

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duac Gel, 10 mg/g + 50 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g geeli sisaldab:

10 mg klindamütsiini (klindamütsiinfosfaadina),

50 mg veevaba bensoüülperoksiidi (bensoüülperoksiidhüdraadina).

INN. *Clindamycinum, benzoylis peroxidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.

Valge kuni kergelt kollakas homogeenne geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Duac Gel on näidustatud kerge või mõõduka *Acne vulgaris*'e paikseks raviks, eriti põletikuliste kollete korral, täiskasvanutel ja noorukitel alates 12-aasta vanusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult kutaaneks manustamiseks.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Duac geeli määratakse 1 kord ööpäevas õhtuti kogu kahjustatud piirkonnale.

Patsientidele tuleb öelda, et geeli liigne kasutamine ei paranda efektiivsust, vaid võib suurendada nahaärrituse tekke riski. Naha liigse kuivuse ja ketenduse esinemisel tuleb manustamissagedust vähendada või manustamine ajutiselt katkestada (vt lõik 4.4).

Toimet põletikulistele ja mittepõletikulistele kolletele võib täheldada juba 2...5-nädalase ravi järel (vt lõik 5.1).

Duac Gel'i efektiivsust ja ohutust üle 12-nädala kestnud *acne vulgaris* kliinilises uuringus ei ole uuritud. Duac Gel'i järjepidev kasutamine ravis ei tohiks ületada 12 nädalat.

Lapsed

Duac Gel'i ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud alla 12-aastastel lastel, seetõttu ei ole Duac Gel'i kasutamine selles vanuserühmas soovitatav.

Eakad patsiendid

Erihoiatused puuduvad.

Manustamisviis

Pärast naha pesemist õrnalt maheda näoveega ja hoolikat kuivatamist tuleb Duac Gel'i manustada õhukese kihina. Kui geel ei imendu kergesti naha sisse, on manustatud geeli liiga palju.

Pärast manustamist tuleb käsi pesta.

4.3 Vastunäidustused

Duac Gel'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb teadaolevalt ülitundlikkus

- klindamütsiini,
- linkomütsiini,
- bensoüülperoksiidi
- või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tuleb vältida kontakti suu, silmade, huulte ja teiste limaskestadega või ärritatud piirkondade või katkise nahaga. Ettevaatusega manustada tundlikele nahapiirkondadele. Juhusliku kontakti korral loputage hoolikalt veega.

Duac Gel'i peab kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud regionaalne enteriit või haavandiline koliit või eelnevalt esinenud antibiootikumidega seonduv koliit.

Duac Gel'i peab kasutama ettevaatusega atoopilistel patsientidel, kellel võib lisaks esineda nahakuivust.

Enamusel patsientidest tekib ravi esimeste nädalate jooksul suurenenud ketendus ja punetus. Olenevalt nende kõrvaltoimete tõsidusest, võiks patsiendid kasutada mittekomedogeenset niisutajat, vähendada ajutiselt Duac Gel'i manustamiskordade arvu või katkestada ajutiselt ravi; kuid ravi efektiivsust ei ole tõestatud vähema kui kord ööpäevas manustamisega.

Kaasuvat paikset akneravi tuleb rakendada ettevaatusega, sest võib tekkida kumulatiivne ärritav toime, mis võib mõnikord olla raskekujuline, eriti koorivate, deskvamatiivsete või abrasiivsete ainete kasutamisel.

Kui tekib tugev paikne ärritus (nt tõsine erüteem, tugev nahakuivus ja sügelus, tugev kipitus/põletustunne), tuleb Duac Gel'i kasutamine katkestada.

Kuna bensoüülperoksiid võib põhjustada suurenenud tundlikkust päikesevalguse suhtes, ei tohi kasutada solaariumi ning teadlik või pikaajaline viibimine päikese käes tuleb viia miinimumini või seda üldse vältida. Patsiente, kellel kokkupuudet tugeva päikesekiirgusega ei ole võimalik vältida, tuleks nõustada, et nad kasutaksid päikesekaitsekreeme ja kannaksid kaitsvat riietust.

Kui patsiendil on päikese põletus, peab see enne Duac Gel'i kasutama hakkamist olema paranenud.

Kui ilmneb pikaajaline või tugev diarröa või patsiendil ilmnevad alakõhu krambid, tuleb ravi Duac Gel'iga koheselt katkestada, kuna need sümptomid võivad viidata antibiootikumidega seotud koliidile. Sooritada vajalikud diagnostilised määramismeetodid, nagu *Clostridium difficile* ja toksiinide määramine ja vajadusel teha kolonoskoopia ning määrata sobiv koliidiravi.

Preparaat võib pleegitada juukseid või värvitud kangaid. Vältida kokkupuudet juuste, riiete, mööbli ja vaipadega.

Resistentsus klindamütsiinile

Kui patsiendid on hiljuti kasutanud süsteemselt või paiksel manustatud klindamütsiini või erütromütsiini, on neil suurem tõenäosus eelneva antimikroobse resistentsuse olemasoluks *Propionibacterium acnes*'i suhtes ja kommensaalse floora olemasoluks (vt lõik 5.1).

Ristuv resistentsus

Võib ilmned a ristresistentsus teiste antibiootikumide, nagu linkomütsiini ja erütromütsiini suhtes, kui kasutada antibiootikumide monoterapiat (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ametlikke koostoimeuuringuid ei ole Duac Gel'iga läbi viidud.

Samaaegne paiksete antibiootikumide, meditsiiniliste või abrasiivsete seepide ja puhastusvahendite, tugeva kuivatava toimega seepide ja kosmeetikavahendite, kõrge kontsentratsiooniga alkoholi või adstringeerivate ainete sisaldusega toodete kasutamine peab toimuma ettevaatlikult, sest võib esineda kumulatiivne ärritav toime.

Duac Gel'i ei tohi kasutada koos erütromütsiini sisaldavate ravimitega võimaliku antagonismi tõttu klindamütsiinile.

On näidatud, et klindamütsiinil on neuromuskulaarset ülekannet blokeerivad omadused, mis võivad teiste neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ainete toimet tugevdada. Seetõttu on samaaegse kasutamise korral vajalik ettevaatus.

Duac Gel'i kasutamist koos tretinoiini, isotretinoiini ja tazaroteeniga tuleb vältida, sest bensoüülperoksiid võib vähendada nende toimet ja suurendada ärritust. Kui kombineeritud ravi on vajalik, tuleb ravimeid manustada erinevatel aegadel päeva jooksul (nt ühte hommikul ja teist õhtul). Paikselt manustatava bensoüülperoksiidi sisaldava preparaadi kasutamine samal ajal koos paikselt manustatava sulfoonamiidi sisaldava preparaadiga võib põhjustada naha ja näokarvade värvuse ajutist muutust (kollane/oranž).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed Duac Gel'i kasutamise kohta rasedatel. Duac geeliga või bensoüülperoksiidiga ei ole läbi viidud loomadel reproduktiivseid/arengu uuringuid. Ainult klindamütsiini ja bensoüülperoksiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Piiratud arvul andmed on esitatud raseduse esimesel trimestril klindamütsiini kasutamise kohta, nendes ei esinenud klindamütsiini kõrvaltoimeid, samuti kahjulikke toimeid lootele/vastsündinule. Reproduktiivsusuuringud rottidel ja hiirtel, kus kasutati klindamütsiini nahaaluselt ja suu kaudu, ei toonud esile klindamütsiini poolt põhjustatud mõju fertiilsusele või kahjulikke toimeid lootele. Duac Gel'i ohutut kasutamist raseduse ajal ei ole inimestel uuritud. Seetõttu võib Duac Gel'i raseduse ajal välja kirjutada, võttes arvesse kõiki võimalikke riski või kasu faktoreid.

Imetamine

Duac Gel'i kasutamist rinnaga toitmise ajal ei ole uuritud. Klindamütsiini ja bensoüülperoksiidi perkutaanne imendumine on madal, sellegi poolest ei ole teada, kas klindamütsiin või bensoüülperoksiid erituvad rinnapiima pärast Duac Gel'i kasutamist. Klindamütsiini suukaudse ja parenteraalse manustamise tulemusena on teatatud klindamütsiini esinemisest rinnapiimas. Seetõttu tohib Duac Gel'i kasutada imetamise ajal ainult siis, kui eeldatav ravist saadav kasu õigustab kaasuvaid riske imikule.

Kui ravimit kasutatakse imetamise ajal, ei tohi Duac Gel'i manustada rindade piirkonda, et vältida ravimi juhuslikku allaneelamist imiku poolt.

Fertiilsus

Duac Gel'i toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on toodud kokkuvõtte Duac Gel'i kõrvaltoimetest kui kombineeritud preparaadi kõrvaltoimetest, sh mis tahes lisakõrvaltoimed, millest on teatatud üksikkomponentide, bensoüülperoksiidi või klindamütsiini, kohta. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| MedDRA organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Teadmata** |
|---|--|--------------|---|--|
| Immuunsüsteemi häired | | | | Allergilised reaktsioonid, sh ülitundlikkus ja anafülaksia |
| Närvisüsteemi häired* | | | Paresteesia | |
| Seedetrakti häired | | | | Koliit (sh pseudomembranoosne koliit), hemorraagiline diarröa, diarröa, kõhuvalu |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused* | Erüteem, ketendus, kuivus (teatatud üldiselt kui "kerge") | Põletustunne | Dermatiit, kihelus, erütematoosne lööve, akne ägenemine | Urtikaaria |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | | | Manustamiskoha reaktsioonid, sh nahavärvuse muutus |

* Manustamiskohal.

**Tugineb turuletulekujärgetele teatistele. Kuna need teatised on saadud mitteteadaoleva suurusega populatsiooni kohta ja sisaldavad segavaid tegureid, ei ole nende esinemissagedust võimalik usaldusväärselt hinnata, kuigi süsteemseid toimeid on täheldatud harva.

Lisaks ülaltoodud tabelis loetletud kõrvaltoimetele on keskses uuringus paikse 1% klindamütsiini/3% bensoüülperoksiidi geeliga sageli täheldatud veel manustamiskoha valgustundlikkuse reaktsioone.

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on paiksel manustatava ainult klindamütsiiniga läbi viidud uuringutes sageli täheldatud ka veel peavalu ja manustamiskoha valu.

Paikne taluvus

Viies kliinilises uuringus jaotati Duac Gel'i saanud kõik patsiendid näopunetuse, ketenduse, põletuse ja nahakuivuse alusel järgmise skaala järgi: 0 = puudub, 1 = kerge, 2 = mõõdukas ja 3 = raske. Patsientide protsent, kellel esinesid sümptomid enne ravi algust (algväärtus) ja ravi ajal, oli järgmine:

Paikse taluvuse määramine isikutel (N=397) Duac Gel'i rühmas 3. faasi uuringutes

| | Enne ravi (algväärtus) | | | Ravi ajal | | |
|----------|------------------------|----------|-------|-----------|----------|-------|
| | kerge | mõõdukas | raske | kerge | mõõdukas | raske |
| Erüteem | 28% | 3% | 0 | 26% | 5% | 0 |
| Ketendus | 6% | <1% | 0 | 17% | 2% | 0 |
| Põletus | 3% | <1% | 0 | 5% | <1% | 0 |
| Kuivus | 6% | <1% | 0 | 15% | 1% | 0 |

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

Duac Gel'i liigne manustamine võib põhjustada tugevat ärritust. Sellisel juhul tuleb kasutamine katkestada ja oodata, kuni nahk on taastunud.

Paikselt manustatud bensoüülperoksiid üldiselt ei imendu sellistes kogustes, et tekitaks süsteemseid toimeid.

Klindamütsiini liigne manustamine paikselt võib lõppeda piisava koguse imendumisega, mis tekitab süsteemseid toimeid.

Duac Gel'i juhusliku allaneelamise korral tekivad seedetrakti kõrvaltoimed, mis on sarnased klindamütsiini süsteemse manustamise järgselt täheldatutega.

Liigse manustamise korral tekkinud ärrituse leevendamiseks tuleb kasutada asjakohaseid sümptomaatilisi meetmeid.

Juhuslikku allaneelamist tuleb käsitleda kliiniliselt või nagu on mürgistuskeskuse ravijuhistes kirjas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: klindamütsiin, kombinatsioonid

ATC-kood: D10AF81

Klindamütsiin on linkoosamiidantibiootikum, bakteriostaatilise toimega gram-positiivsete aeroobide ja laia toimespektriga anaeroobsete bakterite suhtes. Linkoosamiidid, nagu klindamütsiin, seonduvad 23S subühikuga bakteri ribosoomis ja inhibeerivad proteiinide sünteesi varases staadiumis. Klindamütsiini toime on domineerivalt bakteriostaatiline, kuid kõrgetes kontsentratsioonides võib olla ka tundlike tüvede suhtes nõrgalt bakteritsiidne.

Kuigi klindamütsiinfosfaat on *in vitro* inaktiivne, konverteerib kiire *in vivo* hüdrolüüs selle sideme antibakteriaalselt aktiivseks klindamütsiiniks. Klindamütsiini aktiivsus on tõestatud kliinilistes uuringutes aknega patsientidel komedoonide suhtes, olles piisavalt aktiivne enamiku *Propionibacterium acne* tüvede suhtes. Klindamütsiin inhibeerib *in vitro* kõikide *Propionibacterium acne* testitud kultuurtüvesid (MIC 0,4 mcg/ml). Naha pinnal leiduvate vabade rasvhapete hulk väheneb pärast klindamütsiini aplikatsiooni 14%-lt 2%-le.

Bensoüülperoksiid on mõõdukalt keratolüütilise toimega komedoonide vastu nende igas arengustaadiumis. Samuti on see oksüdeeriv aine bakteritsiidse aktiivsusega *Propionibacterium acne* vastu, *acne vulgaris*'e puhul toodetava organismi vastu. Lisaks on see sebostaatilise toimega aknega seotud rasu liigproduktiooni puhul.

Duac Gel on kombinatsioon keratolüütilistest ja antibakteriaalsetest omadustest, omades aktiivsust mittepõletikulistele kolletele kerge kuni mõõduka *acne vulgaris*'e puhul.

Omandatud resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja selekteeritud tüvedest. Kohalik informatsioon resistentsuse kohta on vajalik, eriti raskeid infektsioone ravides.

Bensoüülperoksiidi kaasamine vähendab klindamütsiinile potentsiaalselt resistentsete organismide tekke esinemist.

Mõlema toimeaine esinemine ühes tootes on mugavam ja kindlustab patsientide rahulolu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viies läbiviidud randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus uuriti 1318 nii põletikuliste kui mittepõletikuliste kolletega näo *acne vulgaris*'ega patsienti. 396 puhul kasutati Duac geeli, 396 puhul kasutati bensoüülperoksiidi, 349-l klindamütsiini ja 177 patsiendi raviks salvialust. Ravimit manustati 1 kord ööpäevas 11 nädala jooksul, patsiente uuriti ja kolded loeti üle 2., 5., 8. ja 11. nädalal.

Kahjustuskollete arvu keskmine protsentuaalne vähenemine pärast 11-nädalast ravi on toodud alljärgnevas tabelis.

Kahjustuskollete arvu keskmine protsentuaalne vähenemine võrreldes algväärtustega pärast 11-nädalast ravi

| | Uuring 150 (n = 120) | Uuring 151 (n = 273) | Uuring 152 (n = 280) | Uuring 156 (n = 287) | Uuring 158* (n = 358) |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Põletikulised kolded | | | | | |
| Duac Gel | 65 | 56 | 42 | 57 | 52 |
| Bensoüülperoksiid | 36 | 37 | 32 | 57 | 41 |
| Klindamütsiin | 34 | 30 | 38 | 49 | 33 |
| Salvialus | 19 | -0,4 | 29 | | 29 |
| Mittepõletikulised kolded | | | | | |
| Duac Gel | 27 | 37 | 24 | 39 | 25 |
| Bensoüülperoksiid | 12 | 30 | 16 | 29 | 23 |
| Klindamütsiin | -4 | 13 | 11 | 18 | 17 |
| Salvialus | -9 | -5 | 17 | - | -7 |
| Kahjustuskollete üldarv (põletikulised kolded ja mittepõletikulised kolded) | | | | | |
| Duac Gel | 41 | 45 | 31 | 50 | 41 |
| Bensoüülperoksiid | 20 | 35 | 23 | 43 | 34 |
| Klindamütsiin | 11 | 22 | 22 | 33 | 26 |
| Salvialus | 1 | -1 | 22 | - | 16 |

*pöördelise tähtsusega uuring

Statistiliselt olulised erinevused on toodud **paksus** kirjas.

Kõigis viies uuringus oli kollete arvu üldine vähenemine (nii põletikuliste kui mitte-põletikuliste) Duac geeli grupis tunduvalt suurem, võrreldes klindamütsiini või salvialuse grupiga. Paranemine oli Duac geeli grupis järjekindlalt suurem kui bensoüülperoksiidi grupis, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline erinevate uuringute lõikes.

Põletikuliste kollete vastu oli Duac geel tunduvalt efektiivsem kui klindamütsiin monoterapiana 4 uuringus 5-st ja bensoüülperoksiidiga võrreldes oli ta parem 3 uuringus 5-st. Mittepõletikuliste kollete vastu oli Duac geel oluliselt parem klindamütsiinist 4 uuringus 5-st, samuti kaldus Duac geel olema parem bensoüülperoksiidist.

Üldist paranemist hinnati arsti poolt ja 3 uuringus 5-st osutus Duac geel tunduvalt paremaks võrrelduna ainult klindamütsiini või bensoüülperoksiidiga.

Toime põletikulistele kolletele hakkas ilmema teisest ravinädalast. Toime mittepõletikulistele kolletele oli rohkem varieeruv, efektiivsus ilmnis üldiselt pärast 2...5 ravinädalat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maksimiseeritud Duac geeli perkutaanse absorptsiooni uuringus oli klindamütsiini keskmine plasmataseme kõikumine 4-nädalase uurimisperioodi jooksul ebaoluline (0,043% manustatud annusest).

Bensoüülperoksiidi sisaldus tootes ei mõjuta klindamütsiini imendumist läbi naha.

Radioaktiivse märgistusega uuringutes on näidatud bensoüülperoksiidi absorptsiooni läbi naha ainult pärast konversiooni bensoehappeks. Bensoehape konjugeeritakse enamasti hipuurhappeks, mis eritatakse neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Duac Gel

Hiirtel läbiviidud kahe-aastases kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud Duac geeli paikse manustamise korral kontrollrühmaga võrreldes suurenenud kartsinogeensuse riski.

Hiirtel läbiviidud fotokartsinogeensuse uuringus täheldati Duac geeli ja simuleeritud päikesevalguse ekspositsiooni järgselt kontrollrühmaga võrreldes kergelt aja mediaanväärtuse langust tuumori formeerumiseni.

Selles uuringus saadud leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Korduvtoksilisuse dermaalsetes uuringutes Duac geeliga 2 erineval liigil 90 päeva jooksul ei avaldunud toksilisi toimeid, välja arvatud kerged lokaalsed ärritused.

Okulaarne ärritusuuring leidis, et Duac geel on vaid kergelt ärritav.

Bensoüülperoksiid

Loomadel läbiviidud toksilisuse uuringutes taluti bensoüülperoksiidi paikse manustamise korral hästi.

Kuigi kõrgetes annustes on bensoüülperoksiidil näidatud mõju DNA keerdude katkemisele, siis kättesaadavad teised mutageensuse, kartsinogeensuse ja foto-kokartsinogeensuse uuringud on tõestanud, et bensoüülperoksiid ei ole kartsinogeen ega fotokartsinogeen.

Reproduktsioonitoksilisuse kohta andmeid ei ole.

Klindamütsiin

In vitro ja *in vivo* uuringud ei ole esile toonud klindamütsiini potentsiaalset mutageensust. Ei ole läbi viidud pikaajalisi loomseid uuringuid, mis uuriksid klindamütsiini tumorigeenet potentsiaali.

Ühekordse ja korduvtoksilisuse ning reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Karbomeer (50000 mPa.s)

Dimetikoon (100 mm².s⁻¹)

Dinaatriumlaurüülsulfosuktsinaat

Dinaatriumedetaat

Glütserool

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid

Poloksameer 182

Puhastatud vesi

Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend: 18 kuud.

Pärast esmakordset avamist: 2 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Pärast preparaadi avamist: hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Seespoolt lakitud membraaniga pitseeritud alumiiniumtuubid, suletud keeratava polüetüleenkorgiga, pakendatud pappkarpi.

Pakendi suurused: 5, 6, 15, 25, 30, 50, 55, 60 ja 70 grammi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd.
Unit 2, Building 2500, Avenue 2000, Cork Airport Business Park, Cork
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

458004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.12.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020