooni ja antikoagulantsete ravimite (antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid) samaaegne manustamine võib suurendada veritsuse tekke riski. Kuna alprostadiil on *in vitro* nõrk trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, tuleb samaaegse antikoagulantide või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

Kuna alprostadiil võib tugevdada antihüpertensiivsete ravimite (nt antihüpertensiivsed ravimid, vasodilataatorid) toimet, tuleb neid ravimeid saavatel patsientidel hoolikalt jälgida vererõhku.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Vasostenooni ei tohi kasutada naistel, kes planeerivad rasestumist, ning raseduse ja imetamise ajal. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Läbiviidud mittekliinilised reproduktsiooniuringud on näidanud, et soovitatud kliinilistes annustes manustamisel ei ole alprostadiilil kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alprostadiil langetab süstoolset vererõhku ning seetõttu mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb sellest informeerida ning soovitada neil olla ettevaatlikud Vasostenooni-ravi ajal autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide klasside ja esinemissageduse kaupa.

Kõrvaltoimete esinemise sagedus on määratletud alljärgnevalt:

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

Ravi ajal alprostadiiliga on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

MedDRA- organsüsteemi klassid	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	peavalu
	Aeg-ajalt	segasusseisund
	Harv	tsentraalse päritoluga krambid
	Teadmata	insult
<i>Seedetrakti häired</i>	Aeg-ajalt	mao- ja seedetrakti häired (kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine)
	Teadmata	Seedetrakti verejooks
<i>Südame ja vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	vererõhu langus; tahhükardia; stenokardia
	Harv	südame rütmihäired;

MedDRA- organsüsteemi klassid	Sagedus	Kõrvaltoime
		biventrikulaarne südamepuudulikkus, mis võib viia kardialse dekompensatsioonini
	Teadmata	müokardi infarkt; hemorraagia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Harv	maksaensüümide funktsiooni häired
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	kopsuturse
	Teadmata	düspnoe
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Harv	trombotsütopeenia; leukopeenia; leukotsütoos
<i>Uuringud</i>	Aeg-ajalt	maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine; C-reaktiivse valgu sisalduse muutused veres (algne tase normaliseerub kiiresti peale ravi lõpetamist)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	nahapunetus; turse; kuumatus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	valu; i.a. manustamise järgselt: kuumatus, paistetuse tunne, paikne turse, paresteesia. <i>Need kõrvaltoimed on suures osas pöörduvad ning nende intensiivsus väheneb annuse vähendamisel.</i>
	Aeg-ajalt	higistamine; külmavärinad; palavik; i.v. manustamise järgselt: kuumatus, paistetuse tunne, paikne turse kanüüli punkteerimiskohas või ravitavas jäsemes, punetus piki veeni kulgu, paresteesia. <i>Need kõrvaltoimed on suures osas pöörduvad ning nende intensiivsus väheneb annuse vähendamisel.</i>
	Teadmata	veenipõletik süstekohas; tromboos kateetri punkteerimise kohas; paikne verejooks.
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	allergilised reaktsioonid (naha ülitundlikkuse reaktsioonid nagu lööve, sügelus, liigesevalu, palavikureaktsioon, higistamine, külmavärinad)
	Väga harv	anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	liigesevalu
	Väga harv	pikkade toruluude koe pöörduv tihenemine pärast 2-4 nädalast ravi

Vasostenooni arteri- ja veenisisesel kasutamisel võivad vastavas jäsemes tekkida valu, punetus ning turse. Taolised kõrvaltoimed on seotud toimeaine mõjuga veresoonekonnale ning kaovad pärast annuse vähendamist või manustamise aja pikendamist. Veeni manustamise korral võib tekkida punetus piki veeni kulgu (veeni põletiku tekke võimalus). Veeni põletiku teke on tingitud võõrkeha (kateetri) paiknemisest veresoones, sellisel juhul tuleks kateeter eemaldada ning kasutada infusiooniks kahjustamata veeni. Kanüüli väljanihkumisel veresoonest võib tekkida hematoom või verejooks punktsiooni kohalt. Naha punetus tekib sagedamini ravimi manustamisel arterisse. Pärast ravimi manustamise lõpetamist kaovad kõrvalnähud üldjuhul kiiresti, kehatemperatuuri tõusu või vererõhu languse korral tuleb vähendada infusiooni kiirust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Alprostadiili üleannustamisel võib alprostadiili vasodilatatsiooni tekitava toime tõttu langeda vererõhk ning tekkida reflektiivne tahhükardia.

Teistest sümptomitest võivad tekkida vasovagaalne reaktsioon koos kahvatuse, higistamise, iivelduse, oksendamisega, müokardi isheemia ja südamepuudulikkus.

Lokaalsetest sümptomitest võivad ilmnedu valu, turse ja punetus mööda punkteeritud veeni kulgu.

Ravi

Üleannustamise sümptomite avaldumisel tuleb infusioon aeglustada või kohe katkestada. Vererõhu languse korral tuleb patsient asetada horisontaalasendisse ja jalad tõsta kõrgemale. Kui sümptomid püsivad, tuleb teha südameuuringud. Vajadusel tuleb manustada vereringet stabiliseerivaid ravimeid (nt sümpatomimeetikumid).

Tõsiste kardiovaskulaarsüsteemi häirete korral (nt müokardi isheemia, südamepuudulikkus), tuleb infusioon koheselt katkestada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised südamesse toimivad ained, ATC-kood: C01EA01.

Alprostadiil on prostaglandiin E₁ (PGE₁) sünteetiline analoog. PGE₁ on dihomo- γ -linoleenhappe looduslik metaboliit, mida leidub enamikus imetajate rakkudes. Tema olulisemateks füsioloogilisteks toimeteks on vasodilatatsioon, vere vormelementide agregatsiooni inhibeerimine, maohappe erituse pidurdamine ning soole ja emaka silelihaste stimulatsioon. PGE₁ toime aluseks veresoonte arvatakse olevat vahetu toime veresoonte silelihasrakkudele, veresoonte adrenergilise innervatsiooni mõjutamine ning mõju cAMP sünteesile. Suurt tähtsust alprostadiili toime seletamisel omistatakse hapniku vabade radikaalide ja lüsomaatiliste ensüümide vabanemise pidurdumisele isheemia koldes aktiveeritud neutrofiilsetest leukotsüütidest.

PGE₁ toimel väheneb veresoonte perifeerne resistentsus veresoonte silelihaste lõõgastumise tulemusena, mis omakorda kutsub esile verevarustuse paranemise kudedes. Mikrotsirkulatsiooni paranemise põhjuseks peetakse erütrotsüütide membraani elastsuse suurenemist, trombotsüütide agregatsiooni pidurdumist ja neutrofiilsete leukotsüütide adhesiooni vähenemist veresoone seina külge ning vere fibrinolüütilise süsteemi aktiivsuse tõusu PGE₁ toimel.

Intravenoossed doosid 1...10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kohta alandavad vererõhku imetajatel perifeerse resistentsuse vähendamise kaudu. Intraarteriaalse injektsiooni korral 5...40 $\mu\text{g}/50\text{ ml}$ 0,9% naatriumkloriidi lahuses väheneb märkimisväärselt veresoonte perifeerne resistentsus, mis ei olene PGE₁ doosist. Vere voolukiirus suureneb siiski sõltuvalt doosist (platseebo 155,0 ml/min; PGE₁ (10 μg) 225,8 ml/min; PGE₁ (40 μg) 388,8 ml/min).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kuna alprostadiili manustatakse intravenoosselt või intraarteriaalselt, siis on ravimi biosaadavus 100%.

Jaotumine

PGE₁ metaboliseerub kiiresti ja jaotub kogu kehas, välja arvatud kesknärvisüsteemis.

Biotransformatsioon

Kuna PGE₁ on väga kiiresti metaboliseeruv, tuleb teda manustada pikema aja vältel. 80% alprostadiilist metaboliseerub esmakordsel kopsuringe läbimisel oksüdatsiooni teel, metaboolne poolväärtusaeg on alla minuti.

Eritumine

PGE₁ metaboliidid eritatakse peaaegu täielikult 24 tunni jooksul pärast manustamist, peamiselt neerude kaudu. Muutumatul kujul ei ole PGE₁ uriinis leitud, samuti ei ole tõendeid tema või ta metaboliitide retensioonist kudedes.

Kliinilised uuringud näitavad, et vaatamata PGE₁ lühikesele metaboolsele poolväärtusajale kestab tema või ta metaboliitide vasoaktiivne toime veel 1...2 tundi pärast infusiooni lõppu. Sellise prolungeeritud toime aluseks arvatakse olevat PGE₁ reguleeriv ja modifitseeriv mõju organismi teiste hormoonide ja mediaatorite sünteesile, mõju ateroskleroosi patogeneetilistele mehhanismidele. PGE₁ mõjul väheneb kollageeni glükoosaminoglükaani süntees; intensiivistub kolesterooli metabolism maksas, millega kaasneb anti-aterogeense toimega kõrge tihedusega lipoproteiidide sisalduse kasv veres. PGE₁ toimel väheneb veresoone seina silelihaste rakkude mitooside aktiivsus ning rakkude proliferatsioon.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensuse uuringud ei ole näidanud alprostadiili mutageenset toimet. Spetsiifilisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud seoses korduvtoksilisuse ja mutageensuse uuringutes saadud andmete olemasolule ning alprostadiili-ravi kestvuse lühiajalisuse tõttu.

Tõendeid alprostadiili teratogeensete toimete kohta ei leitud. Samuti ei ole täheldatud alprostadiili negatiivset mõju järglaste sünnijärgsele arengule ega viljakusele. Kuna on teada, et alprostadiil suurtes annustes põhjustab emaka kokkutõmbeid ja võib esile kutsuda raseduse katkemise, on alprostadiili kasutamine raseduse ajal rangelt vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend: 2 aastat.

Pärast ravimpreparaadi lahjendamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril kuni 20°C, valguse eest kaitstult. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, siis tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C), originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml klaasampull. Pakendis on 5, 10 või 20 ampulli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS Kevelt
Teaduspargi 3/1
12618 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

263999

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020