

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ferrum Lek, 50 mg/ ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull (2 ml süstelahust) sisaldab toimeainena 100 mg rauda raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleksina.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Pruuni värvusega, opaakne süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ferrum Leki kasutatakse rauavaegusaneemia raviks, kui suukaudne ravi ei sobi ja/või on ebaefektiivne.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ferrum Leki süstelahust tohib manustada ainult intramuskulaarselt. Preparaati ei tohi manustada intravenoosse infusiooni ega süstetena.

Jälgige patsiente hoolikalt Ferrum Leki manustamise ajal ja järel ülitundlikkusreaktsioonide tunnuste ja sümptomite suhtes.

Ferrum Leki tohib manustada ainult anafülaktiliste reaktsioonide hindamises ja käsitlemises väljaõppe saanud personali olemasolul ning tingimustes, kus on tagatud kõik võimalused täielikuks reanimatsiooniks. Pärast iga Ferrum Leki süstet tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul kõrvaltoimete suhtes jälgida (vt lõik 4.4).

Annuse kalkuleerimine

a) Asendatava rauakoguse kalkuleerimine rauavaegusaneemia korral

Ferrum Leki annus tuleb määrata individuaalselt arvestades kogu raua defitsiiti, mis on arvutatud järgmise valemi alusel:

Asendatav raua kogus [mg] =
kehakaal [kg] x (vajalik hemoglobiin [g/l] - tegelik hemoglobiin [g/l]) x 0,24 + depooraud [mg]

Kehakaal kuni 35 kg: vajalik hemoglobiini kontsentratsioon = 130 g/L ja depooraud = 15 mg/kg kehakaalu kohta.

Kehakaal üle 35 kg: vajalik hemoglobiini kontsentratsioon = 150 g/L ja depooraud = 500 mg.

Faktor 0,24 = 0.0034 □ 0.07 □ 1000

(Raua sisaldus hemoglobiinis = 0,34%; vere koguhulk = 7% kehamassist; faktor 1000 = on vajalik üleminekuks g-delt mg-dele).

Näide:

Patsient kehakaaluga 70 kg:

Hemoglobiini tegelik kontsentratsioon: 80 g/L

Asendatav raud hemoglobiini sünteesiks: 70 x (150 □ 80) x 0,24 = 1200 mg Fe

Depooraus: 500 mg Fe

Kogu raua defitsiit = 1700 mg Fe

Manustatavate Ferrum Leki ampullide arv = $\frac{\text{Kogu raua defitsiit [mg]}}{100 \text{ mg}}$

Kui Ferrum Leki ampullide arv, mis tuleks manustada, on suurem kui maksimaalne ööpäevane annus, tuleb ampullide arv jagada mitmele manustamiskorrale. Kui 1...2 nädalase Ferrum Leki ravi käigus hematoloogilised näitajad ei parane, tuleb esialgset diagnoosi kontrollida.

Tabelis on toodud Ferrum Leki ampullide arv, mida peaks patsiendile manustama, vastavalt tegelikule hemoglobiini väärtusele ja kehakaalule:

Kehakaal (kg)	Manustatavate Ferrum Leki ampullide arv:			
	Hgb 60 g/l	Hgb 75 g/l	Hgb 90 g/l	Hgb 105 g/l
5	1,5	1,5	1,5	1,0
10	3,0	3,0	2,5	2,0
15	5,0	4,5	3,5	3,0
20	6,5	5,5	5,0	4,0
25	8,0	7,0	6,0	5,5
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10,0	9,0
40	13,5	12,0	11,0	9,5
45	15,0	13,0	11,5	10,0
50	16,0	14,0	12,0	10,5
55	17,0	15,0	13,0	11,0
60	18,0	16,0	13,5	11,5
65	19,0	16,5	14,5	12,0
70	20,0	17,5	15,0	12,5
75	21,0	18,5	16,0	13,0
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17,0	14,0
90	24,5	21,5	18,0	14,5

b) Asendatava rauakoguse kalkuleerimine verekaotuse korral

Rauadefitsiidi kompenseerimiseks vajalik Ferrum Leki ampullide arv arvutatakse välja alljärgneva valemi alusel:

• **kui kaotatud vere kogus on teada:**

200 mg raua manustamine i.m. (2 ampulli Ferrum Leki) põhjustab hemoglobiini hulga suurenemise, mis on ekvivalentne 1 vereühikuga (400 ml verd sisaldab hemoglobiini 150 g/l).

Asendatav raud (mg) = kaotatud vereühikute arv x 200 või

vajalike Ferrum Leki i.m. ampullide arv = kaotatud vereühikute arv x 2.

• **kui alanenud hemoglobiini väärtus on teada:**

kasutada eelnevat valemit arvestades, et depooraus ei pea taastama.

Asendatav raud (mg) = kehakaal [kg] x (vajalik hemoglobiin [g/l] - tegelik hemoglobiin [g/l]) x 0,24

Patsient kehakaaluga 60 kg, hemoglobiini defitsiidiga 10 g/l tuleb asendada 150 mg rauda, s.t vajalik on 1,5 ampulli Ferrum Leki.

Tavapärased Ferrum Leki annused

Ferrum Leki süstelahust tohib manustada ainult intramuskulaarselt (mitte kunagi intravenoosselt). Seda süstitakse ülepäeviti sügavale lihasesse, vahelduvalt vasakusse ja paremasse tuharasse.

Täiskasvanud

1...2 Ferrum Leki ampulli (100...200 mg rauda) ööpäevas sõltuvalt hemoglobiinisaldusest.

Eripopulatsioonid

Lapsed

0,06 ml Ferrum Leki intramuskulaarselt 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas (3 mg rauda/ kg/ ööpäevas).

Eakad

Vt täiskasvanud.

Maksimaalsed talutavad Ferrum Leki annused ööpäevas

Täiskasvanud

4 ml (2 ampulli) Ferrum Leki.

Lapsed

0,14 ml (7 mg rauda/kg) Ferrum Leki intramuskulaarselt 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Manustamisviis

Väga oluline on manustada lihasesisest süstet hoolikalt ja sobival viisil vältimaks valu ja naha määrdumist.

Ferrum Leki lihasesisene süste tehakse tuhara ülemisse lateraalsesse neljandikku. Täiskasvanutel kasutatakse minimaalselt 5 cm pikkust nõela, ülekaalulistel patsientidel kasutatakse minimaalselt 8...10 cm pikkust nõela ja lastel kasutatakse 3,2 cm pikkust nõela. Enne süstimist tuleb nahk puhastada ja nahaalust kudet tõmmata 2 cm võrra allapoole, et vältida hilisemat manustatud preparaadi leket. Pärast süstimist vabastatakse alla tõmmatud kude ning surutakse süstekohale umbes 1 minuti jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ferrum Lek on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- anamneesis ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- teadaolev tõsine ülitundlikkus teiste parenteraalsete rauapreparaatide suhtes.
- aneemia, mis ei ole põhjustatud raua defitsiidist (k.a hemolüütiline aneemia);
- raualiig või raua kasutamisega seotud häired (hemokromatoos, hemosideroos);
- raseduse esimese trimestri ajal.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Parenteraalselt manustatud rauapreparaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, kaasa arvatud raskeid ja potentsiaalselt surmaga lõppevaid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka pärast varasemaid tüsistusteta kulgenud rauakomplekside manustamisi. Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, mis on progresseerunud Kounise sündroomiks (äge allergiline koronaarteri spasm, mis võib põhjustada müokardiinfarkti, vt lõik 4.8).

Seetõttu peab olema kättesaadav allergiavastase ravi võimalus koos kardiopulmonaalse elustamise varustuse ja protseduuridega.

Risk on suurem teadaolevate allergiatega, sh ravimiallergiatega patsientidel, k.a patsiendid, kellel on anamneesis raske astma, ekseem või muu atoopiline allergia.

Ülitundlikkuse risk rauakomplekside parenteraalsel manustamisel on suurenenud ka immuun- või põletikuliste haigustega (nt süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit), raua vähese sidumisvõimega ja/või folaatide puudusega, samuti Crohni tõve ja raske kroonilise polüartriidiga patsientidel.

Ferrum Leki tohib manustada ainult anafülaktiliste reaktsioonide hindamises ja käsitlemises väljaõppe saanud personali olemasolul ning tingimustes, kus on tagatud kõik võimalused täielikuks reanimatsiooniks. Pärast iga Ferrum Leki süstet tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul kõrvaltoimete suhtes jälgida. Kui manustamise ajal tekivad ülitundlikkusreaktsioonid või talumatuse tunnused, tuleb ravi kohe lõpetada. Käepärast peavad olema vahendid kardiopulmonaalseks elustamiseks ja varustus ägeda anafülaktilise/anafülaktoidse reaktsiooni kupeerimiseks, sh adrenaliini süstelahus vahekorras 1 : 1000. Vajaduse korral tuleb lisaraviks kasutada antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb raua manustamise ajal hoolikalt jälgida.

Tuleb vältida ravimi paravenoosset leket, sest rauddekstraani lekkimine süstekohta võib põhjustada valu, põletikku ja naha pruunikaks värvumist (vt lõik 4.8).

Liiga kiire intravenoosse süstimise korral võivad tekkida hüpotensiivsed episoodid.

Raua ja süsivesikute komplekside intramuskulaarselt ja subkutaanselt väga suurtes annustes manustamine loomkatsetes põhjustas sarkoomi rottidel, hiirtel, küülikutel ning võimalik, et ka hamstritel, kuid mitte merisigadel. Kogunenud teave ja sõltumatu hinnang viitavad minimaalsele sarkoomi tekkeriskile inimesel.

Lapsed

Väheste kasutamiskogemuste tõttu ei tohi Ferrum Leki süstelahust kasutada alla 4 kuu vanustel lastel.

Ferrum Lek sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ampullis süstelahuses, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nagu kõigi parentaalselt manustatavate rauapreparaatide puhul, ei tohi ka Ferrum Leki manustada samal ajal suukaudsete rauapreparaatidega, sest suukaudselt manustatud raua imendumine võib väheneda. Ravi suukaudsete rauapreparaatidega võib alustada mitte varem kui 5 päeva pärast viimast Ferrum Leki süstimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatel ei ole adekvaatseid ja hästikontrollitud uuringuid rauddekstraaniga läbi viidud. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Seetõttu on raseduse ajal enne ravimi kasutamist vaja hoolikalt hinnata kasulikkust ja riske ning rauddekstraani tohib raseduse ajal kasutada üksnes siis, kui see on selgelt vajalik (vt lõik 4.4).

Paljudel juhtudel saab raseduse esimesel trimestril esinevat rauapuudusaneemiat ravida suukaudsete rauapreparaatidega. Rauddekstraani tohib kasutada üksnes raseduse teisel ja kolmandal trimestril, kui ravist saadav kasu kaalub eeldatavalt üles võimalikud riskid emale ja lootele.

Parentraalsete rauapreparaatide manustamisel võib tekkida loote bradükardia. See on tavaliselt mööduv ja ema ülitundlikkusreaktsiooni tagajärg. Parenteraalsete rauapreparaatide intravenoosel manustamisel rasedatele tuleb loodet hoolikalt jälgida.

Imetamine

Prekliinilised andmed ei viita otsestele või kaudsetele kahjulikele mõjudele imiku tervisele. Imetavatel rottidel, kellele manustati ⁵⁹Fe-märgistatud raudsahharoosi, täheldati vähesel määral raua eritumist piima ja raua ülekandumist järglastele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toimete kindlakstegemiseks autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed võivad tekkida ligikaudu 5% patsientidest. Kõrvaltoimed on enamasti annusest sõltuvad. Anafülaktoidseid reaktsioone, nagu urtikaaria, lööbed, nahasügelus, iiveldus ja värisemine esineb aeg-ajalt. Anafülaktoidse reaktsioonide tekkimisel tuleb manustamine kohe katkestada.

Ägedaid raskeid anafülaktoidseid reaktsioone esineb väga harva. Need ilmnevad tavaliselt esimeste minutite vältel pärast manustamise algust ja tavaliselt on kirjeldatud järsku tekkinud respiratoorset distressi ja/või kardiovaskulaarset kollapsit; teatatud on ka surmajuhitudest.

On kirjeldatud ka hiliseid reaktsioone, mis võivad olla rasked. Hilisteks reaktsioonideks võivad olla liigese- ja lihaskvalu ning samuti võib esineda palavikku ja need võivad tekkida mitu tundi kuni neli päeva pärast manustamist. Need sümptomid kestavad tavaliselt kaks kuni neli päeva ja kaovad iseenesest või nõrgatoimeliste analgeetikumide kasutamisel.

Reumatoidartriidi korral võib ägeneda liigesevalu. Lokaalseteks reaktsioonideks võivad olla hellus ja põletik süstekohas või selle lähedal, samuti valu ning põletik veenis, kuhu ravimit manustati.

Intramuskulaarse manustamise järel on lokaalsete reaktsioonidena täheldatud naha värvuse muutust, verejooksu, steriilsete abstsesside teket, koenekroosi või naha atroofiat ja valu.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt:

<i>Väga sage</i>	($\geq 1/10$)
<i>Sage</i>	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
<i>Aeg-ajalt</i>	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
<i>Harv</i>	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
<i>Väga harv</i>	($< 1/10\ 000$)
<i>Teadmata</i>	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: hemolüüs, lümfadenopaatia

Teadmata: leukotsütoos

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktoidseid reaktsioone, sh hingeldus, nõgeslööve, lööbed, sügelus, iiveldus ja külmavärinad

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: nägemise hägustumine, tuimus

Harv: krambid, peeringlus, rahutus, treemor

Väga harv: peavalu, paresteesia

Teadmata: maitsetundlikkuse häired (eelkõige metallimaitse)

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga harv: mööduv kurtus

Südame häired

Harv: arütmia, tahhükardia, rindkerevalu ja survetunne rinnus (rütmihäired)

Väga harv: loote bradükardia, palpitatsioonid

Teadmata: Kounise sündroom

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: kuumahood

Harv: hüpotensioon, kollaps

Väga harv: hüpertensioon

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu

Harv: kõhulahtisus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, bronhospasm

Teadmata: hingamisseiskus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: sügelus, nõgeslööve, lööbed, eksanteem, erüteem

Harv: angioödem, higistamine, valu ja naha pruunikaks muutumine süstekohas

Teadmata: purpur

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihaskrambid

Harv: lihasvalu

Teadmata: liigesevalu, artriit, alaseljavalu

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: uriini värvuse muutus (kromatuuria)

Psühhiaatrilised häired

Harv: vaimse seisundi muutus

Teadmata: segasus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: kuumatunne

Harv: anafülaktoidsed reaktsioonid (sealhulgas harvadel juhtudel liigesevalu), astenia, üldine halb enesetunne

Teadmata: palavik, gripilaadne haigus, mis võib avalduda paari tunni kuni mitme päeva möödudes peale ravimi kasutamist, külmavärinad.

Uuringud

Alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine, seerumi ferritiinisalduse suurenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine.

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

Üleannustamine võib põhjustada raua liiga, mis võib väljenduda hemosideroosina. Üleannustamise korral võib kasutada toetavaid meetmeid nagu nt raua siduvad preparaadid.

Pikaajalisel suurte rauaannuste tarvitamise juhtudel võib üleliigne raud kuhjuda maksa ja soodustada seal põletikulisi protsesse, mis võivad üle minna fibroosiks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aneemiavastased preparaadid, rauapreparaadid, parenteraalsed raua preparaadid, raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleks, ATC-kood: B03AC06

Ferrum Leki intramuskulaarse süstimise järgselt osa raud(III)hüdrosiidist liidetakse ferritiini koostisesse, mida toodetakse maksarakkude mitokondrites. Ferritiin koosneb proteiinest kattedest – apoferritiinist, mille sees esineb raud raudoksiidina fosfaatkompleksi koostises.

Vereplasmas transformeeritakse raud transferrini koostisesse. See on beeta-globuliin, mida sünteesitakse maksas. Iga transferrini molekul seob kaks raua aatomit. Transferriniga seondunud raud viiakse laiali organismi rakkudesse, kus seda kasutatakse hemoglobiini, müoglobiini ja teatud ensüümide tootmiseks. Kaudselt osaleb transferrin ka organismi kaitsemehhanismides infektsioonide vastu.

Raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleksi parenteraalse manustamise järgselt suureneb hemoglobiini kontsentratsioon kiiremini kui raud(II)-soolade suukaudse manustamise järgselt, kuigi raua kasutamise kineetika ei sõltu manustamisviisist.

Raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleks on küllalt suur, vältimaks eritumist neerude kaudu. Selline kompleks on stabiilne ning füsioloogilistes tingimustes sellest ionset rauda ei vabane. Raud kuulub polünukleaarsesse kompleksi ning on seotud sarnasel viisil nagu ta on seotud füsioloogiliselt ferritiini koostisesse.

Eksperimentaalsed uurimused on näidanud, et Ferrum Leki manustamisel toimuvad organismis sarnased muutused nagu raua suukaudsel manustamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intramuskulaarset manustamist imendub enamik raua-dekstraanikompleksist lümfaatilisse süsteemi ja jõuab verre umbes kolme päevaga. Biosaadavuse andmed puuduvad, aga on teada, et suurem osa intramuskulaarselt manustatud raud(III)oksiidist koos dekstraaniga püsib lihaskoes pika aja vältel. Poolväärtusaeg on 3–4 päeva.

Jaotumine ja biotransformatsioon

Makromolekulaarne rauakompleks haaratakse RES-i süsteemi ning lagundatakse selle algkomponentideks rauaks ja polüisomaltoosiks. Raud seondub seejärel ferritiini ja hemosideriiniga ning vähemal määral transferriniga. Seda rauda kasutatakse seejärel luuüdis hemoglobiini sünteesiks või erütropoesiks. Polüisomaltoos metaboliseeritakse või eritatakse.

Eritumine

Uriinis või väljaheites kindlakstehtav rauakogus on väga väike.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On andmeid, et rauddekstraan toimib tetratoogeenselt ja embrüotoksiliselt hiirtele, rottidele, küülikutele, koertele ja ahvidele, kellele manustati intravenoosselt maksimaalsest inimannusest umbes kolm korda suurem annus.

Hiirtel, rottidel, küülikutel, koertel ja ahvidel ei täheldatud püsivaid kahjulikke mõjusid lootele, kui neile manustati 50 mg rauda/kg või vähem. Ahvide puhul avaldus toksilisus lootele ja emasloomale intravenoosses annuses 90 mg rauda/kg manustatuna 14 päeva jooksul. Sarnast toimet täheldati ka hiirtel ja rottidel, kui neile manustati ühekordne annus 125 mg/kg. Rottide ja koerte loote väärarengut täheldati annuste 250 mg rauda/kg ja suuremate korral. Uuringutes kasutatud loomadel ei esinenud rauavaegust.

Ravimi tungimine läbi platsenta: mitmed loomadel ja rasedatel inimestel teostatud uuringud ei ole andnud ebaselgeid tulemusi selle kohta, kas rauddekstraan tungib platsentast läbi raudtekstraanina. On ilmnenud, et mõni raud jõuab lootenii, kuid selge ei ole veel see vorm, millena raud platsentsat läbi tungib.

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näita ohtu inimestele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH väärtuse korrigeerimiseks), vesinikkloriidhape (pH väärtuse korrigeerimiseks), süstevesi

6.2 Sobimatus

Ferrum Leki süstelahust ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Ferrum Leki ampullide ebaõigel säilitamisel võib süstelahuses tekkida sade.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust klaasist ampullid, hüdrolüütiline klaas tüüp I.

Süstelahus intramuskulaarseks manustamiseks, 2 ml ampullis, 5 tk või 50 tk karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb ampulle visuaalselt kontrollida sademe ja homogeensuse osas; ampullid peavad olema vigastamata. Kasutada tohib ainult ilma sademeta ampulle, mis sisaldavad homogeenset lahust.

Kui Ferrum Leki ampull on avatud, siis tuleb see manustada koheselt.

Ferrum Leki intramuskulaarselt manustatavaid ampulle ei tohi segada teiste ravimitega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

290499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2020