

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nitresan 20 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg nitrendipiini.

INN. *Nitrendipinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 68,20 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kollased, lamedad, 7 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisel sissepressitud tugevuse märg.

Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi nitrendipiiniga peab põhinema patsiendi individuaalsetel vajadustel ja hüpertensiooni raskusel. Ravi on tavaliselt pikaajaline.

Soovitavad annused *täiskasvanutele* on järgmised:

1 tablett üks kord ööpäevas (hommikul), mis vastab 20 mg nitrendipiinile ööpäevas. Kui vererõhu langus ei ole piisav, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada 1 tableti võrra Nitresan 20 mg kaks korda ööpäevas, see vastab 40 mg nitrendipiinile ööpäevas.

Ööpäevane maksimaalne annus on 40 mg nitrendipiini.

Samaaegne kasutamine koos CYP3A4 inhibiitorite või CYP3A4 indutseerijatega võib põhjustada vajaduse kohandada nitrendipiini annust või nitrendipiini kasutamise välistamist (vt lõik 4.5).

Patsientide erigrupid

Eakad ja maksakahjustus

Eakatel ja maksakahjustusega patsientidel võib ravimi metabolismi aeg olla pikenenud, mis võib tekitada vererõhu soovimatu languse. Seetõttu on nendel patsientidel soovitatav ravi alustada madalaima soovitatud annusega (10 mg nitrendipiini ööpäevas), ja jälgida nende kliinilist ravivastust väga hoolikalt, sest ravimi toime võib olla tugevnenud ja/või pikenenud (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Nitrendipiini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18-aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb võtta hommikuti pärast sööki, neelata alla ilma neid purustamata (tervena) ja juua peale piisavalt vedelikku (nt klaasitäis vett). Peale joomiseks ei tohi kasutada greipfruudi mahla (vt lõik 4.5). Nitrendipiin on valgustundlik, seetõttu tohib tabletid blistrist välja võtta ainult vahetult enne sisse võtmist.

Manustamise kestus

Manustamise kestuse üle otsustab arst.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine, teiste 1.4-dihüdropüridiin kaltsium antagonistide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- kardiogeenne šokk;
- raske aordiklapi ja subaortaalne stenoos;
- äge müokardiinfarkt (esimese 4 nädala jooksul);
- ebastabiilne stenokardia;
- samaaegne rifampitsiini manustamine (vt lõik 4.5);
- rasedus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eakad ja maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ja eakatel (üle 65-aastastel) patsientidel, võib nitrendipiini toimeaeg olla pikenenud ja/või toime tugevnenud, mille tulemuseks on soovimatu hüpotensioon. Sellistel juhtudel tuleb ravi alustada madalaima soovitatud annusega (vt lõik 4.2) ja jälgida nende patsientide kliinilist ravi kulgu väga hoolikalt. Kui vererõhk langeb siiski liiga palju, võib osutada vajalikuks ravimi väljavahetamine. Eakatel patsientidel soovitatakse annust tõsta ettevaatlikult.

Südamepuudulikkus

Kompenseerimata südamepuudulikkusega ja siinussõlme nõrkusega (ilma kardiostimulaatorita) patsiendid vajavad ravi ajal Nitresaniga erilist tähelepanu ja hoolikalt jälgimist. Nitrendipiini ja beeta-retseptori blokaatorite samaaegsel kasutamisel on vajalik patsiendi regulaarne jälgimine, kuna võib tekkida vererõhu suurenenud langus (vt lõik 4.5).

Stenokardia

Nagu teiste vasoaktiivsete ainete puhul, võib väga harvadel juhtudel (andmed spontaansetest teadetest) ravi alguses nitrendipiiniga tekkida stenokardia. Kliiniliste uuringute andmed kinnitavad, et aeg-ajalt on esinenud stenokardiat (vt lõik 4.8).

Tsütokroom P450 3A4 süsteem

Nitrendipiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu. Ained, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensüümsüsteemi, võivad seetõttu muuta nitrendipiini esmase maksapassaaži toimet või kliirensit (vt lõik 4.5).

Ainete, mis on tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitorid ja võivad seetõttu põhjustada nitrendipiini suurenenud plasmakontsentratsiooni, hulka kuuluvad:

- makroliidantibootikumid (nt erütromütsiin),
- HIV-vastased proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir),
- seenevastased asoolid (nt ketokonasool),
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin,
- kinupristiin/dalfopristiin,
- valproehape,
- tsimetidiin ja ranitidiin.

Nende ravimite samaaegsel manustamisel tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist (vt lõik 4.5).

Nitresan 20 mg sisaldab laktoosmonohüdraati

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Rifampitsiin indutseerib tugevalt tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Kui rifampitsiini kasutatakse koos nitrendipiiniga, väheneb nitrendipiini (nagu ka teiste dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite) biosaadavus märkimisväärselt, mis vähendab selle antihüpertensiivset toimet. Seetõttu on nitrendipiini ja rifampitsiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid, mis mõjutavad nitrendipiini toimet

Nitrendipiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu, mis paikneb mao limaskestas membraanides ja maksas. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeervad või indutseerivad seda ensüümsüsteemi võivad muuta nitrendipiini esmast maksapassaaži või kliirensit.

Järgmiste tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Makroliidantibootikumid (nt erütromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin)

Nitrendipiini ja makroliidantibootikumide vahel ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Selle rühma ravimid pärsvad teadaolevalt teiste ravimite tsütokroom P450 3A4 süsteemi poolt vahendatud metabolismi, seega ei saa nende ravimite koosmanustamisel välistada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni tõusu võimalust (vt lõik 4.4).

Ehkki asitromütsiin on struktuuriliselt seotud makroliidantibootikumide klassiga, ei inhibeeri see tsütokroom P450 3A4 süsteemi.

HIV-vastased proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Ametlikke uuringuid nitrendipiini ja teatud HIV-vastaste proteaasi inhibiitorite võimalike koostoimete kohta ei ole läbi viidud. On kirjeldatud, et sellesse rühma kuuluvad ravimid on tugevad tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitorid, seega samaaegsel kasutamisel nitrendipiiniga ei ole välistatud, et nitrendipiini sisaldus plasmas tõuseb (vt lõik 4.4).

Seenevastased asoolid (nt ketokonasool)

Ametlikke uuringuid nitrendipiini ja teatud seenevastaste asoolide võimalikest koostoimetest ei ole läbi viidud. On teada, et selle rühma ravimid inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 süsteemi ja on teatud erinevatest koostoimetest dihidropüridiin kaltsiumikanalite blokaatoritega. Seetõttu nende manustamisel koos suukaudse nitrendipiiniga ei saa nitrendipiini süsteemse biosaadavuse suurenemist esmase maksapassaaži vähenemise tõttu välistada (vt lõik 4.4).

Nefasodoon

Nitrendipiini ja nefasodooni vahelisi koostoimeid uurivaid ametlikke uuringuid ei ole läbi viidud. See antidepressant on tugev tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitor, seetõttu võib eeldada, et nende ainete koosmanustamise tagajärjel võib nitrendipiini plasmasisaldus suureneeda (vt lõik 4.4).

Fluoksetiin

Struktuurselt sarnase dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali antagonisti nimodipiini kogemuste põhjal põhjustas antidepressandi fluoksetiini samaaegne kasutamine nimodipiini plasmakontsentratsiooni rohkem kui 50% suurenemist. Fluoksetiini ekspositsioon vähenes märkimisväärselt, samas kui selle aktiivset metaboliiti norfluoksetiini ei mõjutatud. Seetõttu ei saa fluoksetiiniga samaaegsel kasutamisel välistada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulise tõusu võimalikkust (vt lõik 4.4).

Kinupristiin/dalfopristiin

Struktuurselt sarnase dihidropüridiini tüüpi kaltsiumkanali antagonisti nifedipiini kogemuste põhjal võib samaaegne kasutamine kinupristiini/dalfopristiiniga põhjustada nifedipiini plasmasisalduse tõusu (vt lõik 4.4).

Valproehape

Ametlikke uuringuid nitrendipiini ja valproehappe võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud. Kuna valproehape suurendab ensüümsüsteemi pärssimise tõttu struktuurilt sarnase kaltsiumikanali blokaatori nimodipiini plasmakontsentratsiooni, ei saa välistada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja seega ka toime tugevnemist (vt lõik 4.4).

Tsimetidiin, ranitidiin

Tsimetidiin ja vähemal määral ka ranitidiin võivad põhjustada nitrendipiini plasmasisalduse tõusu, võimendades sellega nitrendipiini toimet (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 3A4 süsteemi indutseerivad epilepsiavastased ravimid, näiteks fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin

Detailseid koostoimeuuringuid nitrendipiini ja krambivastaste ainete võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud. Sellegipoolest on fenütoiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin teadaolevalt tugevad tsütokroom P450 3A4 süsteemi indutseerijad. Nende kombineerimine ravimitega, mis on struktuurilt sarnased nitrendipiiniga, vähendab märgatavalt viimase biosaadavust. Seega ei saa välistada kliiniliselt vastavat nitrendipiini biosaadavuse langust ja sellele järgnevalt on oodata ka toime vähenemist. Kui fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini koosmanustamise ajal nitrendipiiniga viimase annust suurendatakse, tuleb krambivastase ravi lõpetamisel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

Nitrendipiini mõju teistele ravimitele

Diureetikumid

Diureetikumide samaaegne kasutamine võib tekitada esialgu naatriumi suurenenud eritumise uriiniga, mis suurendab vererõhku alandavat toimet.

Teised vererõhku alandavad ained

Nitrendipiin võib suurendada samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavat toimet, nagu näiteks:

- beetblokaatorid,
- AKE-inhibiitorid,
- angiotensiin I (AT1) retseptori antagonistid,
- teised kaltsiumikanali antagonistid,
- alfa-blokaatorid,
- PDE5-inhibiitorid,
- alfametüüldopa.

Digoksiin

Juhul kui digoksiini ja nitrendipiini kasutatakse samaaegselt, on oodata digoksiini plasmasisalduse tõusu. Patsienti peab jälgima digoksiini üleannustamise suhtes ja vajadusel on soovitatav vähendada digoksiini annust.

Lihaselaksandid

Lihaslõõgastite, nt pankuroonium või verkuroonium, toimeaeg ja toime tugevus võib intensiivistuda patsientidel, keda ravitakse nitrendipiiniga.

Koostoimed toiduga

Greipfruudi mahl

Greipfruudi mahl inhibeerib nitrendipiini oksüdatsiooni metabolismi. Seetõttu greipfruudi mahla samaaegne kasutamine tekitab nitrendipiini plasmasisalduse tõusu ning sellele järgnevalt ka antihüpertensiivse toime tugevnemise.

Kui greipfruudi mahla kasutatakse regulaarselt, võib ravimi toime püsida veel vähemalt 3 päeva pärast viimast mahlajoomist.

Seetõttu tuleb nitrendipiini võtmise ajal lõpetada greipfruudi ja greipfruudi mahla tarbimine (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Nitresan 20 mg on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rasedus

Rasedatel kasutamise kohta andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed näitasid, et emasloomale toksilistes annustes nitrendipiin tekitas järglastel kergeid väärarendeid (vt lõik 5.3).

Imetamine

Väike kogus nitrendipiini eritub inimese rinnapiima. Mõju vastsündinule/imikule ei ole teada.

Fertiilsus

In vitro viljastamise üksikjuhtudel seostati kaltsiumikanali antagonistide pöörduvate biokeemiliste muutustega spermatoosoidide pea piirkonnas, mis võib viia sperma funktsiooni häireni. Nendel meestel, kellel korduv *in vitro* viljastamine ei õnnestu ja kelle puhul pole muud seletust, tuleks võimaliku põhjusena kaaluda kaltsiumikanali antagonistide. Võttes arvesse võimalikku mõju fertiilsusele, tuleks raseduse kavandamisel kaaluda alternatiivset ravivõimalust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hüpertensiooni ravi võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Eriti kehtib see ravi alustamisel, annuste suurendamisel, ühelt ravimilt teisele üleminekul või alkoholi samaaegsel tarbimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise konventsiooni alusel: 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.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergiline reaktsioon, sh nahareaktsioonid ja allergiline turse/angioödeem.

Psühhiaatrilised häired

Sage: ärevus.

Aeg-ajalt: unehäired.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu (eriti ravikuuri alguses, mööduv).

Aeg-ajalt: pearinglus, väsimus, migreen, hüpesteesia, vertiigo.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Südame häired

Sage: palpitatsioonid.

Aeg-ajalt: stenokardia, tahhükardia, arütmia, valu rinnus.

Teadmata: müokardi infarkt.

Vaskulaarsed häired

Sage: ödeem, vasodilatsioon, õhetus ja nahapunetus, kuumatunne (erüteem).

Aeg-ajalt: hüpotoonia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, ninaverejooks.

Seedetrakti häired

Sage: puhitus.

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine, seedetrakti ja kõhuvalu, diarröa, kõhukinnisus, igemete hüperplaasia, suukuivus, düspepsia, gastroenteriit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksafunktsiooni häired (transaminaaside aktiivsuse tõus).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: müalgia.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: polüuuria.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: halb enesetunne.

Aeg-ajalt: täpsustamata valu.

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

Ägeda mürgistuse tunnused

Nahaõhetus, peavalu, hüpotensioon (tsirkulatoorse kollapsiga) ja pulsisageduse muutused (tahhükardia või bradükardia).

Ravi

Esialgne ravi seisneb maoloputuses ja sellele järgnevas aktiveeritud söe manustamises. Tuleb jälgida elulisi näitajaid. Kui tekib märkimisväärselt järsk vererõhu langus, tuleb manustada dopamiini või noradrenaliini. Tähelepanu tuleb pöörata katehoolamiinide negatiivsele toimele (eriti arütmiatele). Bradükardia tekkimisel tuleb manustada atropiini või orsiprenaliini (nagu teiste kaltsiumiblokaatorite korral).

Tuginedes mürgistusjuhtumitele teiste kaltsiumikanalite blokaatoritega, leevenevad sümptomid tavaliselt kiiresti pärast 10 ml 10% kaltsiumglükonaadi või 10% kaltsiumkloriidi intravenooset manustamist, millele järgneb samade ainete infusioon (kuid vaja on olla tähelepanelik – hüperkaltseemia tekke oht). Sellistel juhtudel on efektiivsed olnud ka katehoolamiinid, kuid ainult suurtes annustes. Järgnev ravi tuleb valida lähtuvalt olemasolevatest sümptomitest.

Nitrendipiin ei ole dialüüsitav ega eemaldata hemoperfusiooni või plasmafereesi teel (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid; dihidropüridiini derivaadid, ATC-kood: C08CA08.

Toimemehhanism

Nitrendipiin on 1,4-dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumikanalite blokaator, millel on antihüpertensiivne toime.

Sarnaselt teistele kaltsiumikanalite blokaatoritele inhibeerib ka nitrendipiin kaltsiumiioonide transmembraanset transporti veresoonte silelihasrakkudes, millele järgneb:

- kaitse kaltsiumi liigse sissevoolu eest rakku
- müogeense kaltsiumist-sõltuva veresoonte silelihasrakkude kontraktsiooni inhibeerimine
- perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähenemine
- patoloogiliselt kõrge arteriaalse vererõhu langus
- kerge natriureetiline toime, eriti ravi alguses.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub nitrendipiin kiiresti ja peaaegu täielikult, süsteemne biosaadavus on ligikaudu 88%. Plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1...3 tundi pärast manustamist, keskmine maksimumkontsentratsioon on ligikaudu 6,1...19 mikrogrammi/l.

Esmase maksapassaaži tõttu on manustatud nitrendipiini süsteemne biosaadavus 20...30%.

Jaotumine

Ligikaudu 96...98% nitrendipiinist seondub plasmavalkudega (albumiiniga), mistõttu ei saa teda dialüüsida. Nitrendipiini ei saa organismist eemaldada ka hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi abil. Jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni korral 5...9 l/kg.

Biotransformatsioon/Eritumine

Pärast suukaudset manustamist läbib nitrendipiin esmase maksapassaaži; ta metaboliseerub peaaegu täielikult oksüdatiivse metabolismi kaudu maksas. Farmakoloogiliselt on metaboliidid inaktiivsed. Alla 0,1% suu kaudu manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Nitrendipiin oma metaboliitide vormis eritub peamiselt neerude kaudu (ligikaudu 77% suu kaudu manustatud ravimist), ülejäänud osa eritub rooja ja sapiga.

Tablettidena manustatud nitrendipiini lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8...12 tundi. Toimeaine ega metaboliitide kuhjumist ei ole tasakaalukontsentratsiooni ajal täheldatud.

Kuna nitrendipiin eritub peamiselt metaboolsete protsesside kaudu maksas, on vajalik teada asjaolu, et kroonilise maksahaigusega patsientidel on nitrendipiini eliminatsiooni aeg pikem ja poolväärtusaeg kuni 2...3 korda pikem. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapäraste uuringute põhjal (üksikannuse ja korduvannuse toksilisus, genotoksilisus ja kantserogeensus) ei näita mittekliinilised ohutusandmed erilisi ohte inimestele. Roti ja küüliku mudelitega tehtud reproduktsiooniuuringutes ei olnud nitrendipiin embrüotoksiline ega teratogeenne. Ahvidel põhjustas nitrendipiin skeletimuutusi emasloomale mürgise annusega (100 mg/kg kehakaalu kohta), kuid mitte annuses 30 mg/kg kehakaalu kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K 25
Naatriumdokusaat
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Oranžist PVC-st ja alumiiniumfooliumist blister.

Pakendi suurused: 20, 30, 50, 60 või 100 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00
Praha 4, Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBER

563507

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.10.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2021