

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexmedetomidine Kalceks, 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab deksmedetomidiiinvesinikkloriidi, mis on ekvivalentne 100 mikrogrammi deksmedetomidiiiniga.

Iga 2 ml ampull sisaldab 200 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

Iga viaal (4 ml täitemaht) sisaldab 400 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

Iga viaal (10 ml täitemaht) sisaldab 1000 mikrogrammi deksmedetomidiiini.

INN. *Dexmedetomidinum*

Valmislahuse kontsentratsioon pärast lahjendamist peab olema kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge värvitu või kollakas lahus, mille pH on 4,5...7,0.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Sedatsiooniks intensiivravi osakonnas täiskasvanud patsientidel, kes vajavad mitte sügavat sedatsiooni kui verbaalsele stimulatsioonile vastamine reaktsiooniga (vastab Richmondi agitatsiooni-sedatsiooni skaalale 0 kuni -3).

Sedatsiooniks mitteintubeeritud täiskasvanud patsientidel enne sedatsiooni nõudvaid diagnostilisi või kirurgilisi protseduure ja/või nende ajal, nt protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

**Täiskasvanud patsientide sedatsiooniks IRO-s (intensiivravi osakonnas), kes vajavad mitte sügavat sedatsiooni kui verbaalsele stimulatsioonile vastamine erutusega (vastab Richmondi agitatsiooni-sedatsiooni skaalale (RASS) 0 kuni -3).**

Ainult haiglas kasutamiseks. Dexmedetomidine Kalceks'i võivad manustada ainult spetsialistid, kellel on vastav väljaõpe intensiivravi patsientide raviks.

#### Annustamine

Patsiendid, kes on juba intubeeritud ja sedatsioonis, võib deksmedetomidiiinile üle minna esialgse infusioonikiirusega 0,7 mikrogrammi/kg/h, mida võib seejärel järk-järgult kohandada annuse vahemikus 0,2 kuni 1,4 mikrogrammi/kg/h, et saavutada soovitud sedatsioonitase sõltuvalt patsiendi vastusest. Nõrgestatud organismiga patsientidele on soovitatav alustada väiksema infusioonikiirusega.

Deksmedetomidin on väga tugeva toimega ja infusioonikiirust kontrollitakse iga **tunni** järel. Pärast annuse kohandamist ei pruugi saavutada uut tasakaalu sedatsiooni kuni ühe tunni jooksul.

#### *Maksimaalne annus*

Maksimaalset annust 1,4 mikrogrammi/kg/h ei tohi ületada. Kui deksmedetomidini maksimaalse annusega ei saavutata patsientidel adekvaatset sedatsiooni, tuleb üle minna teisele sedatiivsele ravimile.

Dexmedetomidine Kalceks'i löökannuse kasutamist sedatsiooniks IRO-s ei soovitata, sest seostatakse kõrvaltoimete sagenemisega. Kuni deksmedetomidini kliiniliste toimete ilmnemiseni võib manustada propofooli või midasolaami.

#### *Kestus*

Dexmedetomidine Kalceks'i kasutamise kohta kauem kui 14 päeva puuduvad kogemused. Juhul kui Dexmedetomidine Kalceks'i kasutatakse nimetatud perioodist kauem, tuleb kasutamist regulaarselt uuesti hinnata.

### **Mitteintubeeritud täiskasvanud patsientide sedatsiooniks enne sedatsiooni nõudvaid diagnostilisi või kirurgilisi protseduure ja/või nende ajal, nt protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon**

Dexmedetomidine Kalceks'i võivad manustada ainult spetsialistid, kellel on vastav väljaõpe patsiendi anesteesia läbiviimiseks operatsioonitoas või diagnostiliste protseduuride ajal. Kui Dexmedetomidine Kalceks'i manustatakse pideva sedatsiooni eesmärgil, peab patsiendi seisundit pidevalt jälgima isik, kes ei tegele diagnostilise või kirurgilise protseduuri läbiviimisega. Patsienti tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni, hüpertensiooni, bradükardia, respiratoorse depressiooni, hingamisteede obstruktsiooni, apnoe, düspnoe ja/või hapniku desaturatsiooni varajaste nähtude suhtes (vt lõik 4.8).

Käepärast peab olema võimalus kohe täiendavaks hapniku manustamiseks, mida tuleb teha vastavalt näidustusele. Hapniku saturatsiooni jälgimiseks tuleb kasutada pulssoksümeetriat.

Dexmedetomidine Kalceks'i manustatakse infusioonina löökannusega, millele järgneb infusioon säilitusannusega. Sõltuvalt protseduurist võib soovitud kliinilise toime saavutamiseks olla vajalik ka lokaalne anesteesia või analgeesia. Valulike protseduuride korral või kui vajatakse sügavamat sedatsiooni, on soovitatav kasutada lisaks analgeetikume või sedatiivseid ravimeid (nt opioidid, midasolaam või propofool). Dexmedetomidine Kalceks'i farmakokineetiline poolväärtusaeg on hinnanguliselt 6 minutit; sellega ning teiste manustatavate ravimite toimetega tuleb arvestada sobiva aja määramisel, mis on vajalik Dexmedetomidine Kalceks'i soovitud kliinilise toime tiitrimiseks.

#### *Protseduuriaegse sedatsiooni sissejuhatus:*

- Löökkannus 1,0 mikrogrammi/kg infundeeritakse 10 minuti jooksul. Vähem invasiivsete protseduuride korral, nt silmakirurgia, võib sobiv löökkannus olla 0,5 mikrogrammi/kg, mis infundeeritakse 10 minuti jooksul.

#### *Protseduuriaegse sedatsiooni säilitamine:*

- Infusiooni säilitusannusega alustatakse üldiselt 0,6...0,7 mikrogrammi/kg tunnis ning annust tiitritakse soovitud kliinilise toime saavutamiseks vahemikus 0,2...1 mikrogrammi/kg tunnis. Soovitud sedatsiooni saavutamiseks tuleb kohandada säilitusinfusiooni kiirust.

### Patsientide erigrupid

#### *Eakad*

Eakatel ei ole tavaliselt vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2). Eakatel patsientidel on ilmselt suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4), kuid protseduuriaegse sedatsiooni kohta olemasolevad vähesed andmed ei näita selget seost annusega.

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Maksakahjustus*

Kuna deksmedetomidiin metaboliseeritakse maksas, siis tuleb seda ettevaatusega kasutada maksakahjustusega patsientidel. Kaaluda tuleb vähendatud säilitusannuse kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Dexmedetomidine Kalceks'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Dexmedetomidine Kalceks'i tohib manustada ainult lahjendatud intravenoosse infusioonina kasutades kontrolliga infusiooniseadet. Instruksioonid ravimpreparaadi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kaugelearenenud südameblokaad (2 või 3 aste) kardiostimulaatori puudumisel.

Kontrollimatu hüpotensioon.

Ägedad tserebrovaskulaarsed seisundid.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgimine

Dexmedetomidine Kalceks on mõeldud kasutamiseks intensiivravis, operatsioonitoas ja diagnostiliste protseduuride ajal. Kasutamine teistes keskkondades ei ole soovitatav. Dexmedetomidine Kalceks'i infusiooni ajal tuleb kõikidel patsientidel jälgida südamefunktsiooni pidevalt. Mitteintubeeritud patsientidel tuleb jälgida hingamist respiratoorse depressiooni ja mõnedel juhtudel apnoe riski tõttu (vt lõik 4.8).

Teadete alusel on taastumisaja kestus pärast deksmedetomidiini manustamist ligikaudu üks tund.

Deksmedetomidiini kasutamisel ambulatoorses ravis peab patsiendi ohutuse tagamiseks hoolikat jälgimist jätkama vähemalt ühe tunni jooksul (või kauem, sõltuvalt patsiendi seisundist) ning seejärel peab veel vähemalt ühe tunni jooksul jätkuma patsiendi meditsiiniline järelevalve.

### Üldised ettevaatusabinõud

Dexmedetomidine Kalceks'i ei tohi manustada boolusannusena ning IRO-s ei ole soovitatav kasutada löökannust. Seetõttu peab ravimi kasutaja olema valmis agitatsiooni kiireks kontrolliks või protseduuride ajal, eriti esimeste ravitundide ajal, kasutama alternatiivset sedatiivset ainet. Protseduuriaegse sedatsiooni korral võib kasutada teise sedatiivse aine väikest boolusannust, kui vajalik on sedatsiooni kiire suurendamine.

Mõned Dexmedetomidine Kalceks'i saavad patsiendid on stimuleerimisel ärkvel ja erksad. Kuid ainult need sümptomid ei näita toime puudumist, kui teisi kliinilisi märke ja sümptomeid ei ole.

Tavaliselt ei põhjusta deksmedetomidiin sügavat sedatsiooni ja patsienti saab kergesti äratada. Seetõttu ei sobi deksmedetomidiin patsientidele, kes ei talu sellist toimet, näiteks kes vajavad pidevat sügavat sedatsiooni.

Dexmedetomidine Kalceks'i ei tohi kasutada üldanesteesias induksioonravimina intubatsioonil või sedatsiooniks lihasrelaksantide kasutamisel.

Deksmedetomidiinil puudub teistele sedatiivsetele ainetele omane krambivastane toime ning seega ei pärsi ta kaasuvat krambiaktiivsust.

Deksmedetomidiini kombineerimisel teiste rahustite või kardiovaskulaarse toimega ravimitega tuleb olla ettevaatlik, kuna võivad tekkida aditiivsed toimed.

Dexmedetomidine Kalceks'i ei ole soovitatav kasutada patsiendi poolt kontrollitud sedatsiooniks. Puuduvad piisavad andmed.

Dexmedetomidine Kalceks'i kasutamisel ambulatoorsetel patsientidel peab patsient üldjuhul ravilt lahkuma kolmanda osapoole saatel. Patsiendile tuleb soovitada, et ta hoiduks autojuhtimisest või muudest ohtlikest tegevustest ning võimalusel väldiks teiste sedatiivsete ainete (nt bensodiasepiinid, opioidid, alkohol) kasutamist sobiva aja jooksul, mis sõltub deksmedetomidiini toime tugevusest, protseduurist, samaaegselt kasutatud ravimitest, patsiendi vanusest ja seisundist.

Deksmedetomidiini tuleb eakatele manustada ettevaatusega. Üle 65-aastastel eakatel võib olla suurem kalduvus hüpotensiooni tekkeks deksmedetomidiini, sh löökannuse, manustamisel protseduuriaegse sedatsiooniks. Tuleb kaaluda annuse vähendamist. Palun vt lõik 4.2.

#### Kardiovaskulaarsed toimed ja ettevaatusabinõud

Deksmedetomidiin vähendab südame löögisagedust ja vererõhku kesknärvisüsteemi sümpaatilise osa inhibeerimise kaudu, kuid suuremad kontsentratsioonid põhjustavad perifeerset vasokonstriksiooni, mis põhjustab hüpertensiooni (vt lõik 5.1). Seetõttu ei sobi deksmedetomidiin raske kardiovaskulaarse ebastabiilsuse korral.

Ettevaatus on vajalik deksmedetomidiini manustamisel patsientidele olemasoleva bradükardia korral. Andmed Dexmedetomidine Kalceks'i toimete kohta patsientidel südame löögisagedusega < 60 on väga piiratud, mistõttu on vajalik eriline ettevaatus selliste patsientidega. Bradükardia ei vaja tavaliselt ravi, kuid sageli aitavad antikolinergilised ravimid või vajadusel annuse vähendamine. Hea füüsilise vormiga ja puhkeolekus aeglase südame löögisagedusega patsiendid võivad olla eriti tundlikud alfa-2 retseptorite agonistide bradükardilisele toimele ja teatatud on isegi mööduvast siinussõlmeseiskusest. Teatatud on südameseiskuse juhtudest, millele eelneb sageli bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad (vt lõik 4.8).

Deksmedetomidiini vererõhku alandav toime võib suurema tõenäosusega ilmned eelneva hüpotensiooniga (eriti kui vasopressorid ei toimi), hüpovoleemiaga, kroonilise hüpotensiooniga või langenud funktsionaalse reservi patsientidel, näiteks raske ventrikulaarse düsfunktsiooni korral või eakatel, sellistel juhtudel on vajalik eriline ettevaatus (vt lõik 4.3). Hüpotensioon ei vaja tavaliselt spetsiifilist ravi, kuid vajadusel võib annust vähendada, manustada vedelikke ja/või vasokonstriktoreid.

Kahjustatud perifeerse autonoomse aktiivsusega (nt seljaaju vigastuse tõttu) patsientidel võib pärast deksmedetomidiiniga ravi alustamist rohkem esineda hemodünaamilisi muutusi, mistõttu tuleb ravida ettevaatusega.

Peamiselt löökannuse kasutamisel on täheldatud mööduvat hüpertensiooni, mis on seotud deksmedetomidiini perifeerse vasokonstriktiivse toimega, mistõttu löökannust ei soovitata kasutada sedatsiooniks IRO tingimustes. Hüpertensioon ei vaja tavaliselt ravi, kuid soovitatav on vähendada pidevat infusiooni kiirust.

Ravimi kõrge kontsentratsiooni korral tekivad lokaalne vasokonstriksioon võib südame isheemiatõve või raske tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel omandada suurema tähenduse, mistõttu tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida. Müokardi või ajuisheemia sümptomite korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Ettevaatus on soovitatav deksmedetomidiini manustamisel koos spinaal- või epiduraalanesteesiaga, sest esineb võimalik suurenenud risk hüpotensiooni või bradükardia tekkeks.

#### Maksakahjustusega patsiendid

Ettevaatlik tuleb olla raske maksakahjustuse korral, kuna liigne annus võib deksmedetomidiini kliirensi vähenemise tõttu suurendada kõrvaltoimete ohtu, liigset sedatsiooni või toimeaja pikenedamist.

### Neuroloogiliste häiretega patsiendid

Kogemused deksmedetomidiini kasutamise kohta raskete neuroloogiliste häirete korral, näiteks peavigastused, ja pärast neurokirurgilisi operatsioone, on piiratud, mistõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega, eriti sügava sedatsiooni vajadusel. Ravi valimisel tuleb arvestada, et deksmedetomidiin võib vähendada verevoolu aju ja koljusisest rõhku.

### Muud

Alfa-2 agonistidel on pärast pikaajalise ravi järsul lõpetamisel harva täheldatud ärajäturreaktsioone. Agitatsiooni ja hüpertensiooni esinemisel pärast ravi lõpetamist deksmedetomidiiniga tuleb seda võimalust arvestada.

Deksmedetomidiin võib indutseerida hüpertermiat, mis võib olla resistentne traditsiooniliste jahutusmeetodite suhtes. Püsiva ebaselge põhjusega palaviku esinemisel tuleb ravi deksmedetomidiiniga lõpetada ja seda ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on kalduvus maliigsele hüpertermiale.

Seoses deksmedetomidiini raviga on teatatud magediabeedist. Polüuuria tekkimisel on soovitatav ravi deksmedetomidiiniga lõpetada ning kontrollida seerumi naatriumisisaldust ja uriini osmolaalsust.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Deksmedetomidiini koosmanustamine anesteetikumide, rahustite, hüpnootikumide ja opioididega põhjustab tõenäoliselt toimete sh sedatiivse, anesteetilise ja kardiorespiratoorse toime tugevnemist. Toime tugevnemist tõestavad spetsiifilised uuringud isofluraani, propofooli, alfentaniili ja midasolaamiga.

Farmakokineetilisi koostoime uuringuid deksmedetomidiini ja isofluraani, propofooli, alfentaniili ning midasolaami vahel ei ole läbi viidud. Kuid võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu võib deksmedetomidiini koosmanustamisel vajalik olla deksmedetomidiini või koosmanustatava anesteetikumi, rahusti, hüpnootikumi või opioidi annuse vähendamine.

CYP ensüümide, sh deksmedetomidiini poolt inhibeeritava CYP2B6, inhibeerimist on uuritud inimese maksa mikrosoomide inkubatsioonides. *In vitro* uuring näitab, et tõenäoliselt *in vivo* esineb koostoime deksmedetomidiini ja substraatide vahel, mille metabolismis domineerib CYP2B6.

Deksmedetomidiini induktsiooni *in vitro* uuriti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümidega ning *in vivo* induktsiooni ei saa välistada. Kliiniline tähtsus ei ole teada.

Kuigi koostoime uuringus esmolooliga olid täiendavad toimed tagasihoidlikud, tuleb arvestada tugevnenud hüpotensiivsete ja bradükardiliste toimete esinemisega patsientidel, kes saavad teisi samu toimeid põhjustavaid ravimeid, näiteks beetablokaatoreid.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Deksmedetomidiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Dexmedetomidine Kalceks'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi deksmedetomidiiniga.

### Imetamine

Deksmedetomidiin eritub inimese rinnapiima, kuid 24 tundi pärast ravi lõpetamist on ravimi kontsentratsioon allpool määramispiiri. Riski imikutele ei saa välistada. Arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele, tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi deksmedetomidiiniga.

#### Fertiilsus

Rottide fertiilsuse uuringus puudus deksmedetomidiinil toime isas- või emaslooma fertiilsusele. Andmed inimese fertiilsuse kohta puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsientidele tuleb soovitada, et nad ei juhiks autot ega osaleks ohtlikes tegevustes sobiva aja jooksul pärast Dexmedetomidine Kalceks'i manustamist protseduuriaegseks sedatsiooniks.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### Täiskasvanute sedatsioon intensiivraviosakonnas (IRO)

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed deksmedetomidiini kohta IRO tingimustes on hüpotensioon, hüpertensioon ja bradükardia, mis esinesid ligikaudu vastavalt 25%, 15% ja 13% patsientidest. Hüpotensioon ja bradükardia olid samuti kõige sagedamini deksmedetomidiiniga seotud rasked kõrvaltoimed, mis esinesid vastavalt 1,7% ja 0,9% randomiseeritud intensiivravi osakonna (IRO) patsientidest.

#### Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, millest on kõige sagedamini teatatud deksmedetomidiini protseduuriaegseks sedatsiooniks kasutamisel:

- hüpotensioon (55% deksmedetomidiini rühmas vs. 30% platseeborühmas)
- respiratoorne depressioon (38% deksmedetomidiini rühmas vs. 35% platseeborühmas)
- bradükardia (14% deksmedetomidiini rühmas vs. 4% platseeborühmas)

#### Kõrvaltoimete loend koondtabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on intensiivravi kliinilistes uuringutes kogutud andmed.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem on toodud esimesena, kasutades järgmist konventsiooni: 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  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

### **Tabel 1. Kõrvaltoimed**

#### ***Endokriinsüsteemi häired***

Teadmata: magediabeet

#### ***Ainevahetus- ja toitumishäired***

Sage: hüperglükeemia, hüpoglükeemia

Aeg-ajalt: metaboolne atsidoos, hüpoalbumineemia

#### ***Psühhiaatrilised häired***

Sage: agitatsioon

Aeg-ajalt: hallutsinatsioon

#### ***Südame häired***

Väga sage: bradükardia<sup>1,2</sup>

Sage: müokardi isheemia või infarkt, tahhükardia

Aeg-ajalt: atriorentrikulaarne blokaad<sup>1</sup>, südame minutimahu langus, südameseiskus<sup>1</sup>

### ***Vaskulaarsed häired***

Väga sage: hüpotensioon<sup>1,2</sup>, hüpertensioon<sup>1,2</sup>

### ***Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired***

Väga sage: respiratoorne depressioon<sup>2,3</sup>

Aeg-ajalt: düspnoe, apnoe

### ***Seedetrakti häired***

Sage: iiveldus<sup>2</sup>, oksendamine, suukuivus<sup>2</sup>

Aeg-ajalt: kõhupuhitus

### ***Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid***

Sage: ärajätusündroom, hüpertermia

Aeg-ajalt: ravim ei toimi, janu

<sup>1</sup> Vt lõiku "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"

<sup>2</sup> Kõrvaltoimed, mida täheldati ka protseduuriaegse sedatsiooni uuringutes

<sup>3</sup> Esinemissagedus „sage“ IRO sedatsiooni uuringutes

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliiniliselt märkimisväärset hüpotensiooni või bradükardiat tuleb ravida nagu lõigus 4.4 kirjeldatud.

Suhteliselt tervetel mitte-IRO patsientidel, keda raviti deksmedetomidiniga, põhjustas bradükardia mõnikord siinussõlmeseiskuse või pausi. Sümptomeid raviti jalgade kõrgemale tõstmisega ja antikolinergiliste ravimitega, nt atropiin või glükopürrolaat. Olemasoleva bradükardiaga patsientidel progresseerus bradükardia üksikjuhtudel asüstoolia perioodideks. Teatatud on südameseiskuse juhtudest, millele eelneb sageli bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad.

Hüpertensiooni teket on seostatud löökannuse kasutamisega, selle reaktsiooni teket saab vähendada löökannuse vältimisega või infusiooniiruse või löökannuse vähendamisega.

### Lapsed

Lastel > 1 kuu pärast sündi peamiselt operatsioonijärgselt, on hinnatud ravi kuni 24 tundi IRO-s ja ohutusprofiil on olnud sarnane täiskasvanutele. Andmed vastsündinud imikutel (28...44 rasedusnädalat) on väga piiratud ja kitsendatud säilitusannustele ≤ 0,2 mikrogrammi/kg/h. Üksikjuhul teatati kirjanduses vastsündinul esinenud hüpothermilisest bradükardiast.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes andmetes on teatatud mitmetest deksmedetomidini üleannustamise juhtudest. Teatatud juhtudel olid kõrgeimad deksmedetomidini infusiooniirused kuni 60 mikrogrammi/kg/h 36 minuti jooksul ja 30 mikrogrammi/kg/h 15 minuti jooksul vastavalt 20-kuu vanusel lapsel ja täiskasvanul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses üleannustamisega, on bradükardia, hüpotensioon, hüpertensioon, liigne sedatsioon, respiratoorne depressioon ja südameseiskus.

### Ravi

Kliiniliste sümptomitega üleannustamise korral tuleb deksmedetomidini infusiooni vähendada või lõpetada. Võimalikud toimed on peamiselt seotud kardiovaskulaarse süsteemiga ja neid tuleb ravida nagu kliiniliselt kohane (vt lõik 4.4). Suurte kontsentratsioonide korral on hüpertensiooni võimalus tõenäolisem kui hüpotensioon. Kliinilistes uuringutes siinussõlmeseiskus taandus spontaanselt või

allus ravile atropiini ja glükopürrolaadiga. Elustamine oli vajalik raskete üleannustamistega seotud üksikjuhtudel, kui esines südameseiskus.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Psühholeptikumid, teised uinutid ja rahustid, ATC-kood: N05CM18

Deksmedetomidiin on selektiivne alfa-2 retseptorite agonist, millel on ulatuslikud farmakoloogilised omadused. Sellel on sümpaatilist närvisüsteemi inhibeeriv toime vähendades noradrenaliini vabanemist sümpaatilistes närvilõpmetes. Sedatiivsed toimed avalduvad üle *locus coeruleus*'e noradrenaliini vabanemise pärssimise tõttu, mis on ajutüves asuv peamine noradrenergiline tuum. Deksmedetomidiinil on analgeetilised ja anesteetilised/analgeetilised säästvad toimed.

Kardiovaskulaarsed toimed sõltuvad annusest; tsentraalsed toimed domineerivad väiksema infusioonikiiruse korral, mis põhjustab südame löögisageduse ja vererõhu langust. Suuremate annuste korral tugevnevad perifeersed vasokonstriktsiooni toimed, mis põhjustavad süsteemse vaskulaarse resistensuse ja vererõhu tõusu, samal ajal kui bradükardilised toimed endiselt säilivad.

Deksmedetomidiinil peaaegu puudub hingamist pärssiv toime, kui manustada seda monoteerapiana tervetele isikutele.

#### Täiskasvanute sedatsioon intensiivravi osakonnas (IRO)

Platseebokontrollitud uuringutes vähendas deksmedetomidiin operatsioonijärgsetel IRO patsientidel, kes olid eelnevalt intubeeritud ja sedeeritud midasolaami või propofooniga, märkimisväärt vajadust mõlema rahusti (midasolaam või propofoon) ja opioidide järele 24 tunnise sedatsiooni ajal. Enamik deksmedetomidiini patsiente ei vajanud täiendavat sedatiivset ravi. Patsiente oli võimalik edukalt ekstubeerida ilma deksmedetomidiini infusiooni lõpetamist. Uuringud mitte-IRO-s näitasid, et deksmedetomidiini võib ohutult patsientidele manustada ilma endotrahheaalse intubatsioonita adekvaatse jälgimise all.

Sedatsiooniulatus oli deksmedetomidiinil sarnane midasolaami (suhtarv 1,07; 95% CI 0,971, 1,176) ja propofooliga (suhtarv 1,00; 95% CI 0,922, 1,075) peamiselt patsientidel, kes vajasisid IRO-s kuni 14 päeva edasist kerget kuni mõõdukat sedatsiooni (RASS 0 kuni -3); midasolaamiga võrreldes vähenes mehhaanilise ventilatsiooni kestus ja midasolaami ning propofooliga võrreldes vähenes ekstubeerimisaeg. Võrreldes midasolaami ja propofooliga ärkasid patsiendid kergemini, olid koostööaltimad ja suhtlemisvõimelisemad, sõltumata sellest, kas neil esines valu või mitte. Deksmedetomidiinravi saanud patsientidel esines sagedamini hüpotensiooni ja bradükardiat, kuid vähem esines tahhükardiat kui midasolaami saanud patsientidel ja sagedamini esines tahhükardiat propofoolravi saanud patsientidel, kuid hüpotensiooni esinemissagedus oli sarnane. Midasolaamiga võrreldes esines uuringus vähem CAM-ICU skaala järgi mõõdetud deliiriumi ning ka propofooliga võrreldes esines deksmedetomidiinil vähem deliiriumiga seotud kõrvalnähte. Nende patsientide puhul, kellel ebapiisava sedatsiooni tõttu kasutamine lõpetati, mindi üle propofoolile või midasolaamile. Ebapiisava sedatsiooni oht suurenes patsientidel, keda oli raske rahustada standardraviga vahetult enne ravi vahetamist.

Tõendeid efektiivsusest lastel täheldati kontrollitud annusega IRO uuringus, peamiselt operatsioonijärgsel populatsioonil vanuses 1 kuu kuni ≤ 17 aastat. Ligikaudu 50% deksmedetomidiiniga ravitud patsientidest ei vajanud lisaannust midasolaami mediaanse 20,3-tunnise raviperioodi jooksul, mis ei ületanud 24 tundi. Andmed > 24-tunnise ravi kohta puuduvad. Andmed vastsündinud imikutel (28...44 rasedusnädalat) on väga piiratud ja kitsendatud väikestele annustele (≤ 0,2 mikrogrammi/kg/h) (vt lõigud 5.2 ja 4.4). Vastsündinud lapsed võivad olla eriti tundlikud deksmedetomidiini bradükardilistele toimetele hüpotermia olemasolul ja südame löögisagedusest sõltuva südame minutimahuga seotud haiguste korral.



Topeltpimedas võrdlusravimi kontrolliga IRO uuringutes oli deksmedetomidiiniga (n=778) ravitud patsientidel kortisooli supressiooni sagedus 0,5% võrreldes 0%-ga midasolaami (n=338) või propofooliga (n=275) ravitud patsientide puhul. Sellised juhtumid teatati 1 korral kerge ja 3 korral mõõduka toimega.

### Protseduuriaegne/ärkvelolekus sedatsioon

Deksmedetomidiini ohutust ja efektiivsust mitteintubeeritud patsientide sedatsiooniks enne kirurgilisi ja diagnostilisi protseduure või nende ajal hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekesuselises kliinilises uuringus.

- Uuringus 1 randomiseeriti plaanilise kirurgia/protseduuri patsiendid, kes said kas üldanesteesiast jälgimise all või lokaalset/regionaalset anesteesiast, saama infusiooni löökannusega kas deksmedetomidiini annusega 1 mikrogramm/kg (n=129) või 0,5 mikrogrammi/kg (n=134) või platseebot (füsioloogiline soolalahus; n=63), mis manustati 10 minuti jooksul; seejärel jätkati säilitava infusiooniga, mida alustati annusega 0,6 mikrogrammi/kg/h. Uuringuravimi infusiooni säilitusannusega tiitriti vahemikus 0,2 mikrogrammi/kg/h kuni 1 mikrogramm/kg/h. Patsientide osakaal, kes saavutasid soovitud sedatsiooni (teadvuse/sedatsiooni skaala skoor jälgija hinnangul  $\leq 4$ ) ilma vajaduseta kasutada päästeravimit midasolaami, oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini saanud patsientide seas 54% ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide seas 40%, võrreldes 3%-ga platseebot saanud patsientide seas. 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini rühma ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühma randomiseeritud patsientide seas oli riskide erinevus võrreldes platseeboga vastavalt 48% (95% CI: 37%...57%) ja 40% (95% CI: 28%...48%). Midasolaami päästeannuse mediaan (vahemik) oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 1,5 (0,5...7,0) mg, 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 2,0 (0,5...8,0) mg ja platseeborühmas 4,0 (0,5...14,0) mg. Midasolaami keskmise päästeannuse erinevus võrreldes platseeboga oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini ja 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini rühmades vastavalt -3,1 mg (95% CI: -3,8...-2,5) ja -2,7 mg (95% CI: -3,3...-2,1) deksmedetomidiini kasuks. Mediaanaeg esimese päästeravimi annuseni oli 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 114 minutit, 0,5 mikrogrammi/kg deksmedetomidiini saanud patsientide rühmas 40 minutit ja platseeborühmas 20 minutit.
- Uuringus 2 randomiseeriti patsiendid, kellel teostati ärkvelolekus fiiberoptiline intubeerimine paikse anesteesiaga, saama löökannuses infusiooni 1 mikrogramm/kg deksmedetomidiiniga (n=55) või platseeboga (füsioloogiline soolalahus) (n=50), mis manustati 10 minuti jooksul; seejärel manustati säilitavat infusiooni fikseeritud annuses 0,7 mikrogrammi/kg/h. Patsientidel olli võimalus saada pääste midasolaami vastavalt vajadusele Ramsay sedatsiooni skaala  $\geq 2$  saavutamiseks ja/või säilitamiseks. Efektiivsuse tulemused näitasid, et deksmedetomidiin oli efektiivsem kui platseeborühm, kui seda kasutati intubeerimata patsientide rahustamiseks. Viiskümmend kolm protsenti (53%) deksmedetomidiini saanud patsientidest ei vajanud pääste midasolaami võrreldes 14% platseebot saanud patsientidega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Deksmedetomidiini farmakokineetikat on hinnatud pärast lühiajalist intravenoosset manustamist tervetel vabatahtlikel ja pärast pikaajalist infusiooni IRO patsientidel.

### Jaotumine

Deksmedetomidiin näitab kahe-kambrilist paigutusmudelit. Tervetel vabatahtlikel näitab see kiiret jaotumisfaasi jaotumise poolväärtusajaga ( $t_{1/2\alpha}$ ) ligikaudu 6 minutit. Ligikaudne keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on 1,9 kuni 2,5 tundi (minimaalselt 1,35, maksimaalselt 3,68 tundi) ja keskmine püsiseisundi jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) on ligikaudu 1,16 kuni 2,16 l/kg (90 kuni 151 liitrit). Plasmakliirens ( $Cl$ ) on keskmiselt 0,46 kuni 0,73 l/h/kg (35,7 kuni 51,1 l/h). Keskmine kehakaal, mis on seotud  $V_{ss}$  ja  $Cl$ -ga, oli 69 kg. Deksmedetomidiini plasma

farmakokineetika on IRO patsientidel sarnane pärast > 24 h infusiooni. Farmakokineetika parameetrid on:  $t_{1/2}$  ligikaudu 1,5 tundi, Vss ligikaudu 93 liitrit ja Cl ligikaudu 43 l/h. Deksmetomidini farmakokineetika on lineaarne annuse vahemikus 0,2 kuni 1,4 mikrogrammi/kg/h ja see ei akumuleeru kuni 14 päevase ravi korral. Deksmetomidini seondub 94% ulatuses plasmaproteiinidega. Plasmaproteiinidega seonduvus on konstantne kontsentratsioonide vahemikus 0,85 kuni 85 ng/ml. Deksmetomidini seondub nii seerumi humaanalbumiini kui ka alfa-1-glükoproteiinhappe seerumi albumiiniga, mis on deksmetomidiniiga peamine plasmaseonduv proteiin.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Deksmetomidini elimineeritakse ulatusliku maksa metabolismi kaudu. On kolm erinevat tüüpi esialgset metaboolset reaktsiooni; otsene N-glükuroniseerimine, otsene N-metüülumine ja tsütokroom P450 katalüüsitud oksüdeerimine. Kõige rohkem on ringluses deksmetomidini metaboliitidest kaks isomeerset N-glükuroniidi. Metaboliit H-1, N-metüül-3-hüdroksümetüüldeksmetomidini O-glükuroniid on samuti üks peamistest ringlevatest deksmetomidini biotransformatsiooni produktide. Tsütokroom P450 katalüüsib kahe vähemtähtsa ringleva metaboliidi moodustumist, 3-hüdroksümetüüldeksmetomidini, mis on moodustunud 3-metüüldeksmetomidini rühma hüdroksüülimisel, ja H-3, mis on moodustunud imidasoolringi oksüdeerimisel. Olemasolevate andmete põhjal võib väita, et oksüdeeritud metaboliitide moodustumine on vahendatud mitme CYP vormi (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 ja CYP2C19) poolt. Nendel metaboliitidel on ebaoluline farmakoloogiline aktiivsus.

Pärast intravenooset manustamist radiomärgistatud deksmetomidiniiga leiti 9 päeva möödumisel keskmiselt 95% radioaktiivsust uriinist ja 4% väljaheitest. Peamised uriiniga erituvad metaboliidid olid kaks isomeerset N-glükuroniidi, mis kokku moodustasid ligikaudu 34% annusest ja N-metüül-3-hüdroksümetüüldeksmetomidini O-glükuroniid, mis moodustas 14,51% annusest. Vähemtähtsad metaboliidid deksmetomidini karboksüülhappe, 3-hüdroksümetüüldeksmetomidini ja selle O-glükuroniid individuaalselt moodustasid 1,11 kuni 7,66% annusest. Muutumatu lähteravimit leiti uriinist alla 1%. Ligikaudu 28% uriini metaboliitidest on identifitseerimata vähemtähtsad metaboliidid.

#### Patsientide erigrupid

Soo või vanusega seotud suuri farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

Deksmetomidini seonduvus plasmaproteiinidega on vähenenud maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervetega. Keskmise protsent seonduvatest deksmetomidiniist plasmast ulatus 8,5% tervetel kuni 17,9% raske maksakahjustusega patsientidel. Erineva maksakahjustuse astmega patsientidel (Child-Pugh klass A, B, või C) oli vähenenud deksmetomidini hepaatiline kliirens ja pikenenud plasma eliminatsiooni  $t_{1/2}$ . Keskmised seonduvatest deksmetomidini plasmakliirensi väärtused kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 59%, 51% ja 32% tervetel mõõdetud väärtustest. Keskmise  $t_{1/2}$  kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel oli pikenenud vastavalt 3,9; 5,4, ja 7,4 tundi. Kuigi deksmetomidini manustatakse kuni toime saavutamiseni, võib olla vajalik kaaluda esialgse/säilitusannuse vähendamist maksakahjustusega patsientidel sõltuvalt kahjustuse astmest ja ravivastusest.

Deksmetomidini farmakokineetika raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel võrreldes tervetega ei ole muutunud.

Andmed vastsündinud imikutel (28-44 rasedusnädalat) kuni lastel vanuses 17 eluaastat on piiratud. Deksmetomidini poolväärtusaeg lastel (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat) on sarnane täiskasvanutega, kuid vastsündinud imikutel (alla 1 kuu vanused) on see pikem. Vanuserühmas 1 kuu kuni 6 aastat oli kehakaaluga kohandatud plasmakliirens suurem, kuid vähenes vanematel lastel. Kehakaaluga kohandatud plasmakliirens vastsündinud imikutel (alla 1 kuu vanused) oli madalam (0,9 l/h/kg) kui vanematel gruppidel tulenevalt ebaküpsusest. Olemasolevad andmed on kokku võetud järgnevas tabelis:

Vanus	N	Keskmine (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)

Alla 1 kuu	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
1 kuni < 6 kuud	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
6 kuni < 12 kuud	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
12 kuni < 24 kuud	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
2 kuni < 6 aastat	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
6 kuni < 17 aastat	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud deksmedetomidiniil toimet rottide isas- ega emasloomade fertiilsusele ja teratogeenseid toimeid ei täheldatud rottidel ega küülikutel.

Maksimaalne intravenoosselt manustatud annus uuringus küülikutega oli 96 mikrogrammi/kg/ööpäevas, mis andis ravimi sarnase ekspositsiooni nagu kliinilistes uuringutes täheldatud. Maksimaalne subkutaanselt manustatud annus rottidele oli 200 mikrogrammi/kg/ööpäevas, mis põhjustas lootesurma ja loote kehakaalu vähenemise. Neid toimeid seostati kindlalt toksilisusega emasloomale. Loote kehakaalu vähenemist täheldati samuti rottide fertiilsusuuringus alates annusest 18 mikrogrammi/kg/ööpäevas, millega kaasnes hilinenud luustumine alates annusest 54 mikrogrammi/kg/ööpäevas. Rottidel täheldatud ekspositsiooni tase oli madalam kliinilisest ekspositsioonist.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Sobivusuuringud on näidanud deksmedetomidini potentsiaali adsorbeeruda mõnedele naturaalselt tüüpi kummidele. Kuna deksmedetomidini annustatakse kuni toime saamiseni, on soovitatav kasutada sünteetilisest materjalist komponente või kaetud naturaalsest kummist tihendeid.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata ampullid: 5 aastat.  
Avamata viaalid: 2 aastat.

#### *Pärast lahjendamist*

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja jahutatud tingimustes (2°C...8°C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi

temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi värvitust klaasist 2 ml ampullid ühe murdepunktiga.

I tüüpi värvitust klaasist viaalid (4 ml või 10 ml) bromobutüülkummist korkidega, mis on kaetud eemaldatavate alumiiniumist katetega.

Pakendi suurus:

2 ml ampullid, 5 või 25 ampulli pakendis.

4 ml viaalid, 1 või 4 viaali pakendis.

10 ml viaalid, 1 või 4 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ampullid ja viaalid on kasutamiseks ainult ühele patsiendile.

##### *Lahuse valmistamine*

Manustamiseks vajaliku kontsentratsiooni kas 4 mikrogrammi/ml või 8 mikrogrammi/ml saamiseks tuleb Dexmedetomidine Kalceks lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi, Ringeri, Ringeri-laktaadi, mannitooli või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Palun vaadake allolevast tabelist infusiooni valmistamiseks vajaminevad kogused.

##### **Juhul kui vajatav kontsentratsioon on 4 mikrogrammi/ml**

<b>Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraadi kogus</b>	<b>Lahusti kogus</b>	<b>Infusiooni lõplik kogus</b>
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

##### **Juhul kui vajatav kontsentratsioon on 8 mikrogrammi/ml**

<b>Dexmedetomidine Kalceks 100 mikrogrammi/ml infusioonilahuse kontsentraadi kogus</b>	<b>Lahusti kogus</b>	<b>Infusiooni lõplik kogus</b>
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

Lahust tuleb segunemiseks õrnalt loksutada.

Dexmedetomidine Kalceks'i tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste sisalduse ja värvimuutuse osas.

Dexmedetomidine Kalceks'i sobivust on tõestatud järgmiste intravenoossete vedelike ja ravimpreparaatidega koosmanustamisel:

Ringeri-laktaadilahus, 5% glükoosilahus, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus, 200 mg/ml (20%) mannitool, naatriumtiopentaal, etomidaat, vekurooniumbromiid, pankurooniumbromiid, suksinüülkoliin, atrakuuriumbesülaad, mivakuuriumkloriid, rokurooniumbromiid, glükopürrolaatbromiid, fenüülefriinvesinikkloriid, atropiinsulfaat, dopamiin, noradrenaliin, dobutamiin, midasolaam, morfiinsulfaat, fentanüültsitrat ja plasmaasendaja.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lāti  
Tel: +371 6708 3320  
E-post: kalceks@kalceks.lv

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

980519

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.03.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2022