

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Salazopyrin EN, 500 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 500 mg sulfasalasiini.
INN. *Sulfasalazinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.
Kollakasoranžid piklikud kumerad kaetud gastroresistentsed tabletid mõõduga 18 x 9,8 mm, ühel küljel märgistusega „KPh“ ja teisel küljel „102“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit. Polüartriidiga kulgev juveniilne reumatoidartriit noorukitel ja lastel alates 6-ndast eluaastast, kelle ravivastus salitsülaatidele või teistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele on olnud ebapiisav.

Haavandiline koliit. Crohn'i tõbi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravimi annustamine on individuaalne ja sõltub patsiendi ravimtaluvusest ning ravivastusest.

Põletikulise soolehaiguse süsteemne ravi:

Täiskasvanud (sealhulgas eakad):

Ägenemise ravi: algannus on 1...2 g ööpäevas, manustatuna kolme või enama võrdse üksikannusena. Annust suurendatakse järk-järgult kuni annuseni 3...8 g ööpäevas.

Remissiooni säilitamine: annus on 2...3 g ööpäevas, manustatuna kolme või enama võrdse üksikannusena.

Lapsed (6-aastased ja vanemad):

Ägenemise ravi: annus on 40...150 mg/kg ööpäevas, manustatuna kolme või enama võrdse üksikannusena.

Remissiooni säilitamine: annus on 20...75 mg/kg ööpäevas, manustatuna kolme või enama võrdse üksikannusena.

Täiskasvanute ja laste oligo- või polüartikulaarse juveniilse reumatoidartriidi süsteemne ravi:

Täiskasvanud (sealhulgas eakad):

Algannus on 500 mg ööpäevas, annust suurendatakse iga nädal 500 mg kaupa kuni annuseni 2 g ööpäevas, mis manustatakse 2...4 üksikannusena. Mõned patsiendid võivad kliinilise paranemise ilmnemiseks vajada kuni 12-nädalast ravi. Kui kliiniline ravivastus pärast 12-nädalast ravi on ebapiisav, võib ööpäevase annuse suurendada 3 grammini, siiski tuleb suuremate annuste korral kui 2 g ööpäevas patsiente hoolikalt jälgida.

Lapsed (6-aastased ja vanemad):

30...75 mg/kg ööpäevas manustatakse kahe võrdse annusena. Maksimaalne annus on tavaliselt 2 g ööpäevas. Et vähendada võimalikke seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, võib ravi alustada veerandi kuni kolmandikuga plaanitavast säilitusannusest, seejärel suurendatakse annust iga nädal kuni säilitusannuseni saavutamiseni kuuajalise ravi järel (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Salazopyrin EN-tabletid tuleb alla neelata tervelt, eelistatavalt pärast sööki. Tablette ei tohi purustada ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine (sulfasalasiini), selle metaboliitide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete ja sulfoonamiidide või salitsülaatide suhtes.

- Porfüüria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teatatud on müelosupressiooniga seotud tõsistest infektsioonidest, sealhulgas sepsisest ja kopsupõletikust. Patsiente, kellel tekib sulfasalasiinravi ajal uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Tõsise infektsiooni tekkimisel tuleb sulfasalasiini kasutamine lõpetada. Ettevaatlik tuleb olla sulfasalasiini kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone või kellel võib olla olemasoleva haiguse tõttu eelsoodumus infektsioonide tekkimiseks.

Enne ravi alustamist sulfasalasiiniga ja seejärel iga kahe nädala tagant esimesel kolmel ravikuul tuleb määrata vere vormelementide sisaldus, sealhulgas vere valgeliiblede valem, samuti maksafunktsiooni näitajad. Järgmise kolme ravikuu vältel tuleb samu näitajaid kontrollida üks kord kuus ja edasi üks kord iga kolme kuu tagant või kliinilise vajaduse korral. Kõikidel patsientidel tuleb hinnata neerufunktsiooni (sealhulgas uriini) ravi alguses ja vähemalt üks kord kuus kolme esimese ravikuu vältel.

Seejärel tuleb patsienti jälgida vastavalt kliinilistele näidustustele. Müelosupressioonile, hemolüüsile või hepatotoksilisusele võivad viidata kliiniliste nähud (kurguvalu, palavik, kahvatus, purpur või ikterus) . Ravi sulfasalasiiniga tuleb katkestada vereanalüüside tulemuste saamiseni.

Sulfasalasiini ei tohi anda patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsiooni häire või vere düskraasia, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu kaalub üles riski.

Sulfasalasiini manustamisel tõsise allergia või bronhiaalastmaga patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Rasked ülitundlikkusreaktsioonid võivad muu hulgas haarata siseelundeid, näiteks võivad tekkida hepatiit, nefriit, müokardiit, mononukleoosi-sarnane sündroom (s.t pseudomononukleosis), hematoloogilised häired (sealhulgas hematofaagne histiotsütoos) ja/või pneumoniit, sealhulgas eosinofiilide infiltratsioon.

Erinevaid ravimeid, sealhulgas sulfasalasiini võtvatel patsientidel on teatatud tõsisest, eluohtlikest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest, nagu ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). On oluline märkida, et varasemad ülitundlikkusnähud, nagu palavik või lümfadenopaatia, võivad esineda ka siis, kui lööve ei ole nähtav. Selliste nähtude või sümptomite esinemisel tuleb patsienti seisundit kohe hinnata. Ravi sulfasalasiiniga tuleb katkestada, kui nende nähtude või sümptomite alternatiivset etioloogiat ei saa kinnitada.

Sulfasalasiini kasutamisel on täheldatud eluohtlikke nahareaktsioone Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi. Patsiente tuleb nähtude ja sümptomite osas nõustada ning nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi tekkeoht on kõige suurem esimestel ravinädalatel. Ravi sulfasalasiiniga tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskestast kahjustused või mõni teine ülitundlikkuse sümptom.

Sulfasalasiini kasutamisel süsteemse haiguse algusega juveniilse reumatoidartriidiga lastel võib tekkida seerumtõve taoline reaktsioon; seetõttu ei ole sulfasalasiini manustamine sellistele lastele soovitatav.

Suukaudselt manustatud sulfasalasiin inhibeerib foolhappe imendumist ja metabolismi ning võib põhjustada foolhappe defitsiiti (vt lõik 4.6), mille tagajärjeks võivad olla tõsised veremuutused (nt makrotsütoos ja pantsütopeenia).

Nagu teised sulfoonamiidid, võib ka sulfasalasiin põhjustada glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi (G-6-PD) defitsiidiga patsientidel hemolüüsi.

Et sulfasalasiin põhjustab kristalluuriat ja neerukivide teket, tuleb ravi ajal tarvitada piisavalt vedelikku.

Sulfasalasiiniga ravitud meestel võib esineda oligospermia ja viljatus. Ravimi manustamise katkestamisel kaovad need toimed 2...3 kuu jooksul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Digoksiini kasutamisel koos suukaudse sulfasalasiiniga on täheldatud digoksiini imendumise vähenemist, mille tulemuseks on olnud digoksiini terapeutilisest tasemest madalam plasmasisaldus.

Tiopuriini metüültransferaasi (TPMT) inhibeerimise tõttu sulfasalasiini poolt on teatatud luuüdi supressioonist ja leukopeeniast, kui samaaegselt kasutati tiopuriin-6-merkaptopuriini või selle eelravimit asatiopriini ning suukaudselt sulfasalasiini.

Suukaudse sulfasalasiini ja metotreksaadi koosmanustamine reumatoidartriidiga patsientidele ei muutnud ravimite farmakokineetilist profiili. Siiski teatati seedetrakti kõrvaltoimete, eriti iivelduse suurenenud esinemisest.

Mitmed teated sulfasalasiini ja ta metaboliitide mesalamiini/mesalasiini võimalike mõõtmishäirete kohta vedelikkromatograafiaga on patsientidel põhjustanud uriini normetanefriini valepositiivse analüüsi tulemuse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reproduktsiooniuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud kahjulikke toimeid lootele. Suukaudne sulfasalasiin inhibeerib foolhappe imendumist ja metabolismi ning võib põhjustada foolhappevaegust

(vt lõik 4.4). Teatatud on neuraaltoru defektidega lastest, kes sündisid emadel, kes kasutasid raseduse ajal sulfasalasiini, kuigi sulfasalasiini osa selles ei ole kindlaks tehtud.

Et loodet kahjustavat toimet ei saa täielikult välistada, tohib sulfasalasiini raseduse ajal kasutada vaid tungival vajadusel.

Imetamine

Sulfasalasiini ja sulfapüridiini leidub rinnapiimas väikeses koguses. Tuleb olla ettevaatlik, eriti kui rinnaga toidetakse enneaegseid imikuid või neid, kellel on G-6-PD vaegus. Rinnapiima saavatel imikutel, kelle emad on kasutanud sulfasalasiini, on teatatud veriroojast või kõhulahtisusest. Teadete kohaselt on veriroe või kõhulahtisus imikul möödunud pärast seda, kui ema on sulfasalasiini kasutamise lõpetanud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sulfasalasiini toimet autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole süstemaatiliselt uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Sulfasalasiiniga ravitud patsientidel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	aseptiline meningiit, pseudomembranoosne koliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	leukopeenia
	Aeg-ajalt	trombotsütopeenia [†]
	Teadmata	pantsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, pseudomononukleos ^{*†} , hemolüütiline aneemia, makrotsütoos, megaloblastiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	anafülaksia [*] , seerumtõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	isutus
	Teadmata	folaadivaegus ^{*†}
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage	pearinglus, peavalu, maitsehäired
	Teadmata	entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, lõhnataju häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	tinnitus
Südame häired	Teadmata	müokardiit ^{*†} , perikardiit, tsüanoos
Vaskulaarsed häired	Teadmata	kahvatus ^{*†}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	köha
	Aeg-ajalt	düspnoe
	Teadmata	interstitsiaalne kopsuhaigus [*] , eosinofiilide infiltratsioon, fibroseeriv alveoliit, orofarüngaalne valu ^{*†}
Seedetrakti häired	Very common	ebamugavustunne maos, iiveldus
	Sage	kõhuvalu, kõhulahtisus [*] , oksendamine [*]
	Teadmata	haavandilise koliidi ägenemine [*] , pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	kollatõbi ^{*†}
	Teadmata	maksapuudulikkus [*] , fulminantne hepatiit [*] , hepatiit [†] , kolestaatiline hepatiit [*] , kolestaas [*]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	purpur ^{*†} , nahasügelus
	Aeg-ajalt	alopeesia, urtikaaria

	Teadmata	ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) [*] †, epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom) [†] Stevensi-Johnsoni sündroom [†] , eksanteem, eksfoliatiivne dermatiit [†] , angioödeem*, toksiline villiline lööve e <i>pustuloderma</i> , <i>Lichen planus</i> , fotosensibilisatsioon, erütreem
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	liigesvalu
	Teadmata	süsteemne erütematoosne luupus, Sjögreni sündroom
Neerude ja kuseteede häired	Sage	proteiinuuria
	Teadmata	nefrootiline sündroom, interstitsiaalne nefriit, nefrolitiaas*, kristalluuria [†] , hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	pöörduv oligospermia [†]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	palavik [†]
	Aeg-ajalt	näopiirkonna turse
	Teadmata	nahavärvi ja kehaeritiste kollasus*
Uuringud	Aeg-ajalt	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
	Teadmata	autoantikehade teke
Sageduste kategooriad: väga sage (>1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1 000), väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) * turuletulekujärgsed kõrvaltoimed [†] vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel		

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

Kõige tavalisemateks üleannustamise sümptomiteks sarnaselt teiste sulfoonamiididega on iiveldus ja oksendamine. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on suurenenud risk raske mürgistuse tekkeks.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav, sealhulgas uriini pH aluseliseks muutmine. Patsiente tuleb jälgida methemoglobineemia või sulfahemoglobineemia tekke suhtes. Nende ilmnemisel tuleb määrata vastav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Aminosalitsüülhape ja selle sarnased ained, ATC-kood: A07EC01

Sulfasalasiini ja selle metaboliitide 5-aminosalitsüülhappe (5-ASA) ja sulfapüridiini toimemehhanism ei ole siiani päris selge, ent võib olla seotud *in vitro* ja loomudelites täheldatud põletikuvastase ja/või immunomoduleeriva toimega, affiinsusega sidekoe suhtes ja/või suhteliselt suure kontsentratsiooniga seroossetes vedelikes, maksas ja sooleseinas. Seda on näidanud katseloomade autoradiograafilised uuringud. Haavandilise koliidiga haigete uuringutes, milles sulfasalasiini, sulfapüridiini ja 5-aminosalitsüülhapet manustati rektaalselt, leiti et peamine terapeutiline toime võib olla seotud 5-aminosalitsüülhappega. Sulfasalasiini ja selle peamiste metaboliitide suhteline tähtsus reumatoidartriidi ravis ei ole teada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

In vivo uuringud on näidanud, et suukaudselt manustatud sulfasalasiini absoluutne biosaadavus on vähem kui 15%. Seedetraktis metaboliseerub sulfasalasiin seal leiduvate bakterite toimel sulfapüridiiniks ja 5-aminosalitsüülhappeks. Sulfapüridiin imendub seedetraktist võrdlemisi hästi ja metaboliseerub suures osas, samas kui 5-aminosalitsüülhapest imendub tunduvalt väiksem osa.

Imendumine: 1 g sulfasalasiini suukaudsel manustamisel üheksale tervele vabatahtlikule imendus sellest vähem kui 15%. Tervetel vabatahtlikel täheldati sulfasalasiini määratavaid plasmakontsentratsioone 90 minuti jooksul pärast manustamist. Maksimaalne sulfasalasiini plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt 3...12 tundi pärast manustamist, kusjuures maksimaalset plasmakontsentratsiooni (6 mikrogrammi/ml) täheldati 6 tundi pärast manustamist.

Seevastu sulfapüridiini ja 5-aminosalitsüülhappe maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus umbes 10 tundi pärast manustamist. Pikem maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg viitab ravimi liikumisele seedetraktis soole distaalsematesse osadesse, kus leiab aset bakterite vahendatud metabolism. Sulfapüridiin imendub jämesoolest hästi, biosaadavus on hinnanguliselt ligikaudu 60%. Samas uuringus imendus 5-aminosalitsüülhappe seedetraktist tunduvalt vähemal määral, selle biosaadavus jääb vahemikku 10...30%.

Jaotumine: intravenoosel manustamisel oli sulfasalasiini arvutuslik jaotusruumala (V_{dss}) $7,5 \pm 1,6$ l. Enamus (>99,3%) sulfasalasiinist on seotud albumiiniga, samas kui sulfapüridiinist on albumiiniga seotud ainult 70%. Atsetüülsulfapüridiini (AcSP), sulfapüridiini peamise metaboliidi seonduvus plasmavalkudega on üle 90%.

Biotransformatsioon: nagu juba eespool mainitud, metaboliseeritakse sulfasalasiin seedetrakti bakterite poolt sulfapüridiiniks ja 5-aminosalitsüülhappeks. Muutumatul kujul imendub ligikaudu 15% sulfasalasiinist (mis metaboliseerub vähesel määral maksas) samuti sulfapüridiiniks ja 5-aminosalitsüülhappeks. Intravenoosel manustamisel oli sulfasalasiini poolväärtusaeg $7,6 \pm 3,4$ tundi. Sulfapüridiini peamiseks metabolismiteeks on atsetüülimine atsetüülsulfapüridiiniks. Sulfapüridiini metabolism atsetüülsulfapüridiiniks sõltub atsetüülimise fenotüübist. Kiiretel atsetüülijatel on sulfapüridiini keskmine plasma poolväärtusaeg 10,4 tundi, sellal kui aeglastel atsetüülijatel on see 14,8 tundi. Sulfapüridiin võidakse metaboliseerida ka 5-hüdroksüsulfapüridiiniks (SPOH) ja *N*-atsetüül-5-hüdroksüsulfapüridiiniks. 5-aminosalitsüülhappe metaboliseerub peamisel maksas ja seedetraktis atsetüülimise fenotüübist sõltumatul teel *N*-atsetüül-5-aminosalitsüülhappeks. 5-aminosalitsüülhappe vähesel plasmakontsentratsiooni tõttu suukaudselt manustamisel ei ole plasma poolväärtusaja usaldusväärne hindamine võimalik.

Eritumine: imendunud sulfapüridiin ja 5-aminosalitsüülhappe ning nende metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga seondumata metaboliitide või glükuroniidkonjugaatidena. Enamus 5-aminosalitsüülhapest jääb jämesoole valendikku ja eritatakse 5-aminosalitsüülhappe ja atsetüül-5-ASA-na väljaheitega. Sulfasalasiini arvutuslik kliirens intravenoosel manustamisel oli 1 l tunnis. Renaalne kliirens moodustab kogukliirensist hinnanguliselt 37%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Isaste ja emaste F344/N rottide ja B6C3F1 hiirtega tehti kaheaastase kestusega suukaudse manustamise kartsinogeensuse uuringud. Sulfasalasiini manustati rottidele ööpäevases annuses 84 mg/kg kehakaalu kohta (496 mg/m^2), 168 mg/kg kehakaalu kohta (991 mg/m^2) ja 337,5 mg/kg kehakaalu kohta (1991 mg/m^2). Isastel rottidel täheldati statistiliselt olulist kusepõie transitoorse epiteeli papilloomide esinemissageduse suurenemist. Kahel emasel rotil (4%), kellele sulfasalasiini manustati annuses 337,5 mg/kg kehakaalu kohta, leiti neeru transitoorse epiteeli papilloom. Lisaks kusepõie ja neerude kasvaja esinemissageduse suurenemisele täheldati rottidel ka neerukivide tekke sagedamist ja transitoorse epiteeli hüperplaasiat. Hiirtele manustati sulfasalasiini ööpäevases annuses 675 mg/kg kehakaalu kohta (2025 mg/m^2), 1350 mg/kg kehakaalu kohta (4050 mg/m^2) ja 2700 mg/kg kehakaalu kohta (8100 mg/m^2). Hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedus oli nii isastel kui ka emastel hiirtel kõigi sulfasalasiini annuste korral oluliselt suurem kui kontrollrühma loomadel.

Ei bakteriaalses pöördmutatsiooni testis (Ames'i test) ega ka L51784 hiirte lümfoomirakkude HGPRT geeni testis ei täheldatud sulfasalasiinil mutageenset toimet. Samas täheldati sulfasalasiinil selget mutageenset toimet hiirte ja rottide luuüdi mikronukleuste testis, hiirte perifeersete erütrotsüütide mikronukleuste testis; inimeselt pärinevates lümfotsüütides täheldati sôsarkromatiidide vahetust, kromosomaalseid aberratsioone ning positiivset mikronukleuse testi.

Sulfasalasiiniannusega 800 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (4800 mg/m²) läbi viidud rottide reproduktsiooniuringutes täheldati isasloomadel viljakuse vähenemist. Sulfasalasiiniga ravitud meestel on kirjeldatud oligospermiat ja viljatust. Need toimed on tavaliselt olnud ravi lõpetamisel pöörduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Povidoon

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Magneesiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate:

Tselluloosatsetaatftalaat

Propüleenglükool

Poleer:

Talk

Makrogool 20 000

Karnaubavaha

Ise-emulgeeriv glütserüülmonostearaat

Valge mesilasvaha.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gastroresistentsed tabletid 500 mg, spetsiaalse korgiga (lihtsustamaks reumaatilise liigeshaigusega patsiendil pakendi avamist) plastpurgis 100 tk.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51 Avenue J.F.Kennedy
L-1855 Luxembourg

8. MÜÜGILOA NUMBER

144296

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.02.2002/31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014