

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

ALKA-SELTZER, 324 mg kihisevad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kihisev tablett sisaldab 324 mg atsetüülsalitsüülhapet.

INN. *Acidum acetylsalicylicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 445 mg naatriumi ühes kihisevas tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kihisev tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja lapsed alates 12 aasta vanusest:

Valu. Palavik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arstiga konsulteerimata ei tohi atsetüülsalitsüülhapet võtta kauem kui 3...5 päeva.

Täiskasvanud ja lapsed alates 12. eluaastast: 300...1000 mg (1...3 kihisevat tabletti) ühekordse annusena, mida võib vajadusel korrata mitte varem kui 4 tunni järel. Maksimaalset ööpäevast annust 4000 mg (12 tabletti) ei tohi ületada.

Alla 12-aastastel lastel võib atsetüülsalitsüülhapet kasutada vaid arsti järelevalve all.

Atsetüülsalitsüülhappe ööpäevane annus lastel on 60 mg/kg kehakaalu kohta jagatuna 4...6 annuseks, st 15 mg/kg iga 6 tunni või 10 mg/kg iga 4 tunni järel. Tahtmatu manustamise või lastel kasutamise kohta vt lõik 4.4.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kasutada atsetüülsalitsüülhappet ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kasutada atsetüülsalitsüülhappet ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Alka-Seltzer'it tuleb eelistatavalt manustada pärast sööki. Enne manustamist lahustada tablett/tabletid klaasitäies vees.

4.3 Vastunäidustused

Atsetüülsalitsüülhapet ei tohi kasutada järgnevatel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine, teiste salitsülaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- anamneesis salitsülaatide või sarnase toimega ainete (eriti mittesteroidsete põletikuvastaste ainete) poolt esile kutsutud astma;
- ägedad seedetrakti haavandid;
- hemorraagiline diatees;
- raske neerupuudulikkus;
- raske maksapuudulikkus;
- raske südamepuudulikkus;
- kombinatsioonis metotreksaadiga annuses 15 mg nädalas või rohkem (vt lõik 4.5);
- raseduse viimane trimester.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmiste seisundite esinemisel tuleb atsetüülsalitsüülhapet kasutada ettevaatusega:

- ülitundlikkus valuvaigistavate/põletikuvastaste/antireumaatiliste ravimite või teiste allergeenide suhtes;
- anamneesis seedetrakti haavand, kaasa arvatud krooniline või korduv haavandtõbi või seedetrakti verejooks;
- samaaegne ravi antikoagulantidega (vt lõik 4.5);
- neerufunktsiooni või südame-veresoonkonna tsirkulatsioonihäirega patsientidel (nt renovaskulaarne haigus, kongestiivne südamepuudulikkus, hüpovoleemia, ulatuslik lõikus, sepsis või ulatuslikud hemorraagilised episoodid), kuna atsetüülsalitsüülhape võib lisaks suurendada riski neerukahjustuse ja ägeda neerupuudulikkuse tekkeks;
- maksafunktsiooni häire.

Atsetüülsalitsüülhape võib vallandada bronhospasmi ja esile kutsuda astmahooge või teisi ülitundlikkusreaktsioone. Riskifaktoriteks on olemasolev bronhiaalastma, heinapalavik, ninapolüübid või krooniline hingamisteede haigus. See kehtib ka patsientide puhul, kellel tekivad allergilised reaktsioonid (nt nahareaktsioonid, sügelus, urtikaaria) teiste ainete suhtes.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriva toime tõttu, mis püsib mitu päeva pärast manustamist, võib atsetüülsalitsüülhape luua eelsoodumuse verejooksude tekkeks kirurgiliste operatsioonide ajal või nende järgselt (kaasa arvatud väiksemad kirurgilised protseduurid, nt hamba ekstraktsioon).

Väikestes annustes vähendab atsetüülsalitsüülhape kusihaape eritumist. See võib vallandada podagra hooge eelsoodumusega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhapet sisaldavaid ravimeid ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 16-aastastel noorukitel palavikuga või ilma palavikuta kulgevate viirusinfektsioonide korral. Teatud viirushaiguste, eriti A- ja B-gripi ning tuulerõugete korral võib tekkida Reye sündroom, mis on väga harvaesinev, kuid võimalik, et eluohtlik seisund, mis nõuab kohest meditsiinilist sekkumist. Risk sündroomi tekkeks võib suurened a setüülsalitsüülhappe samaaegsel kasutamisel, kuid otsest seost ei ole tõestatud. Kui eelpoolnimetatud haigustega kaasneb kauakestev oksendamine, entsefalopaatia ja maksafunktsiooni häired, siis võib see viidata Reye sündroomile.

Glükoos-6-fosfaatdehüdgenaasi (G6PD) raske puudulikkusega patsientidel võib atsetüülsalitsüülhape esile kutsuda hemolüüsi või hemolüütilist aneemiat. Hemolüüsi tekkeriski suurendavad faktorid võivad olla nt atsetüülsalitsüülhappe suur annus, palavik või ägedad infektsioonid.

Teave abiainete kohta

Ravim sisaldab 445 mg naatriumi ühes kihisevas tablettis, mis on võrdne 22%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Seda peetakse suureks naatriumisalduseks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Metotreksaat annuses 15 mg nädalas või rohkem

Metotreksaadi hematoloogilise toksilisuse suurenemine (metotreksaadi renaalse kliirensi vähenemine põletikuvastaste ravimite toimetel üldiselt ja metotreksaadi väljatõrjumine seosest plasmavalkudega salitsülaatide poolt) (vt lõik 4.3).

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Metotreksaat annuses alla 15 mg nädalas

Metotreksaadi hematoloogilise toksilisuse suurenemine (metotreksaadi renaalse kliirensi vähenemine põletikuvastaste ravimite toimetel üldiselt ja metotreksaadi väljatõrjumine seosest plasmavalkudega salitsülaatide poolt).

Antikoagulandid, trombolüütikumid või teised trombotsüütide agregatsiooni või hemostaasi inhibiitorid

Suurenenud verejooksuohu.

Teised mittesteroidsed põletikuvastased ained koos salitsülaatidega

Sünergistliku toime tõttu suureneb oht haavandite ja seedetrakti verejooksu tekkeks.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI)

Võimaliku sünergistliku toime tõttu suureneb oht seedetrakti ülaosa verejooksu tekkeks.

Digoksiin

Vähenenud neerude kaudse eritumise tõttu suureneb digoksiini plasmakontsentratsioon.

Diabeedivastased ravimid, nt insuliin, sulfonüüluurea preparaadid

Atsetüülsalitsüülhappe suurte annuste juures hüpopglükeemiline toime suureneb (atsetüülsalitsüülhappe hüpopglükeemilise toime ja sulfonüüluurea väljatõrjumise tõttu seosest plasmavalkudega).

Diureetikumid kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega

Glomerulaarfiltratsiooni vähenemine renaalsete prostaglandiinide vähenenud sünteesi tõttu.

Süsteemsed glükokortikosteroidid, välja arvatud hüdrokortisoon, mida kasutatakse asendusravina Addisoni tõve korral

Salitsülaatide sisalduse vähenemine veres glükokortikoididega ravi ajal ja salitsülaatide üleannustamise oht pärast selle ravi lõppu, salitsülaatide suurenenud eritumise tõttu glükokortikosteroidide toimetel.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega

Glomerulaarfiltratsiooni vähenemine vasodilatorsete prostaglandiinide pärssimise tõttu. Lisaks antihüpertensiivse toime vähenemine.

Valproehape

Valproehappe suurenenud toksilisus väljatõrjumise tõttu seosest plasmavalkudega.

Alkohol

Atsetüülsalitsüülhappe ja alkoholi aditiivse toime tõttu suureneb seedetrakti limaskestast kahjustus ja pikeneb veritsusaeg.

Urikosuurilised ained, nagu bensbromaroon, probenetsiid

Urikosuurilise toime vähenemine (konkureeriv kusihappe tubulaarne eliminatsioon).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib avaldada kahjulikku toimet raseduse ja/või embrüo/loote arengule. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamisel raseduse varajases staadiumis suureneb risk nurisünnituse ja väärarengute tekkeks. Arvatakse, et risk kasvab annuse suurenemise ja ravi kestuse pikenemisega. Olemasolevad andmed ei näita otsest seost atsetüülsalitsüülhappe manustamise ja suurenenud nurisünnituse riski vahel. Olemasolevad epidemioloogilised andmed atsetüülsalitsüülhappe väärarenguid põhjustava toime kohta on ebapiisavad, kuid siiski ei saa välistada suurenenud riski gastroskiisi tekkeks. Prospektiivses uuringus raseduse varajases staadiumis (1. - 4. kuul) kasutamise kohta, milles osales ligikaudu 14 800 ema lapse paari, ei ilmnunud seoseid atsetüülsalitsüülhappe kasutamise ja väärarengute esinemissageduse suurenemise vahel. Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Raseduse 1. ja 2. trimester

Atsetüülsalitsüülhapet sisaldavaid ravimeid ei tohi kasutada raseduse esimese ja teise trimestri ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui atsetüülsalitsüülhapet sisaldavaid ravimeid kasutavad naised, kes soovivad rasestuda või kellel on raseduse esimene või teine trimester, peaks kasutatav ravimi annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse 3. trimester

Kõigi prostaglandiini sünteesi inhibiitorite toimel võivad raseduse kolmandal trimestril avalduda lootel:

- kardiopulmonaalne toksilisus (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerude düsfunktsioon, mis võib areneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdrarnioni kujunemisega.

Prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad põhjustada raseduse lõpus emal ja lapsel:

- veritsusaja pikenemist hüübimisvastase toime tõttu, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste korral;
 - emakakontraktsioonide pärssumist, mille tulemusel võib sünnitus hilineda või pikale venida.
- Seega on atsetüülsalitsüülhappe raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Salitsülaadid ja selle metaboliidid erituvad väikestes kogustes rinnapiima.

Kuna ravimi juhukasutamisel ei ole seni täheldatud ebasoodsat mõju imikule, ei ole tavaliselt vaja rinnaga toitmist katkestada. Ent ravimi regulaarsel või suurte annuste kasutamisel tuleb rinnaga toitmine varakult katkestada.

Fertiilsus

Avaldatud andmeid inimestel läbi viidud uuringute kohta on piiratult, need ei näita atsetüülsalitsüülhappe kahjulikku toimet fertiilsusele. Samuti puuduvad vastavad tõendid loomuringutest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alka-Seltzer ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ülemise ja alumise seedetrakti häired nagu düspepsia tavapärased sümptomid, seedetrakti ärritusnähud ja kõhuvalu, harva seedetrakti põletik ning seedetrakti haavand, mis võib väga harva põhjustada seedetrakti haavandi verejooksu ja perforatsiooni koos vastavate laboratoorsete näitajate ja kliiniliste sümptomitega. Diafragmataolised soolestriktuurid (eriti just pikaajalisel kasutamisel), esinemissagedus teadmata.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriva toime tõttu võib atsetüülsalitsüülhapet seostada verejooksuohu suurenemisega. Täheldatud on selliseid verejookse nagu protseduuriga seotud hemorraagia, hematoomid, ninaverejooks, urogenitaaltrakti verejooksud ja igemete veritsus. Teatatud on ka harva ja väga harva esinenud tõsistest verejooksudest nagu seedetrakti hemorraagia, aju hemorraagia (eriti kontrollimata hüpertensiooniga ja/või samaaegselt vere hüübimist pärssivaid aineid tarvitanud patsientidel), mis võivad üksikjuhtudel olla ka eluohtlikud.

Hemorraagia võib põhjustada (nt varjatud mikroverejooksu tõttu) hemorraagilist aneemiat või rauavaegusaneemiat koos vastavate laboratoorsete näitajatega ja kliiniliste sümptomitega nagu jõuetus, kahvatus, hüperfusioon.

Ilmneda võivad ülitundlikkusreaktsioonid koos vastavate laboratoorsete näitajate ja kliiniliste sümptomitega, sh aspiriinastma, kerged kuni keskmise raskusega nahka, hingamisteid, seedetrakti ja südameveresoonekonda mõjutavad reaktsioonid, mille sümptomiteks võivad olla lööve, nõgestõbi, turse, sügelus, riniit, ninakinnisus, kardiorespiratoorne distress ning väga harvadel juhtudel rasked reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk.

Väga harva on teatatud mööduvast maksakahjustusest koos maksa transaminaaside tõusuga.

On teatatud peeringlusest ja tinnitusest, mis võivad olla üleannustamise sümptomid.

Raske glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsientidel on teatatud hemolüüsi ja hemolüütilise aneemia tekkest.

Teatatud on neerukahjustuse ja ägeda neerupuudulikkuse tekkest.

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Salitsülaatide toksilisus (mürgistuse võib põhjustada annus > 100 mg/kg/ööpäevas manustatuna enam kui 2 ööpäeva jooksul) võib olla põhjustatud ravist tingitud kroonilisest mürgistusest või potentsiaalselt eluohtlikust ägedast mürgistusest (üleannustamise korral), varieerudes juhuslikust manustamisest (laste puhul) kuni raviga kaasneva mürgistuseni.

Krooniline salitsülaatide mürgistus

Krooniline salitsülaatide mürgistus võib olla hiiliv, kuna selle sümptomid on mittespetsiifilised. Kerge krooniline salitsülaatide mürgistus ehk salitsülism tekib tavaliselt ainult pärast suurte annuste korduvat manustamist. Sümptomiteks on peapööritus e *vertigo*, tinnitus, kuulmislangus, higistamine, iiveldus, oksendamine, peavalu ja segasusseisund, mis alluvad annuse vähendamisele. Tinnitus võib esineda plasmakontsentratsioonidel 150...300 mikrogrammi/ml. Tõsisemad kõrvaltoimed tekivad kontsentratsioonidel üle 300 mikrogrammi/ml.

Äge salitsülaatide mürgistus

Ägeda mürgistuse põhitunnuseks on raske happe-aluse tasakaalu häire, mis võib varieeruda olenevalt patsiendi eest ja mürgistuse intensiivsusest. Lastel avaldub see eelkõige metaboolse atsidoosina. Mürgistuse intensiivsust ei saa hinnata ainult plasmakontsentratsiooni alusel. Atsetüülsalitsüülhappe imendumine võib olla viivitatud aeglustunud mao tühjenemise, konkremendi tekke või ravimi enterokatte tõttu. Atsetüülsalitsüülhappe mürgistuse ravi tuleb lähtuda selle ulatusest, staadiumist ja kliinilistest sümptomitest ning üldistest mürgistuse ravi põhimõtetest. Valdavad meetmed on ravimi kiirendatud eritumine ja samuti ka elektrolüütide ning happe-aluse tasakaalu taastamine.

Tulenevalt salitsülaatide mürgistuse keerulisest patofüsioloogilisest mehhanismist võivad mürgistuse sümptomid/uuringute leiud olla järgmised:

Sümptomid	Uuringute leiud	Ravivõtted
KERGE KUNI KESKMINE MÜRGISTUS		Maoloputus, korduv aktiveeritud söe manustamine, forsseeritud leeliseline diurees
Tahhüpnöe, hüperventilatsioon, respiratoorne alkaloos	Alkaleemia, alkaluuria	Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Diaforees		
Iiveldus, oksendamine		
KESKMISE RASKUSEGA KUNI RASKE MÜRGISTUS		Maoloputus, korduv aktiveeritud söe manustamine, forsseeritud leeliseline diurees, raskematel juhtudel hemodialüüs
Respiratoorne alkaloos kompensatoorse metaboolse atsidoosiga	Atsideemia, atsiduuria	Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Hüperpüreksia		Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Respiratoorsed häired: alates hüperventilatsioonist ja mittekardiogeensest kopsutursest kuni hingamiseisikuse ja lämbumiseni		
Kardiovaskulaarsed häired: alates südamerütmihäiretest ja hüpotensioonist kuni südameseiskumiseni	Nt vererõhu ja EKG muutused	
Vedeliku ja elektrolüütide kaotus: alates dehüdratsioonist ja oliguuriast kuni neerupuudulikkuseni	Nt hüpokaleemia, hüpernatreemia, hüponatreemia, neerufunktsiooni muutused	Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Glükoosi ainevahetuse häired, ketoos	Hüperglükeemia, hüpopglükeemia (eriti lastel), ketoonide taseme tõus	
Tinnitus, kuulmislangus		
Seedetrakti häired: seedetrakti verejooks		
Hematoloogilised häired: alates trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimisest kuni koagulopaatiani	Nt protrombiiniaja pikenemine, hüpoprotrombineemia	
Närvisüsteemi häired: toksiline entsefalopaatia ja KNS depressioon, mis võib avalduda alates letargiast ja segasusseisundist kuni kooma ja krampideni		

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised analgeetikumid ja antipüreetikumid, salitsüülhape ja selle derivaadid. ATC-kood: N02BA01

Atsetüülsalitsüülhape kuulub happeliste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite gruppi, millel on valuvaigistav, palavikku alandav ja põletikuvastane toime. Toimemehhanism põhineb prostaglandiinide sünteesis osalevate tsüklooksügenaaside pöördumatul inhibeerimisel.

Atsetüülsalitsüülhapet kasutatakse suukaudselt annuses 0,3...1,0 g valu vaigistamiseks ja kergemate palavikuga kulgevate seisundite, nagu külmetuse või gripi korral palaviku alandamiseks ning liiges- ja lihasvalu leevendamiseks.

Seda kasutatakse ka ägedate ja krooniliste põletikuliste haiguste, nagu reumatoidartriit, osteoartriit ja anküloseeriv spondüliit korral.

Atsetüülsalitsüülhape inhibeerib ka trombotsüütide agregatsiooni, blokeerides tromboksaan A₂ sünteesi trombotsüütides. Seetõttu kasutatakse seda mitmesugustel vaskulaarsete haiguste näidustustel annustes 75...300 mg päevas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub atsetüülsalitsüülhape seedetraktist kiiresti ja täielikult. Imendumise ajal ja järgselt muudetakse atsetüülsalitsüülhape aktiivseks põhimetaboliidiks - salitsüülhappeks. Sõltuvalt ravimvormist saabub atsetüülsalitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas üldjuhul 18...30 minuti ja salitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon 0,72...2 tunni jooksul.

Jaotumine

Nii atsetüülsalitsüülhape kui salitsüülhape seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega ja jaotuvad kiiresti kõikidesse kehaosadesse. Salitsüülhape eritub rinnapiima ja läbib platsentaarbarjääri.

Biotransformatsioon

Atsetüülsalitsüülhape muudetakse selle peamiseks metaboliidiks salitsüülhappeks. Atsetüülrühma hüdrolüüsi teel eraldumine saab alguse juba soole limaskestast läbimisel, kuid peamiselt toimub see protsess maksas. Salitsüülhappe metaboliidid on salitsüülhape, salitsüülfenoolglükuronid, salitsüülatsüülglükuronid, gentiishape ja gentiisuurhape.

Eritumine

Salitsüülhappe eliminatsiooni kineetika on annusest sõltuv, kuna selle metabolism sõltub maksaensüümide aktiivsusest. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on väikeste annuste korral 2...3 tundi ning suurte annuste puhul ligikaudu kuni 15 tundi. Salitsüülhape ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Atsetüülsalitsüülhappe prekliiniline ohutusprofiil on hästi dokumenteeritud.

Loomkatsetes põhjustasid suurtes annustes manustatud salitsüülhapped neerukahjustust, kuid ei põhjustanud muid orgaanilisi kahjustusi. Atsetüülsalitsüülhappe mutageenset ja kartsinogeenset toimet on *in vitro* ja *in vivo* katsetes laialdaselt uuritud, kuid asjakohased tõendid selliste toimete kohta puuduvad.

Erinevat liiki loomadel läbi viidud katsetes on ilmnenud salitsülaatide teratogeenne toime. Salitsülaatide kasutamise järgselt prenataalsel perioodil on kirjeldatud pesastumishäireid, embrüo- ja fetotoksilist toimet ning järglaste õppimisvõime langust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhape, naatriumvesinikkarbonaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 tabletti paber/PE/alumiinium/Surlyn kotikestes.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Bayer
Sporto 18
LT-09238 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

065194

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020