

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cerucal, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 10,54 mg metoklopramiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 10 mg veevabale metoklopramiidvesinikkloriidile.

INN. *Metoclopramidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged, lamedad kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Cerucal on näidustatud täiskasvanutel:

- keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks.
- kiiritusravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks.
- iivelduse ja oksendamise sümptomaatiliseks raviks, sh ägedast migreenist tingitud iiveldus ja oksendamine. Metoklopramiidi võib kasutada koos suukaudsete valuvaigistitega, et parandada valuvaigisti imendumist ägeda migreeni korral.

Lapsed

Cerucal on näidustatud lastel (1...18-aastased):

- keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks teise rea valikuna.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kõik näidustused (täiskasvanud)

Soovitav üksikannus on 10 mg, annustamist korratakse kuni kolm korda ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 30 mg või 0,5 mg/kg kehakaalu kohta.

Maksimaalne soovitatav ravi kestus on 5 ööpäeva.

Keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmine (lapsed vanuses 1...18 aastat)

Suukaudsel manustamisel on soovitatav annus 0,1 kuni 0,15 mg/kg kehakaalu kohta, annustamist korratakse kuni kolm korda ööpäevas. Maksimaalne annus 24 tunni jooksul on 0,5 mg/kg kehakaalu kohta.

Annustamistabel

Vanus	Kehakaal	Annus	Sagedus
-------	----------	-------	---------

1...3 aastat	10...14 kg	1 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
3...5 aastat	15...19 kg	2 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
5...9 aastat	20...29 kg	2,5 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
9...18 aastat	30...60 kg	5 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
15...18 aastat	Üle 60 kg	10 mg	Kuni 3 korda ööpäevas

Maksimaalne ravi kestus keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks on 5 ööpäeva.

Tabletid ei sobi kasutamiseks lastele kehakaaluga alla 30 kg. Sellele patsiendirühmale võivad paremini sobida teised ravimvormid/tugevused.

Manustamisviis

Kahe manustamiskorra vaheline intervall peab olema minimaalselt 6 tundi, isegi juhul kui annuse manustamine ebaõnnestus oksendamise või keeldumise tõttu (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel tuleb kaaluda annuse vähendamist vastavalt neeru- ja maksafunktsioonile ja üldisele nõrkusele.

Neerukahjustus:

Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel (kreatiini kliirens ≤ 15 ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 75% võrra.

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 15...60 ml/min) tuleb annust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus:

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

Lapsed

Metoklopramiid on vastunäidustatud alla 1-aastastele lastele (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

Metoklopramiidi ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- Seedetrakti verejooks, mehhaaniline obstruktsioon või seedetrakti perforatsioon, mille korral gastrointestinaalse motiilsuse stimuleerimine võib olla ohtlik;
- Kinnitatud või kahtlustatav feokromotsütoom, raske hüpertensiooni episoodide riski tõttu;
- Neuroleptikumide või metoklopramiidi kasutamisel tekkinud tardiivne düskineesia anamneesis;
- Epilepsia (suurendab kriiside sagedust ja intensiivsust);
- Parkinsoni tõbi;
- Kombinatsioon levodopaga või dopaminergiliste agonistidega (vt lõik 4.5);
- Teadaolev methemoglobineemia anamneesis, mis oli seotud metoklopramiidi kasutamisega või NADH tsütokroom-b5 puudulikkusega.;
- Alla 1-aastased lapsed suurenenud riski tõttu ekstrapüramidaalsete häirete tekkeks (vt lõik 4.4)

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eakatel patsientidel tuleb rakendada ettevaatust.

Neuroloogilised häired

Võimalik on ekstrapüramidaalsete häirete tekkimine eeskätt lastel ja noortel täiskasvanutel ja/või suurte annuste kasutamisel. Need reaktsioonid ilmnevad tavaliselt ravi algul ja võivad tekkida pärast ravi

ühekordset manustamist. Ekstrapüramidaalsete sümptomite tekkimisel tuleb metoklopramiidi kasutamine otsekohe lõpetada. Need kõrvaltoimed on üldjuhul täielikult pöörduvad pärast ravi lõpetamist, kuid võivad vajada sümptomaatilist ravi (bensodiasepiinid lastele ja/või antikolinergilised Parkinsoni tõve vastased ravimid täiskasvanutele).

Kahe manustamiskorra vaheline intervall, mida on täpsustatud lõigus 4.2, peab olema minimaalselt 6 tundi, isegi juhul kui annuse manustamine ebaõnnestus oksendamise või keeldumise tõttu. See on vajalik üleannustamise vältimiseks.

Prolongeeritud ravi metoklopramiidiga võib põhjustada tardiivset düskineesiat, mis võib olla pöördumatu, seda eelkõige eakatel. Tardiivse düskineesia riski tõttu ei tohi ravi kesta kauem kui 3 kuud (vt lõik 4.8). Tardiivse düskineesia kliiniliste nähtude avaldumisel tuleb ravi lõpetada.

Maliigsest neuroleptilisest sündroomist on teatatud nii metoklopramiidi kombineerimisel neuroleptikumidega kui ka metoklopramiidi monoterapia korral (vt lõik 4.8). Maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomite avaldumisel tuleb metoklopramiidi kasutamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel on mõni olemasolev neuroloogiline haigus või kes saavad ravi teiste tsentraalselt toimivate ravimitega (vt lõik 4.3)

Metoklopramiid võib ägestada ka Parkinsoni tõve sümptomeid.

Methemoglobineemia

On teatatud methemoglobineemiast, mis võib olla seotud NADH tsütokroom-b5 reduktaasi puudulikkusega. Sellisel juhul tuleb metoklopramiidi kasutamine otsekohe lõplikult lõpetada ning rakendada vajalikke ravivõtteid (nt ravi metüleensiniseiga).

Südame häired

On teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest kõrvaltoimetest, sh vereringe kollaps, raskekujuline bradükardia, südameseiskus ja QT-intervalli pikenemine, mis tekkisid pärast metoklopramiidi süstena manustamist, eeskätt intravenoosel manustamisel (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatus on vajalik metoklopramiidi manustamisel (eriti intravenoosel manustamisel) eakatele, südame juhtehäirega patsientidele (sh QT-intervalli pikenemine), korrigeerimata elektrolüütide tasakaalu häirega patsientidele, bradükardia korral ja patsientidele, kes võtavad teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid.

Intravenoosel manustamisel tuleb annus manustada aeglase boolussüstena (vähemalt 3 minuti jooksul), et vähendada riski kõrvaltoimete tekkeks (nt hüpotensioon, akatiisia).

Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega või raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuseid vähendada (vt lõik 4.2).

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Levodopa/dopaminergilised antagonistid ja metoklopramiid on vastastikused antagonistid (vt lõik 4.3).

Kombinatsioonid, mille kasutamisest tuleks hoiduda

Alkohol võimendab metoklopramiidi sedatiivset toimet.

Kombinatsioonid, mille kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Metoklopramiidi prokineetiline toime muudab teatud ravimite imendumiskiirust.

Antikolinergilised ained ja morfiini derivaadid

Nii antikolinergilistel ainetel kui ka morfiini derivaatidel on metoklopramiidiga vastastikune antagonistlik toime seedetrakti motiilsusele.

Kesknärvisüsteemi depressandid (morfiini derivaadid, anksiolüütikumid, sedatiivsed H1 antihistamiinikumid, sedatiivsed antidepressandid, barbituraadid, klonidiin jt)

Nii kesknärvisüsteemi depressantide kui ka metoklopramiidi sedatiivsed toimed tugevnevad.

Neuroleptikumid

Metoklopramiidil ja teistel neuroleptikumidel on aditiivne toime ekstrapüramidaalsete häirete tekkimisel.

Serotonergilised ravimid

Metoklopramiidi kasutamine koos serotonergiliste ravimitega, nagu SSRI, võib suurendada riski serotoniinisündroomi tekkeks.

Digoksiin

Metoklopramiid võib vähendada digoksiini biosaadavust. Nõutav on digoksiini plasmakontsentratsiooni hoolikas jälgimine.

Tsüklosporiin

Metoklopramiid suurendab tsüklosporiini biosaadavust (C_{\max} 46% võrra ja ekspositsiooni 22% võrra). Nõutav on tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni hoolikas jälgimine. Kliiniline tähendus ei ole teada.

Mivakuurium ja suksametoonium

Metoklopramiidi süste võib pikendada neuromuskulaarse blokaadi kestust (plasma koliinesteraasi inhibeerimise kaudu).

Tugevad CYP2D6 inhibiitorid

Metoklopramiidi ekspositsioonitaset tõstab manustamine koos tugevate CYP2D6 inhibiitoritega nagu fluoksetiin ja paroksetiin. Ehkki kliiniline tähendus ei ole selge, tuleb patsiente jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

4.6. Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk andmeid rasedate kohta (rohkem kui 1000 eksponeeritud juhtu) ei ole näidanud väärarengute sagenemist ega lootetoksilisust. Metoklopramiidi võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik. Farmakoloogiliste omaduste tõttu (sarnaselt teistele neuroleptikumidele) tuleb meeles pidada, et metoklopramiidi manustamisel raseduse lõppfaasis ei saa välistada vastsündinul ekstrapüramidaalset sündroomi. Metoklopramiidi ei tohi kasutada raseduse lõpus. Kui metoklopramiidi on siiski kasutatud, tuleb vastsündinut jälgida.

Imetamine

Metoklopramiid eritub rinnapiima vähesel määral. Kõrvaltoimeid rinnaga toidetaval imikul ei saa siiski välistada. Seetõttu ei ole metoklopramiidi soovitatav kasutada imetamise ajal. Last rinnaga toitvate naiste puhul tuleb kaaluda metoklopramiidravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusel

Metoklopramiid võib põhjustada uimasust, pearinglust, düskineesiat ja düstooniaid, mis võivad mõjutada nägemist ja häirida autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissageduste defineerimisel lähtuti järgmisest konventsioonist: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Teadmata	Methemoglobineemia, mis võib olla seotud NADH tsütokroom-b5 reduktaasi puudulikkusega, eeskätt vastsündinutel (vt lõik 4.4) Sulfhemoglobineemia, peamiselt juhul kui samaaegselt on manustatud suurtes annustes väävlit vabastavaid ravimeid
Südame häired		
	Aeg-ajalt	Bradükardia, eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel
	Teadmata	Südameseiskus, mis tekib peagi pärast süsteravimi kasutamist ning millele eelneb bradükardia (vt lõik 4.4); atrioventrikulaarne blokaad, siinuseseiskus eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel; elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine; torsade de pointes;
Endokriinsüsteemi häired*		
	Aeg-ajalt	Amenorröa, hüperprolaktineemia
	Harv	Galaktorröa
	Teadmata	Günekomastia
Seedetrakti häired		
	Sage	Kõhulahtisus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Sage	Asteenia
Immuunsüsteemi häired		
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon (sh anafülaktiline šokk, eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel)
Närvisüsteemi häired		
	Väga sage	Somnolentsus
	Sage	Ekstrapüramidaalsed häired (eeskätt lastel ja noortel täiskasvanutel ja/või soovitatava annuse ületamisel, isegi pärast ravimi ühekordse annuse manustamist) (vt lõik 4.4), parkinsonism, akatiisia
	Aeg-ajalt	Düstoonia, düskineesia,

		teadvustaseme langus
	Harv	Krambid eeskätt epileptilistel patsientidel
	Teadmata	Tardiivne düskineesia, mis võib olla püsiv, pikaajalise ravi ajal või järel, eeskätt eakatel patsientidel (vt lõik 4.4), maligne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired		
	Sage	Depressioon
	Aeg-ajalt	Hallutsinatsioonid
	Harv	Segasusseisund
Vaskulaarsed häired		
	Sage	Hüpotensioon, eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel
	Teadmata	Šokk, minestus pärast süstitava ravimvormi kasutamist, akuutne hüpotensioon feokromotsütoomiga patsientidel (vt lõik 4.3)

* Endokriinsüsteemi häired pikaajalisel ravil seoses hüperprolaktineemiaga (amenorröa, galaktorröa, günekomastia).

Järgnevad reaktsioonid, mida mõnikord esineb, tekivad sagedamini suurte annuste kasutamisel:

- Ekstrapüramidaalsed sümptomid: akuutne düstoonia ja düskineesia, parkinsoni sündroom, akatiisia, isegi pärast ravimi ühekordset manustamist, eeskätt lastel ja noortel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).
- Uimasus, teadvustaseme langus, segasus, hallutsinatsioonid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Võivad tekkida ekstrapüramidaalsed häired, uimasus, teadvustaseme langus, segasus, hallutsinatsioonid, südame- ja hingamisseiskus.

Ravi

Kui tekivad ekstrapüramidaalsed sümptomid, kas üleannustamisega seotud või mitte, on ravi ainult sümptomaatiline (bensodiasepiinid lastele ja/või antikolinergilised parkinsonismivastased ravimid täiskasvanutele).

Sõltuvalt kliinilisest seisundist rakendatakse sümptomaatilist ravi ja südame- ning hingamisfunktsiooni pidevat monitoorimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soole motoorikat kiirendavad ained, ATC-kood: A03FA01

Metoklopramiid on tsentraalne dopamiini antagonist.

Lisaks on tal perifeerne koliinergiline aktiivsus. Metoklopramiidil on kaks põhitoimet:

1. antiemeetiline toime
2. kiirendab mao tühjenemist ja peensoolepassaazi.

Dopamiinireseptorite antagonistina blokeerib ta aju dopamiinireseptoreid, mis oksetsentrumis tõstavad ärritusläve. Metoklopramiid kiirendab seedetrakti ülemise osa motoorikat, aidates kaasa mao tühjenemisele ja soolesisu edasi liikumisele kaksteistsõrmiksoolest. Selle põhjuseks võib olla suurenenud atsetüülkoliini vabanemine postganglionarsetest närvilõpmetest metoklopramiidi toimele, kuid otseseid tõendeid selle kohta ei ole.

Ebasoovitavad toimed on peamiselt ekstrapüramidaalsümptomid (tahtmatud krampitaolised liigutused), mille aluseks on metoklopramiidi dopamiinireseptoreid blokeeriv toimemehhanism kesknärvisüsteemis.

Pikemaajalise ravi korral võib prolaktiini sekretsiooni dopamiinergilise pärssimise ärajäämise tõttu suureneeda prolaktiini kontsentratsioon seerumis. Naistel on kirjeldatud galaktorröad ja menstruaaltsükli häireid ning meestel günekomastiat; pärast ravimi ärajätmist need taanduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustamisel imendub metoklopramiid seedetraktist kiiresti.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30 ... 120 minuti jooksul.

Süsteemne biosaadavus pärast suukaudset metoklopramiidi manustamist on 60...80%. Esmase maksapassaži tõttu on maksimaalne seerumi tase märgatavalt erinev. Pärast 10 mg metoklopramiidi manustamist mõdeti maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 40...138 ng/ml, 1 tunni jooksul (t_{max}).

Jaotumine

Jaotusruumala on 2,2...3,4 l/kg. Metoklopramiid seondub plasmavalkudega vaid vähesel määral.

Metoklopramiid läbib hematoentsefaalbarjääri ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon ja eritumine

Metoklopramiid metaboliseerub peamiselt maksas esmase maksapassaži teel. Osaliselt eritub muutumatul kujul uriiniga (ligikaudu 20%), ülejäänud eritub uriini ja sapiga glükuroniid- või sulfaatkonjugaatidena. Eliminatsiooni poolväärtusaeg jääb vahemikku 2,6...4,6 tundi ning neerupuudulikkusega patsientidel on see ligikaudu 14 tundi.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel väheneb metoklopramiidi kliirens kuni 70% võrra ning samal ajal pikeneb plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg (ligikaudu 10 tundi kreatiini kliirensiga 10...15 ml/minutis ja 15 tundi kreatiini kliirensiga < 10 ml/minutis).

Maksakahjustus

Maksatsirroosiga patsientidel on täheldatud metoklopramiidi kumuleerumist organismis, millega kaasneb plasma kliirensi 50%-line vähenemine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

a) Äge toksilisus.

Ägedat toksilisust on uuritud mitmetel loomaliikidel (hiir, rott, koer).

Mürgistuspilt vastab üleannustamise sümptomitele.

b) Krooniline toksilisus.

Suukaudsete ja intravenoosete annuste subkroonilisel ja kroonilisel manustamisel ilmnesid kõikidel loomadel ühesugused mürgistusnähud: koeral ja küülikul isutus, vähenenud kaaluiv, diarröa, leukotsütoos ja aneemia, LDH ja AF-i tõus, sedatsioon, anoreksia; rotil ASAT-i, ALAT-i ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine.

Madalaim toksiline suukaudne annus oli rotil ja koeral pärast kroonilist manustamist vahemikus 11...35 mg/kg; surmav annus jäi vahemikku 35...115 mg/kg.

Madalaim toksiline intravenoosne annus oli koeral vahemikus 6...18 mg/kg, küülikul vahemikus 2...10 mg/kg.

c) Mutageenne ja tumorigeenne potentsiaal.

Põhjalikke mutageensusuringuid ei ole metoklopramiidiga läbi viidud. Metoklopramiidi mutageensuse uuringud 3 bakteritüvel (*salmonella*) ei andnud mingeid viiteid mutageensetest omadustest.

Ühes 77-nädalases tumorigeensuse uuringus rottidel suukaudsete annustega, mis ületasid 40-kordselt inimese terapeutilisi annuseid, ei ilmnenud mingeid iseärasusi, erandiks vaid prolaktiini sekretsiooni tõus. Ka ei ole kliinilistes ega epidemioloogilistes uuringutes senini täheldatud korrelatsiooni prolaktiini sekretsiooni stimuleerivate ainete kroonilise kasutamise ja rinnanäärme kasvajate vahel.

d) Reproduktsoonitoksilisus.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud viidi läbi kolmel loomaliigil (hiir, rott ja küülik). Kuni kõrgeima kontrollitud annusevahemikuni (116,2 või vastavalt 200 mg/kg suu kaudu) ei andnud need mingeid viiteid teratogeensetest või embrüotoksilistest omadustest.

Annused, mis suurendasid prolaktiini kontsentratsiooni, põhjustasid rottidel mööduvaid spermatogeneesi häireid.

Inimeste puhul on olemas kogemused ravimi kasutamisest raseduse ajal ligikaudu 200 ema-laps paari kohta; ligikaudu 130 nendest kasutasid ravimit 1. trimestril. Ei ole kirjeldatud mingeid kahjulikke toimeid vastündinule, siiski on need siiani olemasolevad teadmised ebapiisavad, et selliseid efekte küllaldase kindlusega välistada. Metoklopramiidi reproduktsoonitoksilisuse uuringuid seoses tsütostaatikumidega ei ole esitatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kartulitärklis,
Laktoosmonohüdraat,
Želatiin,
Magneesiumstearaat,
Ränidioksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenist korgiga pruunist klaasist valmistatud purk.
Pakendi suurus 50 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

119495

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud.septembris 2014