

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yaldigo, 1600 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 1600 mg mesalasiini.

INN. *Mesalazinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

Punakaspruuni värvi pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett suurusega 23 mm x 11 mm x 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni mõõduka raskusega haavandilise koliidi ägenemise ravi ja remissiooni säilitamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud, sh eakad (>65-aastased)

Ravimi annust tuleb kohandada vastavalt haiguse raskusele ja ravi taluvusele.

Ägenemise ravi: Ägenemise korral võib annust suurendada kuni 4800 mg ööpäevas, võetuna üks kord ööpäevas või jagatuna 2...3 annuseks.

Pärast remissiooni saavutamist vähendatakse annust järk-järgult kuni säilitusannuseni.

Isikutel, kellel 8. nädalaks ravivastus puudub, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Säilitusravi: 1600 mg üks kord ööpäevas.

Saadaval on teised suukaudsed mesalasiini preparaadid, kui alternatiivset säilitusravi annust peetakse sobivamaks.

Eakad

Eakatel ei ole uuringuid läbi viidud.

Lapsed

Yaldigo ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb klaasitäie veega tervelt alla neelata. Enne allaneelamist ei tohi neid purustada, murda ega närida. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Kui üks või mitu annust on jäänud võtmata, tuleb järgmine annus võtta tavalisel ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus salitsülaatide (sh mesalasiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarfiltratsioon $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vastavalt raviarsti ettekirjutusele tuleb enne ravi alustamist ja ravi ajal teha vereanalüüse (diferentseeritud verepilt; maksafunktsiooni parameetrid, nagu ALAT või ASAT; seerumi kreatiniin) ning uriinianalüüse (testribad). Soovitav on järelkontroll 14 päeva pärast ravi alustamist ja seejärel veel kaks kuni kolm korda 4-nädalase intervalliga.

Kui näidud on normipärased, peab kontrollanalüüse läbi viima iga 3 kuu järel. Kui esinevad täiendavad nähud, tuleb analüüse läbi viia koheselt.

Neerukahjustus

Yaldigot ei tohi kasutada neerukahjustusega patsientidel. Kui neerufunktsioon ravi ajal halveneb, tuleb mõelda Yaldigost tingitud nefrotoksilisusele ja ravi koheselt lõpetada.

Yaldigo kasutamise korral on soovitatav enne ravi kui ka korduvalt ravi ajal jälgida neerufunktsiooni.

Nefrolitiaas

Mesalasiini kasutamisel on teatatud nefrolitiaasi juhtudest, sealhulgas 100% mesalasiini sisaldusega neerukividest. Ravi ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku.

Vere düskraasia

Väga harvadel juhtudel on täheldatud vere tõsist düskraasiat. Vere düskraasiale viitavate sümptomite või haigusnähtude (nt ebaselge põhjusega veritsused, hematoom, purpur, aneemia, püsiv palavik või kurguvalu) ilmnemisel või nende kahtluse korral tuleb Yaldigo ravi kohe katkestada ning patsiendid peavad kiiresti pöörduma arsti poole.

Maksakahjustus

Yaldigot kasutataval patsientidel on teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest. Maksakahjustusega patsientidel tuleb Yaldigot kasutada ettevaatusega.

Südame ülitundlikkusreaktsioonid

Yaldigo-ravi ajal on harva teatatud mesalasiinist tingitud südame ülitundlikkusreaktsioonidest (müo- ja perikardiit). Kui kahtlustatakse mesalasiinist tingitud südame ülitundlikkust, ei tohi Yaldigot kasutada. Ettevaatusega tuleb Yaldigot kasutada patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allregilise taustaga müo- või perikardiit.

Kopsuhaigus

Kopsuhaigusega patsiente, eriti astma esinemise korral, on vajalik väga hoolikalt jälgida ravi ajal Yaldigoga.

Ülitundlikkus sulfalasiini suhtes

Patsiente, kellel on teada kõrvaltoimete esinemine ravimite suhtes, mis sisaldavad sulfalasiini, tuleb ravida hoolika arstliku järeelvalve all. Mesalasiini ägeda talumatuse sümptomite (nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu ja lööve) ilmnemisel tuleb ravi kohe katkestada.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand

Mao- või kaksteistsõrmikuhaavandi esinemise korral tuleb ravi teostada ettevaatusega.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb Yaldigot manustada ettevaatusega, seda võib anda ainult normaalse neerufunktsiooniga või kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Andmed ravimi toime kohta lastel on piiratud, vt lõik 4.2.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Piiratud andmete alusel võib mesalasiin vähendada varfariini antikoagulaatiivset toimet.

Mesalasiini samaaegsel kasutamisel koos teadaolevate nefrotoksiliste ravimitega (sh mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja asatiopriin või metotreksaat) tuleb olla ettevaatlik, sest need ravimid võivad suurendada kõrvaltoimete esinemise riski neerudes.

Patsientidel, keda ravitakse samaaegselt asatiopriini, 6-merkaptopuriini või tioguaniiniga, tuleb arvestada võimalusega, et need ravimid võivad tugevdada müelosupressiivset toimet. Selle tulemusel võib esineda eluohtlikke infektsioone. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni ja müelosupressiooni sümptomite suhtes. Nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel, eriti ravi alguses, tuleb regulaarselt (kord nädalas) kontrollida verenäitajaid, eelkõige leukotsüütide, trombotsüütide ja lümfotsüütide arvu, vt lõik 4.4.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Yaldigo kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Siiski ei leitud piiratud arvul rasedatel ravi ajal mesalasiiniga negatiivseid toimeid rasedusele, lootele või vastsündinu tervislikule seisundile. Hetkel ei ole preparaadi kasutamise kohta raseduse perioodil rohkem olulist epidemioloogilist teavet.

Ühel juhul on täheldatud neerupuudulikkust vastsündinul, kelle ema sai raseduse ajal pikaajalist ravi mesalasiini suure annusega (2...4 g ööpäevas, suukaudselt).

Loomkatsed suukaudse mesalasiiniga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Yaldigot tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Imetamine

N-atsetüül-5-aminosalitsüülhape ja väiksemas koguses mesalasiin erituvad rinnapiima. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Preparaadi kasutamise kohta imetavatel naistel on kogemused piiratud.

Ülitundlikkusreaktsioone, nagu kõhulahtisus, ei saa imikul välistada. Seetõttu tohib Yaldigot rinnaga toitmise ajal kasutada ainult siis, kui sellest saadav oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud. Kui imikul tekib kõhulahtisus, tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Ei ole täheldatud toimeid fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Yaldigo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofili kokkuvõte

On teatatud ravimi organspetsiifilistest kõrvaltoimetest, mis kahjustasid südant, kopse, maksa, neerusid, pankreast, nahka ja nahaaluskudesid. Kliinilises uuringus teatatud kõige sagedamini esinevateks ravimiga seotud kõrvaltoimeteks on peavalu (1,7%), hematuuria (1,7%), kõhuvalu (1,5%), haavandiline koliit (1,5%) ja proteinuuria (1,5%).

Ravi tuleb koheselt peatada, kui ilmnevad ägedad ravimitalumatuse sümptomid, nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu ja lööve.

b) Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistest uuringutest ja teistest allikatest teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool:

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).

Organsüsteemi klass	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)
Vere ja lümfisüsteemi häired		eosinofiilia (allergilise reaktsiooni osana)		muutused vererakkude arvus (aplastiline aneemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia), vere düskraasia	
Immuunsüsteemi häired				ülitundlikkusreaktsioonid, nt allergiline eksanteem, ravimist tingitud palavik, erütematoosse luupuse sündroom, pankoliit	
Närvisüsteemi häired		paresteesia	peavalu, pearinglus	perifeerne neuropaatia	
Südame häired			müokardiit, perikardiit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				allergilised ja fibrootilised kopsureaktsioonid (sh düspnoe, köha, bronhospasm, alveoliit, pulmonaarne eosinofiilia, kopsu infiltratsioon, pneumoniit), interstitsiaalne pneumoonia, eosinofiilne pneumoonia, kopsukahjustus	
Seedetrakti häired	düspepsia		kõhuvalu, diarröa, meteorism, iiveldus, oksendamine	äge pankreatiit	

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Maksa ja sapiteede häired				muutused maksafunktsiooni näitajates (transaminaaside ja kolestaasi aktiivsuse suurenemine), hepatiit, kolestaatiline hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	urtikaaria, <i>pruritus</i>	valgustundlikkus*	alopeetsia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				müalgia, artralgia	luupusesarnane sündroom koos perikardiidi ja pleuroperikardiidi kui juhtivate sümptomite ning nahalööbe ja artralgiaga
Neerude ja kuseteede häired				neerufunktsiooni kahjustus, sh äge ja krooniline interstitsiaalne nefriit ning neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom, neerupuudulikkus, mis võib olla pöörduv, kui ravimi kasutamine varakult lõpetada	nefrolitiaas**
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				oligospermia (pöörduv)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		palavik, valu rinnus			
Uuringud					vere kreatiniinisalduse suurenemine, kehakaalu langus, kreatiini kliirensi vähenemine, amülaasisalduse suurenemine, erütrotsüütide settimisea suurenemine, kiirenemine, lipaasisalduse suurenemine, jääklämmastiku sisalduse suurenemine

*vt lõik c)

**Lisateavet vt lõik 4.4

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatud hulk ülalmainitud kõrvaltoimeid on tõenäoliselt seotud pigem põletikulise soolehaiguse kui Yaldigo-raviga. See kehtib eriti seedetrakti kõrvaltoimete, artralgia ja alopeetsia puhul.

Et vältida vere düskraasia teket, tuleb luuüdi depressiooniga patsiente ravi ajal eriti hoolikalt jälgida, vt lõik 4.4.

Mesalasiini manustamine koos immunosupressiivsete ravimitega, nt asatiopriini, 6-merkaptopuriini või tioguaaniiniga, võib esile kutsuda eluohtlikke infektsioone, vt lõik 4.5.

Valgustundlikkus

Raskematest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kellel on eelnevalt nahahaigused, nagu atoopiline dermatiit ja atoopiline ekseem.

d) Lapsed

Ohutusandmed Yaldigo kasutamise kohta lastel on piiratud. Arvatakse, et lastel on võimalike kõrvaltoimete sihtorganid samad, mis täiskasvanutel (süda, kopsud, maks, neerud, pankreas, nahk ja nahaaluskoed).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mesalasiin on aminosalitsülaad ja salitsülaadi mürgistuse nähud on tinnitus, vertiigo, peavalu, segasus, unisus, kopsuturse, dehüdratsioon higistamise, kõhulahtisuse ja oksendamise tõttu, hüpopglükeemia, hüperventilatsioon, elektrolüütide tasakaalu häired ja vere pH-taseme muutus ning hüpertermia. Ägeda üleannustamise korral võib abi olla salitsülaadi mürgistuse konventsionaalsest ravist. Hüpopglükeemia, vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired tuleb korrigeerida vastava raviga. Tuleb säilitada piisav neerufunktsioon.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soolepõletikuvastased ained, ATC-kood: A07EC02

Toimemehhanism

Yaldigo sisaldab mesalasiini ehk 5-aminosalitsüülhapet, mille paikne põletikuvastane toimemehhanism käärsoole limaskestale pole täiesti selge.

On näidatud, et Yaldigo inhibeerib LTB₄-stimuleeritud intestinaalsete makrofaagide migratsiooni ja seega võib vähendada intestinaalselt põletikku, piirates makrofaagide migratsiooni põletike alale. Proinflammatoorsete leukotrieenide (LTB₄ ja 5-HETE) produktsioon sooleseina makrofaagides on pärsitud. On näidatud ka Yaldigo võimet aktiveerida PPAR – γ retseptoreid, mis takistab rakutuuma poolt vahendatud soole põletikumehhanismide aktiveerumist.

Farmakodünaamilised toimed

Yaldigo tablett sisaldab 1600 mg mesalasiini, mis on kaetud mitmekihilise kattesüsteemiga. Kõige pealmine kiht koosneb metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeeri (Eudragit S) kihist, mis on kombineeritud tärglisse osakestega ning keskel paikneb leeliselise puhverkiht (mis kiirendab ravimi vabanemist). Kihid on mõeldud selleks, et mesalasiini vabanemine toimuks keskkonnas, kus soolevedelike pH on 7. Käärsoole bakterid võivad lagundada tärglist, mis on teine võimalus mesalasiini vabanemiseks kaetud tabletist. Seetõttu ei ole efektiivsuse seisukohast mesalasiini süsteemne biosaadavus/plasma kontsentratsioon oluline, vaid pigem ohutuskriteerium.

Haavandilise koliidi puhul on kolorektaalse vähi tekkerisk pisut suurenenud.

Mesalasiini toime jälgimine eksperimentaalsetes uuringutes ja biopsia tulemustes kinnitab, et mesalasiin ennetab koliidist põhjustatud kolorektaalse vähi teket põletikust sõltuva ja põletikust mittesõltuva signaali ülekandete pärssimise kaudu, mis on seotud koliidist põhjustatud kolorektaalse vähi arenguga. Samas metaanalüüsi andmetest, mis on saadud nii remissiooni kui ägenemisega patsientidelt, ei selgu mesalasiini kasu/riski suhe haavandilise koliidi kantserogeensusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kerge kuni mõõdukas äge haavandiline koliit

Seda näidustust uuriti randomiseeritud, aktiivkontrolliga, topeltpimedas, mitmekeskuselises samaväärsusuuringus 817-l patsiendil, kes said 3,2 g mesalasiini ööpäevas 8 nädala jooksul. Kaheksandal nädalal saavutati kliiniline ja endoskoopiline remissioon 22,4% patsientidest, kes said vastavalt uuringuplaanile Yaldigo 1600 mg toimeainet modifitseeritud vabastavaid tablette, ja 24,6% patsientidest, kes said raviks mesalasiin 400 mg tablette. Grupi erinevuste korrigeerimatus oli 2,2% (95% usaldusintervall: - 8,1% kuni 3,8%). Võttes arvesse eelnevalt kindlaksmääratud samaväärsusmäära - 10%, oli üks kord ööpäevas võetud Yaldigo 1600 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett kliinilise ja endoskoopilise remissiooni saavutamisel samaväärne kaks korda ööpäevas võetud mesalasiin 400 mg tabletiga. Yaldigo 1600 mg toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti saanud patsientidest esines kõrvaltoimeid 10,3% ja mesalasiin 400 mg tabletti saanud patsientidest 9,8%. Mõlemas ravigrupis esines tõsisemaid kõrvaltoimeid 2,0% versus 1,7%.

Säilitusravi

Pikendatud kestusega avatud uuringus osales 727 patsienti. 243 patsienti, kellel puudus ravivastus kaheksandal nädalal, jätkasid pikendatud induktsiooniperioodi 8 nädalat annusega 4,8 g ööpäevas.

Yaldigo ööpäevane annus säilitusfaasis määrati vastavalt 8- ja 12-nädalase induktsiooni tulemustele. Kliinilise remissiooniga patsiendid (202) manustasid ravimit 1,6 g ööpäevas, samas kliinilise ravivastusega patsiendid (274) manustasid ravimit 3,2 g ööpäevas. Patsiendid, kellel algselt kaheksandal nädalal ravi tulemusi ei andnud, saadi ravivastus järgmise kaheksanädalase perioodi jooksul Yaldigo annusega 4,8 g ööpäevas (199), ravi jätkati veel 22 nädalat annusega 4,8 g ööpäevas.

38. nädalal 70,3% patsientidest (142/202), kes said annuse 1,6 g ööpäevas, säilitasid remissiooni. Teised patsiendigrupid 33,9% (93/274) ja 30,7% (61/199), kelle annused olid vastavalt 3,2 g ööpäevas ja 4,8 g ööpäevas, saavutasid kliinilise remissiooni hiljem.

Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus säilitusravi pikendatud kestusega avatud uuringus oli madal ja sõltus ööpäevasest annusest: 1,6; 3,2 ja 4,8 g ööpäevas saanud gruppides oli mõjutatud vastavalt 5,0% (10/202), 4,4% (12/274) ja 1,5% (3/199) patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Yaldigo tablettide toimeaine modifitseeritud vabanemine algab ainult piirkonnas, kus pH ületab 7, s.o peensoole lõpuosa ja käärsool. Ligikaudu 31% suukaudsest annusest (tühja kõhuga) imendub uriiniga eritumise andmete põhjal 60 tunni jooksul.

Tervetel vabatahtlikel põhjustas tühja kõhuga manustatud ühekordne annus Yaldigo 1600 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett mesalasiini C_{max} 1,5-kordse tõusu ja AUC 1,5-kordse suurenemise võrreldes täiskõhu tingimustega.

Jaotumine

Ligikaudu 43% mesalasiinist ja 78% N-atsetüülmisalasiinist seondub plasmavalkudega. Ligikaudu 75% manustatud annusest jääb soole valendikku ja limaskesta. Keskmise jaotusruumala kg kehakaalu kohta ($V_{d,w}$) oli 12,1 l/kg. Inimese rinnapiimas on leitud väikeses koguses mesalasiini ja N-atsetüülmisalasiini. Selle kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud.

Biotransformatsioon

Mesalasiin metaboliseerub nii maksas kui ka soole limaskestas inaktiivseks metaboliidiks N-atsetüülmesalasiiniks. Uriiniga eritumise andmete põhjal eritub >95% imendunud annusest metaboliitidena.

Eritumine

Enamik mesalasiinist eritub mesalasiini ja selle N-atsetüül metaboliidina väljaheite ja uriiniga. Ligikaudu 23% kogu manustatud annusest leiti uriinist 60 tunni jooksul, kui tablette manustati koos toiduga, ja ligikaudu 31% leiti, kui tablette manustati ilma toiduta (ühekordne annus 1600 mg tablett). Mesalasiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 20 tundi (varieerudes 5...77 tundi).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistest uuringutest ei ole ilmnenud muid ohutusandmeid, kui on juba kirjeldatud eelnevates ravimi omaduste kokkuvõtte alalõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Magneesiumstearaat (E470B)
Metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:2)
Trietüültsitraat
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Makrogool
Mikrokristalliline tselluloos
Glütseroolmonostearaat (40-55)
Hüpromelloos
Maisitärklis
Polüsorbaat 80
Kaaliumdivesinikfosfaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumitärklisglükolaat (tüüp A)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30, 60 või 90 tabletti blisterpakendis (PVC/alumiinium).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

961518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019