

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mitomycin Accord 2 mg süste-, infusiooni-/intravesikaallahuse pulber
Mitomycin Accord 10 mg süste-, infusiooni-/intravesikaallahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Mitomycin Accord'i vial sisaldab 2 mg, 10 mg mitomütsiini.

INN. *Mitomycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-, infusiooni-/intravesikaallahuse pulber
Sinakas-lilla kook või pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kasvajate palliatiivne ravi.

Mitomütsiini **intravenoosne** manustamine on näidustatud:

- ainsa ravimina või osana tsütostaatilisest kombineeritud keemiaravist:
 - kaugelearenenud metastaatilise maovähi,
 - kaugelearenenud ja/või metastaatilise rinnanäärmevähi korral.
- kombineeritud keemiaravina:
 - mitteväikerakk-bronhivähi,
 - kaugelearenenud pankreasevähi korral.

Mitomütsiini **intravesikaalne** manustamine on näidustatud pindmise kusepõievähi retsidiivi ennetamiseks pärast transuretraalset reseksiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Mitomütsiini peab manustama selles ravis kogunud arst ainult rangelt selle näidustuse korral ning jälgides pidevalt hematoloogilisi näitajaid. Oluline on süstida ravimit intravenoosselt. Perivasaalsel süstimisel tekib süstepiirkonnas ulatuslik nekroos.

Kui ei ole määratud teisiti, annustatakse mitomütsiini järgmiselt:

Intravenoosne manustamine

Tsütostaatilises keemiaravis manustatakse mitomütsiini monoravimina tavaliselt boolussüstina intravenoosselt.

Soovitavad annused on 10...20 mg/m² kehapiinna kohta iga 6...8 nädala järel, 8...12 mg/m² kehapiinna kohta iga 3...4 nädala järel või 5...10 mg/m² kehapiinna kohta iga 1...6 nädala järel olenevalt kasutatavast raviskeemist.

Suurem annus kui 20 mg/m² annab rohkem toksilisi ilminguid ilma terapeutilise kasuta. Maksimaalne kumulatiivne mitomütsiini annus on 60 mg/m².

Kombinatsioonravis on annus tunduvalt väiksem. Lisanduva müelotoksilisuse ohu tõttu ei ole põhjendamata kõrvalekalded tõestatud raviskeemidest lubatud.

Intravesikaalne manustamine

Intravesikaalse teraapia korral instilleeritakse põide üks kord nädalas 20...40 mg mitomütsiini kasutades 20...40 ml fosfaatpuhvrit pH=7,4 või naatriumkloriidi (0,9%) lahust. Ravi kestab 8...12 nädalat. Intravesikaalse manustamise korral peab uriini pH-tase olema kõrgem kui 6.

Korduva pindmise põiekasvaja ennetamisel on alternatiivne soovitatav annus 4...10 mg (0,06...0,15 mg/kg kehakaalu kohta) instilleerituna põide läbi ureetra kateetri 1 või 3 korda nädalas. Lahus peab jääma põide 1...2 tunniks.

Erirühmad

Ulatuslikku varasemat tsütostaatilist ravi saanud patsientidel, müelosupressiooni korral või eakatel patsientidel tuleb annust vähendada.

Eakad patsiendid

Kliinilistest uuringutest ei ole saadud piisavalt andmeid mitomütsiini kasutamise kohta patsientidel vanuses ≥65 aastat.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei tohi ravimit kasutada (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada efektiivsuse ja ohutuse andmete puudumise tõttu selle patsiendirühma kohta.

Lapsed

Mitomütsiini ohutust ja efektiivsust lastel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Mitomütsiin on ette nähtud süstimiseks või infusiooniks veresoonde (intravenoosne kasutamine) või intravesikaalseks instillatsiooniks pärast lahustamist. Võimalik on ka osaline kasutamine.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Mitomycin Accord'i ei tohi muuta manustamiskõlblikuks vees, sõltumata manustamisviisist (st intravenoosne või intravesikaalne kasutamine).

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- Mitomycin Accord'i ei tohi segada teiste süstelahustega.
- Teisi süste- või infusioonilahuseid tuleb manustada eraldi.
- On oluline manustada ravimit intravenoosselt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

Süsteemse ravi korral

Pantsütopeenia, isoleeritud leukopeenia või trombopeenia, hemorraagiline diatees ja ägedad infektsioonid on absoluutsed vastunäidustused.

Kopsude ventileerimist piiravad või takistavad häired, neerufunktsiooni kahjustus, maksafunktsiooni kahjustus ja/või üldine halb tervislik seisund on suhtelised vastunäidustused. Vastunäidustuseks võib olla ka ajaline seos kiiritusravi või teiste tsütostaatikumide kasutamisega.

Intravesikaalne ravi

Põieseina perforatsioon on absoluutne vastunäidustus.

Tsüstiit on suhteline vastunäidustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitomütsiini toksilise toime tõttu luuüdile tuleb olla eriti ettevaatlik müelotoksilise ravi teiste vormide (eelkõige teised tsütostaatikumid, kiiritus) manustamisel, et vähendada lisanduva müelosupressiooni riski.

Oluline on manustada ravimit intravenoosselt. Ravimi perivasaalsel süstimisel tekib süsteapiirkonnas ulatuslik nekroos. Nekroosi vältimiseks tuleb järgida järgmisi soovitusi:

- süstida alati käsivarre suurtesse veenidesse,
- mitte süstida otse intravenoosselt, vaid pigem hästi ja kindlalt toimiva infusioonivoolikusse,
- enne kanüüli eemaldamist pärast tsentraalveeni manustamist, tuleb seda mõni minut infusiooni teel loputada mitomütsiini jääkide vabastamiseks.

Ekstrasvatsiooni korral on soovitatav, et piirkonda koheselt infiltreeritakse 8,4% naatriumvesinikkarbonaadi lahusega ning seejärel süstitakse 4 mg deksametasooni. Kahjustatud kudede taastumist võib soodustada 200 mg B₆-vitamiini süsteemne süstimine.

Pikaajaline ravi võib põhjustada kumulatiivset toksilisust luuüdile. Luuüdi supressioon võib avalduda alles hiljem, väljendudes kõige tugevamini 4...6 nädala pärast, akumuleerudes pikaajalise kasutamise käigus ja vajades seetõttu sageli annuse individuaalset kohandamist.

Eakatel patsientidel on sageli vähenenud füsioloogiline funktsioon, luuüdi depressioon, mis võib olla pikaajaline, seetõttu tuleb olla mitomütsiini manustamisel sellele rühmale eriti ettevaatlik ja jälgida hoolikalt patsiendi seisundit.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui esineb või süveneb nakkushaiguste esinemise oht ja verejooksukalduvus.

Mitomütsiin on inimesele mutageenne ja potentsiaalselt kantserogeenne aine. Tuleb vältida selle kokkupuudet naha ja limaskestadega.

Kopsusümptomite tekkimisel, mis ei ole põhjendatavad olemasoleva haigusega, tuleb ravi kohe lõpetada. Toksilisust kopsudele saab hästi ravida steroididega.

Hemolüüsi sümptomite või neerufunktsiooni häirete (nefrotoksilisus) korral tuleb ravi kohe lõpetada.

Mikroangiopaatilist hemolüütilist aneemiat on täheldatud annuste > 30 mg mitomütsiini keha pindala 1 m² kohta kasutamisel. Soovitatav on jälgida hoolikalt neerufunktsiooni.

Uute uurimistulemuste kohaselt võib osutada vajalikuks teha prooviravi immuunkomplekside eemaldamiseks, millel näib olevat tähtis roll sümptomite tekkimises stafülokoki A-valgu kaudu.

Samaaegselt teiste kasvajakasvatuste ainetega ravitud patsientidel on esinenud ägedat leukeemiat (mõnel juhul pärast preleukeemilist faasi) ja müelodüsplastilist sündroomi.

Vähenenud immunokompetentsusega patsientidel, näiteks ravi ajal mitomütsiiniga, suurendab immuniseerimine elusvaktsiinidega (nt kollapalaviku vaktsineerimine) nakkusohtu ja muid kõrvaltoimeid, nagu *vaccinia gangrenosa* ja generaliseerunud vaktsiinia (ingl. k *generalized vaccinia*). Seetõttu ei tohi ravi ajal manustada elusvaktsiine. Pärast keemiaravi lõpetamist on soovitatav kasutada

elusvaktsiine ettevaatusega ning vaktsineerida mitte varem kui 3 kuud pärast keemiaravi viimast annust (vt lõik 4.5).

Soovitavad kontrolli- ja ohutusmeetmed intravenoosel manustamisel:

Enne ravi alustamist

- täielik vereanalüüs;
- kopsufunktsiooni uuring olemasoleva kopsufunktsiooni kahjustuse kahtluse korral;
- neerufunktsiooni uuring neerupuudulikkuse välistamiseks;
- maksafunktsiooni uuring maksapuudulikkuse välistamiseks.

Ravi ajal

- vereanalüüsi regulaarne kontrollimine;
- neerufunktsiooni hoolikas jälgimine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalikud on müelotoksilised koostoimed teiste luuüdi toksiliste ravivormidega (eriti teised tsütotoksilised ravimid, kiiritus).

Kombineeritud ravi tungaltera alkaloididega või bleomütsiiniga võib kopsudele avalduvat toksilisust tugevdada.

Hemolüütilise ureemia sündroomi suurenenud riskist on teatatud patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt mitomütsiini ja fluorouratsiili või tamoksifeeni.

Loomkatsetes põhjustas püridoksiinvesinikkloriid (B₆-vitamiin) mitomütsiini toime kadumist.

Ravi ajal mitomütsiiniga ei tohi süstida elusvaktsiine (vt lõik 4.4).

Mitomütsiin võib tugevdada Adriamycin'i (doksorubitsiin) kardiotoksilisust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mitomütsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mitomütsiinil on mutageenne, teratogeenne ja kantserogeenne toime, mistõttu võib kahjustada embrüo arengut. Mitomütsiini ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui raseda patsiendi ravi on elulise tähtsusega näidustatud, tuleb teda nõustada raviga seotud kahjulike toimete suhtes lapsele .

Imetamine

Mitomütsiin eritub rinnapiima. Seoses ravimi tõestatud mutageense, teratogeense ja kantserogeense toimega, ei tohi mitomütsiini manustada rinnaga toitmise ajal. Rinnaga toitvad naised peavad enne mitomütsiiniga ravi alustamist lõpetama rinnaga toitmise.

Fertiilsus, kontratseptsioon meestel ja naistel

Suguküpsed naispatsiendid peavad kasutama keemiaravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi rasestumisvastaseid vahendeid või suguelust hoiduma.

Mitomütsiin on genotoksiline. Seetõttu on mitomütsiiniga ravitavatel meestel soovitatav ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi mitte eostada last ning enne ravi algust küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi mitomütsiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ka selle kasutamisel juhiste kohaselt ning seetõttu pikendada reageerimisaega sel määral, et mõjutab sõiduki juhtimise või masinate kasutamise võimet. Seoses alkoholi tarbimisega on see veelgi olulisem.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

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 ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Võimalikud kõrvaltoimed süsteemse ravi ajal

Süsteemselt manustatava mitomütsiini kõige sagedamad kõrvaltoimed on seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus ja oksendamine ning luuüdi supressioon koos leukopeeniaga ja valdavalt dominantne trombotsütopeenia. Luuüdi supressioon tekib kuni 65%-l patsientidest.

Kuni 10%-l patsientidest tuleb eeldada tõsise elunditoksilisuse tekkimist interstitsiaalse kopsupõletiku või nefrotoksilisusena.

Mitomütsiin on potentsiaalselt hepatotoksiline.

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> Luuüdi supressioon, leukopeenia trombotsütopeenia <u>Harv</u> Eluohtlik infektsioon, sepsis, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	<u>Väga harv</u> Raske allergiline reaktsioon
Südame häired	<u>Harv</u> Südamepuudulikkus pärast varasemat ravi antratsükliinidega
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Sage</u> Interstitsiaalne kopsupõletik, düspnoe, köha, õhupuudus <u>Harv</u> Pulmonaalne hüpertensioon, pulmonaalne venooklusiivne haigus
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> Iiveldus, oksendamine <u>Aeg-ajalt</u> Mukosiit, stomatiit, kõhulahtisus, anoreksia
Maksa ja sapiteede häired	<u>Harv</u> Maksa funktsioonihäire, transaminaaside aktiivsuse tõus, kollatõbi, venooklusiivne maksahaigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Eksanteem, allergiline nahalööve, kontaktdermatiit, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPE) <u>Aeg-ajalt</u> Alopeetsia <u>Harv</u> Generaliseerunud eksanteem
Neerude ja kuseteede häired	<u>Sage</u> Neerude funktsioonihäire, seerumi kreatiniinitaseme tõus, glomerulopaatia, nefrotoksilisus <u>Harv</u> Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) (sageli surmaga lõppev), mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia (MAHA sündroom)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Ekstravasatsiooni korral: tselluliit, koenekroos

	<u>Aeg-ajalt</u> Palavik
--	-----------------------------

Võimalikud kõrvaltoimed intravesikaalse ravi ajal

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Sügelus, allergiline nahalööve, kontaktdermatiit, palmar-plantaarne erüteem <u>Harv</u> Generaliseerunud eksanteem
Neerude ja kuseteede häired	<u>Sage</u> Tsüstiit (võib olla hemorraagiline), düsuuria, noktuuria, pollakisuuria, hematuuria, paikne põieseina ärritus <u>Väga harv</u> Nekrotiseeriv tsüstiit, allergiline (eosinofiilne) tsüstiit, eferentsete kuseteede stenoos, kusepõiemahu vähenemine, põieseina kaltsifikatsioon ja põieseina fibroos.

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

Üleannustamise korral tuleb eeldada raske müelotoksilisuse või isegi müelofüüsi tekkimist, mille täielik kliiniline toime ilmneb alles ligikaudu 2 nädala pärast.

Leukotsüütide arvu langus madalaimale tasemele võib toimuda 4 nädala jooksul. Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti seetõttu hoolikalt ka hematoloogiliselt pikaajaliselt jälgida.

Kuna efektiivne antidoot puudub, tuleb olla igal manustamisel ülimalt ettevaatlik.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised tsütotoksilised antibiootikumid, ATC-kood: L01DC03.

Antibiootikum mitomütsiin on alküülivate ainete rühma kuuluv tsütostaatiline ravim.

Mitomütsiin on kasvjavastase toimega antibiootikum, mis on isoleeritud bakteriliigist *Streptomyces caespitosus*. See sisaldub inaktiivsel kujul. Aktiveerumine trifunktsionaalseks alküülivaks aineks toimub kiiresti, kas füsioloogilise pH korral NADPH sisaldumisel seerumis või intratsellulaarselt praktiliselt kõikides keharakkudes, välja arvatud ajus, sest mitomütsiin ei läbi hematoentsefaalset barjääri. Kolm alküülivat radikaali on kõik tuletatud kinoonist, asiridiinist ja uretaanrühmast. Toimemehhanism põhineb valdavalt DNA (vähemal määral RNA) alküülimisel koos vastava DNA sünteesi inhibeerimisega. DNA kahjustuse aste on korrelatsioonis kliinilise toimega ning on resistentsetes rakkudes väiksem kui tundlikes rakkudes. Nagu teistegi alküülivate ainete puhul, kahjustatakse paljunevaid rakke rohkem kui rakutsükli puhkefaasis (G0) olevaid rakke. Peale selle vabanevad, eriti suuremate annuste kasutamisel, vabad peroksiidradikaalid, mille tulemuseks on DNA katkestused. Peroksiidradikaalide vabanemine on seotud kõrvaltoimete elundispetsiifilise muustriga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast 10...20 mg/m² mitomütsiini intravenooset manustamist on mõõdetud maksimaalseid tasemeid vereplasmas 0,4...3,2 µg/ml. Bioloogiline poolväärtusaeg on lühike, 40 kuni 50 minutit. Sisaldus seerumis väheneb bieksponentsiaalselt, esimese 45 minuti jooksul järsult ja seejärel aeglasemalt.

Pärast ligikaudu 3 tunni möödumist on sisaldused seerumis tavaliselt alla avastamispiiri. Biotransformatsioon ja eritumine toimuvad põhiliselt maksas. Seetõttu on mitomütsiini leitud sapipõies suurtes kontsentratsioonides. Eritumisel neerude kaudu on eliminatsioonis vaid vähene roll.

Intravesikaalse ravi käigus imendub mitomütsiin vaid ebaoluliste annustena. Süsteemset toimet ei saa aga täielikult välistada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes on mitomütsiini toksiline toime kõikidele vohavatele kudedele, eelkõige luuüdi ja seedetrakti limaskestast rakkudele, ning see pärsib spermatogeneesi.

Mitomütsiini on mutageensed, kantserogeensed ja teratogeensed omadused, mida saab tõestada sobivate katsemudelitega.

Lokaalne taluvus

Veenist väljapoole süstimisel või ekstravasatsiooni tekkimisel ümbritsevasse kudedesse põhjustab mitomütsiin rasket nekroosi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal: 2 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Viaalide sisu on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitomycin Accord on merevaigu värvi I tüüpi klaasist viaalis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja alumiiniumist eemaldatav kate.

Mitomycin Accord, 10 mg:
Pakendis on 1 või 5 viaali.

Mitomycin Accord, 2 mg:
Pakendis on 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosne kasutamine:

Mitomycin Accord 2 mg, 10 mg ei tohi muuta manustamiskõlblikuks vees.

Viaali sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks füsioloogilises või 20% glükoosi lahuses järgnevalt:

2 ml 2 mg mitomütsiini jaoks
10 ml 10 mg mitomütsiini jaoks

Manustamiskõlblikuks muutmine/ Lahus	Kontsentratsioon	pH vahemik	Osmolaalsus
Füsioloogiline lahus	1,0 mg/ml (manustamiskõlblikuks muutmine) 0,1 mg/ml (lahus)	4,5...7,5	ligikaudu 290 mosm/kg
20% glükoosilahus	1,0 mg/ml (manustamiskõlblikuks muutmine) 0,1 mg/ml (lahus)	3,5...7,0	ligikaudu 1100 mosm/kg

Intravesikaalne kasutamine:

Mitomycin Accord 2 mg, 10 mg ei tohi muuta manustamiskõlblikuks vees.

Viaali sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks füsioloogilises lahuses või fosfaatpuhveris 7,4 järgnevalt:

2 ml 2 mg mitomütsiini jaoks
10 ml 10 mg mitomütsiini jaoks

Manustamiskõlblikuks muutmine	Kontsentratsioon	pH vahemik	Osmolaalsus
Füsioloogiline lahus	1,0 mg/ml	4,5...7,5	ligikaudu 290 mosm/kg
Fosfaatpuhver, pH 7,4	1,0 mg/ml	6,0...8,5	ligikaudu 185 mosm/kg

Rasedad tervishoiutöötajad tohi käsitleda ja/või manustada ravimit. Mitomycin Accord ei tohi kokku puutuda nahaga. Kui see siiski juhtub, tuleb nahka pesta mitu korda 8,4% naatriumvesinikkarbonaadi lahusega ja seejärel vee ning seebiga. Kätekreeme ja pehmedavaid aineid ei tohi kasutada, kuna need võivad soodustada ravimi penetratsiooni epidermisesse.

Silma sattumisel tuleb seda loputada mitu korda füsioloogilise lahusega. Seejärel tuleb silma jälgida mitu päeva jooksul sarvkesta kahjustuse suhtes. Vajadusel tuleb alustada sobivat ravi.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, sinakas-lillat värvi ilma nähtavate tahkete osakesteta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Jäätmematerjal tuleb hävitada kooskõlas haigla standardse protseduuriga, mida rakendatakse tsütotoksilistele ainetele, võttes nõuetekohaselt arvesse kehtivaid õigusakte, mis on seotud ohtlike jäätmete hävitamisega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

2 mg: 905416
10 mg: 905316

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.04.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.10.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020