

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pulmozyme, 2500 ühikut/2,5 ml nebuliseeritav lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull 2,5 ml lahusega sisaldab 2500 ühikut (2,5 mg) alfadornaasi (fosforüleeritud glükosüleeritud rekombinantne inimproteiin deoksüribonukleas I).

Kontsentratsioon 1000 ühikut/ml (1 mg/ml, 1 Genentech ühik/ml=1mikrogrammi/ml)

INN. *Dornase alfa*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nebuliseeritav lahus.

Selge värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kopsufunktsiooni parandamine tsüstilise fibroosiga patsientidel, kelle forsseeritud vitaalkapatsiteet on vähemalt 40% normaalsest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustada inhalatsiooni teel 2,5 mg alfadornaasi üks kord päevas. Inhaleeritakse lahjendamata kujul ühe ampulli sisu (2,5 ml lahust). Kasutada soovitatud juganebulisaatorit/ kompressoraparaati (vt lõik 6.6).

Mõnedel üle 21-aastastel patsientidel võib osutada efektiivseks manustamine 2 korda päevas.

Enamuse patsientide puhul saavutatakse parim toime, kui kasutada Pulmozyme'i regulaarselt iga päev. Uuring perioodilise ravi kohta Pulmozyme'iga on näidanud saavutatud kopsufunktsiooni paranemise kiiret tagasiminekut ravi katkestamisel. Seepärast tuleb patsiente instrueerida manustama ravimit iga päev.

Muu ravi, sh tavaline füsioteraapia peab Pulmozyme-ravi ajal jätkuma.

Respiratoorsete infektsioonide ägenedes võib Pulmozyme-ravi ohutult jätkata.

Normiga võrreldes üle 40% väiksema forsseeritud vitaalkapatsiteediga (FVC) patsientidel on Pulmozyme'i tõhusus ja ohutus praeguseks tuvastamata.

Lapsed

Pulmozyme kasutamiskogemus alla 5-aastastel lastel on piiratud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pulmozyme'i võib edukalt ja ohutult kasutada teiste tsüstilise fibroosi standardravimitega nagu antibiootikumid, bronhodilataatorid, pankrease ensüümpreparaadid, vitamiinid, inhaleeritavad ja süsteemselt manustatavad kortikosteroidid ja analgeetikumid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfadornaasi ohutus rasedatel on tuvastamata. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele või embrüo/loote arengule (vt lõik 5.3). Raseduse ajal tuleb alfadornaasi kasutada ettevaatusega.

Imetamine

Manustatuna soovitatavates annustes, on alfadornaas süsteemne imendumine inimesel minimaalne; seetõttu ei ole oodata alfadornaasi mõõdetavat kontsentratsiooni rinnapiimas. Sellele vaatamata tuleb alfadornaasi imetavatele naistele manustada ettevaatusega (vt lõigud 5.2 ja 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele pole kirjeldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Andmed kõrvaltoimete kohta on kogutud kliinilistest uuringutest, kus Pulmozyme'i kasutati soovitatud annuste vahemikus.

Pulmozyme'iga seotud kõrvaltoimeid esineb harva (< 1/1000). Enamikel juhtudest on kõrvaltoimed kerged ja mööduvad ning Pulmozyme'i annuseid ei ole vaja muuta.

Silma kahjustused:

Konjunktiviit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Häälekähedus, hingeldus, farüingiit, larüingiit, nohu (kõik mittenakkuslikud).

Uuringud:

Kopsufunktsiooni langus.

Seedetrakti häired:

Düspepsia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Nahalööve, nõgestõbi.

Üldised häired:

Rindkerevalu (pleuriitiline/mittekardiaalne), palavik.

Pulmozyme'iga läbiviidud uuringu suures osakaalus lõpetanud patsientide andmete põhjal on tsüstilisele fibroosile tavaliste kõrvanähtude ilmnemisel ravi jätkamine üldiselt ohutu.

Kliinilistes uuringutes tekkis vähestel patsientidel selliseid kõrvaltoimeid, mille tõttu nad olid sunnitud ravi alfadornaasiga püsivalt katkestama. Ravi katkestamise sagedus oli alfadornaasi ja platseebo manustamisel sarnane (vastavalt 3% ja 2%).

Sarnaselt teistele aerosoolidele võib ka alfadornaasiga ravi alustamisel kopsufunktsioon halveneda ja röga eritumine suurenda.

Alfadornaasiga ravitud patsientidest vähem kui 5%-l tekkisid alfadornaasi vastased antikehad, kusjuures ühelgi haigel ei tekkinud IgE tüüpi antikehi. Isegi pärast antikehade teket jätkus kopsufunktsiooni paranemine.

Pulmozyme'i ohutust ravimi üks kord päevas inhaleerimisel kahe nädala vältel võrreldi 65 patsiendil vanuses 3 kuud kuni <5 aastat ning 33 patsiendil vanuses 5...10 aastat (vt lõik 5.2). Patsientide arv, kes kirjeldasid köha kui kõrvaltoimet, oli suurem nooremas vanuserühmas vanemate lastega võrreldes (29/65, 45% võrreldes 10/33, 30%), nagu ka keskmise raskusega kuni rasket köha kirjeldanud patsientide arv (24/65, 37% võrreldes 6/33, 18%). Muud kõrvaltoimed olid kerge kuni keskmise raskusega. Nohu kirjeldanud patsientide arv oli samuti suurem nooremas vanuserühmas (23/65, 35% võrreldes 9/33, 27%), nagu ka lööbe esinemissagedus (4/65, 6% võrreldes 0/33). Kõrvaltoimete iseloom oli sarnane Pulmozyme'i suuremates uuringutes kirjeldatuga.

Turuletulekujärgsed andmed

Turuletulekujärgselt saadud spontaansed teated ja vaatlusuuringutes prospektiivselt kogutud ohutusandmed kinnitavad kliinilistes uuringutes kirjeldatud ohutusprofiili.

4.9 Üleannustamine

Pulmozyme'i üleannustamise mõju ei ole kindlaks tehtud.

Kliinilistes uuringutes on tsüstilise fibroosi haiged on inhaleerinud kuni 20 mg Pulmozyme'i kaks korda päevas (16 korda suurem soovitatavast ööpäevasest annusest) kuni 6 päeva vältel ning 10 mg kaks korda päevas (8 korda suurem soovitatavast ööpäevasest annusest) periooditi (2 ravinädalat/2 ravivaba nädalat) 168 päeva jooksul. Kuus täiskasvanud mittetsüstilise fibroosiga patsienti said alfadornaasi ühekordses intravenoosses annuses 125 mikrogrammi/kg, millele 7 päeva hiljem järgnes 125 mikrogrammi/kg subkutaanne manustamine kahe järjestikuse 5-päevase perioodi vältel, ilma et oleks leitud neutraliseerivaid antikehi alfadornaasi vastu või seerumi antikehade muutust kahekeermelise DNA vastu. Kõik nimetatud annused olid hästi talutavad.

Pulmozyme'i süsteemset toksilisust ei ole täheldatud ja seda ei ole oodata alfadornaasi halva imendumise ja lühikese seerumi poolväärtusaja tõttu. Üleannustamise süsteemne ravi ei ole seetõttu suure tõenäosusega vajalik (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: alfadornaas
ATC-kood: R05CB13

Toimemehhanism

Rekombinantne inimese alfadornaas on naturaalse ekstratsellulaarset DNAd lõhustava inimensüümi insengeneetiline versioon.

Viskoosse mädase eritise peetumine hingamisteedes põhjustab kopsufunktsiooni langust ja infektsioonide ägenemisi. Mädane eritis sisaldab suurel hulgal ekstratsellulaarset DNAd, lagunevatest leukotsüütidest vabanevat viskoosset polüaniooni, mis kuhjub vastusreaktsioonina infektsioonidele.

Alfadornaas hüdrolüüsib *in vitro* rögas sisalduva DNA ja vähendab oluliselt röga viskoossust tsüstilise fibroosi korral.

Kliinilised/efektiivsuse uuringud

Pulmozyme'i on hinnatud erinevas vanuses ja erineva raskusega kopsuhaigusega tsüstilise fibroosiga patsientidel. Enamus uuringuid olid topeltpimedad ja platseebokontrollitud ning kõik patsiendid said samaaegset ravi vastavalt arsti soovitudele.

Üle 5-aastased patsiendid, kellel on normiga võrreldes üle 40% väiksem forsseeritud vitaalkapatsiteet
Pulmozyme 2,5 mg üks või kaks korda päevas, manustatuna Hudson T Up-draft II nebulisaatori/Pulmo-Aide kompressoriga, vähendas esimese respiratoorse ägenemise (parenteraalseid antibiootikume vajav infektsioon) esinemissagedust ja viis keskmise FEV₁ paranemiseni võrreldes platseeboga, hoolimata vanusest või FVC algväärtusest.

Pulmozyme vähendas respiratoorse ägenemise suhtelist riski 27% ja 29% vastavalt üks ja kaks korda ööpäevas manustamisel (vt tabel 1). Andmete alamanalüüs näitab, et Pulmozyme'i toime respiratoorsetele ägenemistele vanematel patsientidel (>21-aastased) võib olla väiksem kui noorematel patsientidel ning vanematel patsientidel võib olla vaja ravimit manustada kaks korda ööpäevas. Kaks korda päevas manustamisest võivad kasu saada ka patsiendid, kellel on FVC algväärtus >85% (vt tabel 1). Pulmozyme'iga ravitud patsientidel täheldatud respiratoorsete ägenemiste vähenenud risk püsis kogu 6-kuulise uuringuperioodi vältel ning ei olnud korrelatsioonis FEV₁ paranemisega ravi esimesel kahel nädalal.

Tabel 1 Esimese parenteraalseid antibiootikume vajanud hingamisteede infektsiooni esinemissagedus kontrollitud uuringus

	Platseebo n=325	2,5 mg 1x päevas n=322	2,5 mg 2x päevas n=321
Infektsiooniga patsientide protsent	43%	34%	33%
Suhteline risk (vs platseebo) p-väärtus (vs platseebo)		0,73 0,015	0,71 0,007
Alagrupp vanuse ja FVC algväärtuse järgi	Platseebo (n)	2,5 mg 1x päevas (n)	2,5 mg 2x päevas (n)
Vanus			
5...20 aastat	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 ja enam aastat	44% (124)	48% (123)	39% (137)
FVC algväärtus			
40...85% normist	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% normist	27% (131)	21% (121)	14% (118)

8 päeva jooksul pärast Pulmozyme-ravi alustamist suurenes keskmine FEV₁ vastavalt 7,9% ja 9,0% algväärtusest patsientidel, kes said ravimit üks ja kaks korda päevas. 6-kuulise ravi jooksul täheldatud üldine keskmine FEV₁ suurenes vastavalt 5,8% ja 5,6% algväärtusest ravimi üks ja kaks korda ööpäevas manustamisel. Platseebot saanutel ei täheldatud kopsufunktsiooni märkimisväärset keskmist muutust.

Pulmozyme'i toimel paranes ka elukvaliteet, mida hinnati tsüstilise fibroosiga seotud sümptomite skoori, haiglas viibitud päevade, hingelduse skoori (üks kord päevas), heaolu skoori (üks kord päevas) ja haiguse tõttu kodus viibitud päevade (üks kord päevas) muutuse alusel.

Patsiendid vanuses 6...10 aastat, kellel on FVC üle 85% normist

Pärast 2 aastat kestnud ravi Pulmozyme'iga annuses 2,5 mg üks kord päevas, manustatuna Durable SideStream nebulisaatori/PortaNeb kompressoriga, oli FEV₁ paranemine Pulmozyme'iga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes 3,2±1,2% normist (p=0,006). FEV₁ suurenemist täheldati kuni 48

ravinädalat; 2 aasta möödudes püsis Pulmozyme'iga ravitud patsientidel FEV₁ algtasemel, samal ajal kui kontrollgrupi patsientidel täheldati keskmist vähenemist algväärtusest.

Selles populatsioonis kirjeldati suuremat kasu FEF₂₅₋₇₅ ($7,9 \pm 2,3$, $p=0,008$) osas Pulmozyme'iga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga, samal ajal kui FVC väärtuste erinevus ($0,7 \pm 1,0$, $p=0,51$) ei olnud oluline.

Pulmozyme'iga ravitud patsientidel vähenes respiratoorsete ägenemiste risk 34% ($p=0,048$).

Alamanalüüsis ei ilmnenu korrelatsiooni selle ravivastuse ja FEV₁ muutuse vahel 4 nädala möödudes.

Patsiendid, kellel on FVC alla 40% normist

Platseebokontrollitud topeltpimeuuring näitas, et 12 nädalat kestnud ravi Pulmozyme'iga annuses 2,5 mg üks kord päevas viis FEV₁ ja FVC väärtuste olulise paranemiseni nendel patsientidel. FEV₁ ja FVC suhteline suurenemine algväärtusest oli vastavalt 9,4% ja 12,4% Pulmozyme'i rühmas ning 2,1% ja 7,3% platseeborühmas ($p < 0,01$). Teises uuringus ei leitud erinevust ravirühmade vahel 14-päevase topeltpimega platseebokontrollitud uuringu jooksul, kuid 6-kuulise avatud jätku-perioodi vältel täheldati FEV₁ ja FVC väärtuste jätkuvat paranemist, kui kõik patsiendid said Pulmozyme'i 2,5 mg kaks korda päevas.

Nendel patsientidel ei leitud respiratoorsete ägenemiste riski muutust ning retrospektiivse hinnangu kohaselt oli 12-nädalase topeltpimeuuringu võimsus avastada selle näitaja erinevus ainult 40%.

Alla 5-aastased patsiendid

Farmakokineetilised andmed näitavad, et 2,5 mg Pulmozyme'i manustamisel Pari Baby korduvkasutatava nebulisaatori/Proneb (= PariBoy) kompressoriga on DNAasi kontsentratsioon alla 5-aastaste laste kopsudes sarnane nagu pärast ravimi manustamist Pari LC Plus nebulisaatori/sama kompressoriga suuremate Pulmozyme-ravile reageerivate laste kopsudes (vt lõik 5.2).

Ravimi ohutus nendel patsientidel vt lõik 4.8.

Alla 5-aastaste patsientidega ei ole kliinilise efektiivsuse uuringuid läbi viidud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rottidel ja primaatidel läbiviidud loomuuuringute põhjal on alfadornaasi süsteemne imendumine väike ($<15\%$ rottidel ja $<2\%$ ahvidel). Vastavuses loomuuuringute tulemustega imendub inhaleeritava aerosoolina manustatud alfadornaas patsientidel süsteemselt vähesel määral.

Suu kaudu manustatud alfadornaasi imendus rottidele manustatuna seedetraktist tähtsusetul määral.

DNaas eksisteerib normaalselt inimseerumis. 40 mg alfadornaasi inhalatsioon kuni kuue päeva jooksul ei põhjustanud seerumi DNAasi kontsentratsiooni olulist tõusu üle normaalse endogeense taseme. Maksimaalne kontsentratsiooni suurenemine oli 10 ng/ml. Pärast 2,5 mg alfadornaasi manustamist kaks korda päevas 24 nädala jooksul ei erinenud DNAasi keskmine seerumikontsentratsioon ravieelsest keskmisest tasemest ($3,5 \pm 0,1$ ng/ml), viidates vähesele süsteemsele imendumisele ja kumulatsioonile.

Jaotumine

Rottidel ja ahvidel läbiviidud uuringute põhjal puhastus seerum veeni manustatud alfadornaasi kiiresti. Jaotusruumala võrdus neis uuringuis seerumi mahuga.

2,5 mg inhalatsioonil suureneb alfadornaasi kontsentratsioon rögas tsüstilise fibroosiga (CF) patsientidel 15 minutiga tasemele 3 mikrogrammi/ml. Pärast inhalatsiooni väheneb alfadornaasi kontsentratsioon rögas kiiresti.

Metabolism

Alfadornaas metaboliseeritakse bioloogilistes vedelikes leiduvate proteaaside poolt.

Eliminatsioon

Inimesele ravimi intravenoosse manustamise uuringute andmetel on eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist 3...4 tundi. Uuringud rottide ja ahvidega on samuti näidanud, et intravenoosse manustamise järgselt on DNAasi kliirens seerumist kiire.

Rottidel läbiviidud uuringutes oli inhaleeritava aerosoolina manustatud alfadornaasi eliminatsiooni aeg kopsust 11 tundi. Inimestel vähenes DNAasi sisaldus rögas vähem kui pooleni väärtusest, mida täheldati 2 tunni jooksul pärast manustamist, kuid toime röga reoloogiale püsis üle 12 tunni.

Farmakokineetika erijuhtudel

Pulmozyme'i on hinnatud avatud 2-nädalases uuringus tsüstilise fibroosiga patsientidel vanuses 3 kuud kuni 9 eluaastat. Pulmozyme'i manustati annuses 2,5 mg ööpäevas inhalatsiooni teel 98 patsiendile vanuses 3 kuud kuni <10 aastat (65 patsienti vanuses 3 kuud kuni <5 aastat, 33 patsienti vanuses 5 kuni <10 aastat) ning bronhoalveolaarlavaaži (BAL) vedelik saadi 90 minuti jooksul pärast esimest annust. Pari Baby korduvkasutatavat nebulisaatorit (kasutab huuliku asemel näomaski) kasutati patsientidel, kes ei olnud kogu raviperioodi vältel võimelised suu kaudu sisse või välja hingama (54/65, 83% noorematest ja 2/33, 6% vanematest patsientidest). BAL DNAasi kontsentratsioon oli määratav kõikidel patsientidel, kuid jäi laia vahemikku (0,007...1,8 mikrogrammi/ml). Keskmiselt 14 päeva jooksul suurenes seerumi DNAasi kontsentratsioon (keskmine $\pm$ SD) $1,3 \pm 1,3$ ng/ml 3 kuud kuni <5 aastat vanuserühmas ja $0,8 \pm 1,2$ ng/ml 5...<10-aastaste vanuserühmas. Seos BAL või seerumi DNAasi kontsentratsiooni ning kõrvaltoimete või kliiniliste tulemuste vahel on teadmata.

Farmakokineetilised andmed manustamise kohta väga noortele või vanadele katseloomadele puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Soo järgi jaotatud 60 rotist koosnevatele gruppidele manustati alumistesse hingamisteedesse alfadornaasi 51, 101 või 246 mikrogrammi/kg/päevas kuni kahe aasta jooksul. Kaks samasuguse suurusega kontrollgruppi said vastavalt õhku ja kandurit. Alfadornaas oli hästi talutav ning ei ilmnenud ebaharilikke kasvaja tüüpe ega kasvajate suurenenud esinemissagedust seoses uuritava ravimi onkogeensusega hingamisteedes või teistes elundites või kudedes rottidel.

Mutageensus

Tõendeid genotoksilise toime kohta ei saadud Ames'i testist, hiire lümfoomi testist, kromosoomide aberratsioonitestist inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris ja hiire mikronukleuse testist.

Mõju viljakusele

Alfadornaasiga läbiviidud uuringutes rottidega ei ilmnenud viljakuse langust.

Teratogeensus

Alfadornaasiga läbiviidud uuringutes küülikute ja närilistega ei ilmnenud teratogeenset toimet.

Muu

Lakteerivatele makaakidele uuringu käigus suurtes annustes alfadornaasi veenisisesel manustamisel (100 mikrogrammi/kg boolusena, millele järgnes 80 mikrogrammi/kg/tunnis manustamine 6 tunni jooksul) oli toimeaine väikestes kogustes rinnapiimast määratav (< 0,1% tiinete makaakide plasmaseerumi kontsentratsioonidest).

Neljanädalases inhalatsioonitoksilisuse uuringus rotipoegadel algas ravimi manustamine 22 päeva pärast sündi annustes 0, 51, 102 ja 260 mikrogrammi/kg/päevas. Alfadornaas oli hästi talutav, hingamisteede muutusi ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriidihüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Pulmozyme on puhverdamata vesilahus, mida ei või lahjendada ega segada teiste ravimite ja lahustega nebulisaatori mahutisse. Kokkusegamine võib põhjustada Pulmozyme'i või lisatud aine struktuurseid ja/või funktsionaalseid muutusi.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida ampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Vältida liigset kuumutamist. Lühiajaline ühekordne temperatuuri tõus (kuni 30 °C kuni 24 tunni jooksul) ei kahjusta toote stabiilsust.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulmozyme on saadaval ühekordselt kasutatavates madaltihedast polüetüleenist valmistatud plastampullides. Ühe ampulli maht on 2,5 +/- 0,1 ml, mis annab nebulisaatori kambrisse 2,5 ml Pulmozyme'i.

Pakendis on 6 ampulli (2,5 ml).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pulmozyme'i ühe 2,5 mg ühekordselt kasutatava ampulli sisu steriilse inhalatsioonilahusega tuleb manustada üks kord päevas, kasutades soovitud kompressornebulisaatorit (kompressorinhalaatorit).

- Pulmozyme'i ei tohi nebulisaatoris kokku segada teiste ravimite või lahustega (vt. lõik 6.2 „Sobimatus“).
- Ühe ampulli sisu tühjendatakse kompressornebulisaatori reservuaari. Manustamiseks sobivad Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respigard/Pulmo-Aide või Acorn II/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme'i võib manustada ka korduvkasutatavate kompressorinhalaatorsüsteemidega nagu Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy või Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50, MobilAire või Porta-Neb.
- Patsiendid, kes ei ole võimelised kogu inhalatsiooniperioodi kestel suu kaudu sisse või välja hingama, võivad kasutada Pari Baby nebulisaatorit koos tihedalt sobiva näomaskiga.
- Praeguste andmete põhjal ei sobi ultrahelipihustid Pulmozyme'i manustamiseks, kuna Pulmozyme'i toime võib inaktiveeruda või seoses ebasobivate aerosoolomadustega.
- Manustamisel peab järgima nebulisaatori ja kompressori tootja kasutamise- ja hooldusjuhendit.
- Aerosooli tagasihoidmine pole vajalik.
- Pulmozyme'i ampullid on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2

11415 Tallinn,

8. MÜÜGILOA NUMBER

142996

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.08.1996/31.01.2012

10. TEKSTI KAASAJASTAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012