

## VALMISTEYHTEEN VETO

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brevibloc 10 mg/ml injektioeste, liuos

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Brevibloc 10 mg/ml injektioeste, liuos sisältää 10 mg esmololihydrokloridia yhdessä millilitrassa. Yksi 10 ml:n injektio-pullo sisältää 100 mg esmololihydrokloridia.

Apuaineet: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,22 mmol (tai 28 mg) natriumia injektio-pulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Injektioeste, liuos.

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Liuoksen pH on välillä 4,5–5,5 ja osmolaarisuus noin 300 mOsm/l.

### 4 KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Supraventrikulaarinen takykardia (lukuun ottamatta pre-eksitaatio-oireyhtymiä) tai nonkompensatorinen sinustakykardia

Brevibloc on tarkoitettu nopeasti ilmenevään kammiorytmin hallintaan potilailla, joilla on eteisvärinä tai eteislepatus perioperatiivisissa, postoperatiivisissa tai muissa tilanteissa, joissa tarvitaan lyhytkestoista kammioiden rytmin hallintaa lyhytvaikutteisella lääkkeellä. Brevibloc on tarkoitettu myös nonkompensatorisen sinustakykardian hoitoon, kun lääkärin arvion mukaan nopea syke edellyttää erityisiä toimenpiteitä.

- Takykardia ja hypertensio perioperatiivisessa vaiheessa

Anestesian induktion ja trakeaali-intubaation yhteydessä ilmenevän takykardian ja hypertension hoito leikkauksen aikana, anestesiasta heräämisen yhteydessä ja postoperatiivisessa vaiheessa, mikäli lääkäri katsoo näin spesifisen intervention aiheelliseksi.

Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Brevibloc 10 mg/ml injektioneste, liuos on sellaisenaan käyttövalmis liuos, joka suositellaan annettavaksi laskimoon.

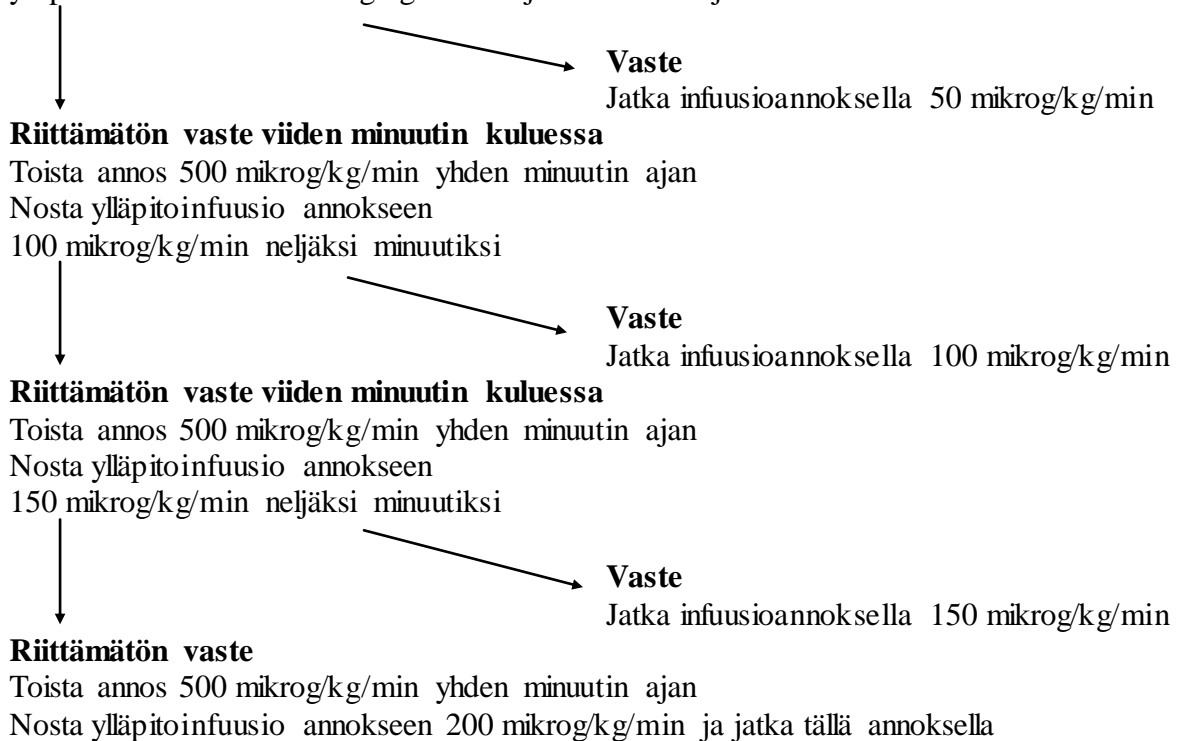
Tätä annosmuotoa käytetään sopivan Brevibloc-aloitus- tai -bolusannoksen antamiseen injektioruiskulla.

### **SUPRAVENTRIKULAARINEN TAKYARYTMIA (lukuun ottamatta pre-eksitaatio-oireyhtymiä) TAI NONKOMPENSATORINEN SINUSTAKYKARDIA**

Supraventrikulaarisessa takyarytmiassa Brevibloc-valmisteen annos on titrattava yksilöllisesti seuraavan vuokaavion mukaisesti.

### **Vuokaavio hoidon aloittamisesta ja ylläpitämisestä**

Infuusion aloitusannos 500 mikrog/kg/min yhden minuutin ajan, SITTEN ylläpitoinfuusiona 50 mikrog/kg/min neljän minuutin ajan.



### **Aloitusannos**

Aloitusannoksen säätäminen voi olla tarpeen hemodynaamisesta vasteesta riippuen (syketaajuus, verenpaine).

## Ylläpitoannos

Tehokas ylläpitoannos jatkuvaan ja progressiiviseen annosteluun on 50–200 mikrog/kg/min. Myös 25 mikrog/kg/min annoksia voidaan käyttää.

Ylläpitoannoksen säätäminen voi olla tarpeen halutusta hemodynaamisesta vasteesta riippuen.

Yli 200 mikrog/kg/min annoksilla ei saavuteta juurikaan lisätehoa syketaajuuden hidastamisessa, ja haittavaikutusten yleisyys nousee.

Aloitussannos ja ylläpitoannokset eri painoisille potilaille on esitetty taulukossa 1 ja 2.

**Taulukko 1**  
**Brevibloc 10 mg/ml tilavuus, joka tarvitaan**  
**ENSIMMÄISEEN ALOITUSANNOKSEEN infuusionopeudella 500 mikrog/ kg / minuutti**

	Potilaan paino (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Tilavuus (ml)	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

**Taulukko 2**  
**Brevibloc 10 mg/ml tilavuus, joka tarvitaan**  
**YLLÄPITOANNOKSIIN infuusionopeudella 12.5 - 300 mikrog/kg/minuutti**

Potilaan paino (kg)	Infuusioannosnopeus						
	12,5 mikrog/kg/min	25 mikrog/kg/min	50 mikrog/kg/min	100 mikrog/kg/min	150 mikrog/kg/min	200 mikrog/kg/min	300 mikrog/kg/min
	Tunnissa annosteltava määrä annosnopeuden saavuttamiseksi (ml / h)						
40	3 ml/h	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3,75 ml/h	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4,5 ml/h	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5,25 ml/h	10,5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6,75 ml/h	13,5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8,25 ml/h	16,5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

1 ml Brevibloc-valmistetta vastaa 10 mg:aa esmololia.

Lähestyttäessä tavoiteltua syketaajuutta tai turvallisen annoksen ylärajaa (esim. alentunut verenpaine) **JÄTÄ POIS** aloitusinfuusio ja **pienennä** ylläpitoinfuusion lisäystä annoksesta 50 mikrog/kg/min annokseen 25 mikrog/kg/min tai pienempään. Tarvittaessa titraatiovaiheiden väliäika voidaan nostaa viidestä minuutista kymmeneen.

## **PERIOPERATIIVINEN TAKYKARDIA JA HYPERTENSIO**

Hoidettaessa takykardiaa ja/tai hypertensiota perioperatiivisissa tapauksissa voidaan seuraavia annosteluohjeita käyttää.

***Intraoperatiivisessa hoidossa***, anestesian aikana, kun tarvitaan välittömiä toimenpiteitä:

- Anna bolusinjektiona 80 mg 15–30 sekunnin aikana, jonka jälkeen annetaan infuusiona 150 mikrog/kg/min. Titraa infuusioannos tarvittaessa enintään annokseen 300 mikrog/kg/min. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

***Herääminen anestesiasta***

- Anna infuusiona 500 mikrog/kg/min neljän minuutin ajan ja sen jälkeen infuusiona 300 mikrog/kg/min. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

***Postoperatiivisissa tapauksissa, kun aikaa annostitruukseen on käytettävissä***

- Anna aloitusannos 500 mikrog/kg/min yhden minuutin ajan ennen kutakin titraatiovaihetta nopean vaikutuksen aikaansaamiseksi. Käytä titraatioaskeleita 50, 100, 150, 200, 250 ja 300 mikrog/kg/min aina neljän minuutin ajan, siihen asti, kunnes haluttu hoitovaikutus saavutetaan. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

**Suosittelun enimmäisannos:**

- Verenpaineen riittävä hallinta voi vaatia suurempia annoksia (250–300 mikrog/kg/min). Yli 300 mikrog/kg/min annosten turvallisuutta ei ole tutkittu riittävästi.

**Mahdollisia vaikutuksia, jotka on otettava huomioon Brevibloc-hoidon aikana:**

Haittavaikutuksen ilmaantuessa Brevibloc-annosta voidaan pienentää tai anto keskeyttää. Farmakologisten haittavaikutusten pitäisi hävitä 30 minuutin sisällä.

Jos potilaalle kehittyy paikallinen infuusiokohdan reaktio, on käytettävä vaihtoehtoisista infuusiokohtaa ja oltava huolellinen ekstravasaation estämiseksi.

Yli 24 tuntia kestäviä Brevibloc-infuusioita ei ole tutkittu riittävästi, joten yli vuorokauden kestävään Brevibloc-hoitoon tulee suhtautua varovaisuudella.

On suositeltavaa lopettaa infuusio asteittain takykardian ja korkean verenpaineen uusiutumisen riskin takia. Kuten kaikkien beetasalpaajien kohdalla, koska vieroitusoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, varovaisuutta on noudatettava Brevibloc-hoidon lopettamisessa äkillisesti, jos potilaalla on sepelvaltimotauti.

**Brevibloc-hoidon korvaaminen vaihtoehtoisilla lääkkeillä**

Kun potilaan syketiheys on riittävässä hallinnassa ja potilaan vointi on vakaa, voit siirtyä vaihtoehtoisiin lääkkeisiin (esim. rytmihäiriölääkkeet tai kalsiumkanavan salpaajat).

***Annoksen pienentäminen:***

Kun Brevibloc on tarkoitus korvata vaihtoehtoisilla lääkkeillä, lääkärin on tutkittava huolellisesti valitun vaihtoehtoisen lääkkeen annosteluohjeita ja pienennettävä Brevibloc-annosta seuraavasti:

1. Ensimmäisen tunnin sisällä vaihtoehtoisen lääkkeen ensimmäisestä annoksesta vähennä Brevibloc-infuusionopeutta puolella (50 %).
2. Kun vaihtoehtoista lääkettä on annettu toinen annos, tarkkaile potilaan vastetta ja jos vaste pysyy hyväksyttävänä ensimmäisen tunnin ajan, lopeta Brevibloc-infuusio.

### **Muut annostelutiedot**

Lähestyttäessä toivottua terapeutista vaikutusta tai turvallisen annoksen ylärajaa (esim. alentunut verenpaine), jätä aloitusannos pois ja pienennä ylläpitoinfuusion lisäystä 12,5–25 mikrog:aan/kg/min. Nosta tarvittaessa titraatiovaiheiden väliaikaa viidestä minuutista kymmeneen.

Brevibloc-valmisteen annostelu on keskeytettävä, kun syke tai verenpaine saavuttaa nopeasti turvallisuusrajan tai ylittää sen, ja aloitettava sitten uudelleen ilman aloitusinfuusiota pienemmällä annoksella, kun syke tai verenpaine on palannut hyväksyttäviin rajoihin.

### **Eritysryhmät**

#### ***Iäkkäät***

Iäkkäitä potilaita on hoidettava varovasti ja aloitettava pienemmällä annoksella.

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty iäkkäillä potilailla. 252:n yli 65-vuotiaan potilaan tietojen analyysi kuitenkin kertoi, ettei farmakodynaamisissa vaikutuksissa esiintynyt vaihtelua verrattuna alle 65-vuotiaiden potilaiden tietoihin.

#### ***Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta***

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, kun Brevibloc-valmistetta annostellaan infusoimalla, koska Brevibloc-valmisteen hapan aineenvaihduntatuote erittyy munuaisten kautta. Happometaboliitin erittyminen pienenee huomattavasti potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ja eliminaation puoliintumisaika nousee kymmenkertaiseksi normaaliin verrattuna. Tämän aineenvaihduntatuotteen pitoisuudet plasmassa nousevat myös huomattavasti.

#### ***Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta***

Maksan vajaatoiminnan suhteen ei tarvita erityisiä varotoimia, koska punasolujen esteraasilla on päärooli Brevibloc-valmisteen metaboliassa.

#### ***Lapset***

Brevibloc-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 18-vuotiaiden tai sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä määritetty. Tämän vuoksi Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille (ks. kohta 4.1). Parhailaan saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai muille beetasalpaajille (ristiyliherkkyys beetasalpaajien välillä on mahdollista)  
vaikea sinusbradykardia (alle 50 lyöntiä minuutissa)  
sairas sinus -oireyhtymä; vaikea AV-solmukkeen johtumishäiriö (ilman tahdistinta); II tai III asteen AV-katkos  
kardiogeeninen sokki  
vaikea hypotensio  
kompensoitamaton sydämen vajaatoiminta  
samanaikainen tai viimeaikainen laskimoon annettu verapamiili; Brevibloc-valmistetta ei saa antaa 48 tunnin sisällä verapamiilihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.5)  
hoitamaton feokromosytooma  
keuhkoverenpainetauti  
akuutti astmakohtaus  
metabolinen asidoosi

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Varoitukset

On suositeltavaa seurata jatkuvasti kaikkien Brevibloc-valmisteella hoidettavien potilaiden verenpainetta ja EKG:tä.

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen kammiorytmin hallintaan potilailla, joilla on supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, kun potilaan hemodynaamikka on epävakaa tai hän ottaa muita lääkkeitä, jotka laskevat/pienentävät jotakin tai kaikkia seuraavista: perifeerinen vastus, sydämen täyttyminen, sydänlihaksen supistuvuus tai sähköisen impulssin eteneminen sydänlihaksessa. Huolimatta Brevibloc-valmisteen aiheuttamien vaikutusten nopeasta alkamisesta ja päättymisestä vaikeita reaktioita voi ilmetä, kuten tajunnanmenetykset, kardiogeeninen sokki ja sydänpysähdys. Useita kuolemantapauksia on raportoitu monimutkaisissa hoitotilanteissa, jolloin Brevibloc-valmistetta käytettiin oletettavasti hallitsemaan potilaan kammiorytmiä.

Yleisin haittavaikutus on verenpaineen lasku, joka riippuu annoksen suuruudesta, mutta voi ilmetä käytettäessä mitä tahansa annosta. Tämä voi olla vaikea. Mikäli potilaan verenpaine laskee liikaa, infuusionopeutta on pienennettävä tai tarvittaessa infuusio on lopetettava. Matala verenpaine normalistuu tyypillisesti 30 minuutin sisällä Brevibloc-valmisteen annostelun lopettamisesta. Joissakin tapauksissa lisätoimet voivat olla tarpeen verenpaineen kohottamiseksi. Jos potilaalla on matala systolinen verenpaine, tarvitaan erityistä varovaisuutta säädettäessä annosta sekä ylläpitoinfuusion aikana.

Brevibloc-valmisteen käytön yhteydessä on esiintynyt bradykardiaa, myös vaikeaa bradykardiaa, sekä sydänpysähdyksiä. Brevibloc-valmistetta on käytettävä erityisen varoen potilaille, joilla on hoitoa edeltävä matala syke, ja vain silloin, kun hyötyjen katsotaan olevan riskiä suurempia.

Brevibloc-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aiempi vaikea sinusbradykardia (ks. kohta 4.3). Jos potilaan leposyke laskee alle 50–55 lyöntiin minuutissa ja potilaalla esiintyy bradykardiaan liittyviä oireita, on annosta pienennettävä tai annostelu lopetettava.

Sympaattinen stimulaatio on tarpeen verenkierron tukemisessa kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa ja beetasalpauksella on potentiaalinen vaara heikentää sydänlihaksen supistuvuutta lisää ja siten pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Jatkuva sydänlihaksen lamaaminen beetasalpaajilla voi ajan myötä joissakin tapauksissa johtaa sydämen vajaatoimintaan.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Brevibloc-valmistetta sydämen vajaatoiminnassa. Kun uhkaavasta sydämen vajaatoiminnasta ilmaantuu ensimmäinen merkki tai oire, Brevibloc-hoito on lopetettava. Vaikka pelkkä hoidon lopettaminen voi korjata tilanteen Brevibloc-valmisteen lyhyen eliminaation puoliintumisajan takia, oireenmukaista hoitoa voidaan myös harkita (ks. kohta 4.9). Brevibloc on vasta-aiheinen potilaille, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Koska beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on sydämen ensimmäisen asteen johtumiskatkos tai muu sydämen johtumishäiriö (ks. kohta 4.3).

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen ja vain alfasalpaajahoidon aloittamisen jälkeen potilaille, joilla on feokromosytooma (ks. kohta 4.3).

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat hoitoa korkeaan verenpaineeseen, kun verenpaine on kohonnut hypotermian seurauksena.

Bronkospasmeihin taipuvaisilla potilaille beetasalpaajien käyttöä tulee yleensä välttää, mutta suhteellisen hyvän beeta<sub>1</sub>-selektiivisyyden ja annosteltavuuden vuoksi Brevibloc-valmistetta voidaan käyttää varovasti näillä potilaille. Koska beeta<sub>1</sub>-selektiivisyys ei kuitenkaan ole täydellistä, Brevibloc-valmisteen annos on titrattava huolellisesti, jotta saadaan pienin mahdollinen tehokas annos. Bronkospasmin ilmaantuessa infuusio on lopetettava välittömästi ja beeta<sub>2</sub>-agonistia on annettava tarvittaessa.

Jos potilaalla on jo käytössä beeta<sub>2</sub>-reseptoreja stimuloiva valmiste, voi olla tarpeen arvioida uudelleen tämän valmisteen annos.

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt vinkuvaa hengitystä tai astmaa.

### **Varotoimet**

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen diabetespotilaille tai potilaille, joilla on todellinen tai epäilty hypoglykemia. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian ensioireita, kuten takykardian. Ne eivät kuitenkaan ehkä vaikuta huimaukseen ja hikoiluun. Samanaikainen beetasalpaajien ja diabeteslääkkeiden käyttö voi suurentaa diabeteslääkityksen vaikutusta (verensokerin laskemista) (ks. kohta 4.5).

Infuusiokohdan reaktioita on esiintynyt käytettäessä Brevibloc-valmistetta sekä annoksella 10 mg/ml että 20 mg/ml. Näitä reaktioita ovat olleet infuusiokohdan ärsytys ja tulehdus sekä vaikeammat reaktiot, kuten tromboflebiitti, nekroosi ja rakkuloiden muodostus, erityisesti liittyen ekstravasaatioon (ks. kohta 4.8). Infusointia pieniin verisuoniin tai perhoskatetrin kautta on siten vältettävä. Jos potilaalle kehittyy paikallinen infuusiokohdan reaktio, on käytettävä vaihtoehtoista infuusiokohtaa.

Beetasalpaajat voivat lisätä angina-kohtausten määrää ja kestoja potilailla, joilla on Prinzmetal-angina, väijäämättömän alfareseptorin välittämän sepelvaltimon vasokonstriktion takia. Näillä potilailla ei saa käyttää epäselektiivisiä beetasalpaajia ja beeta<sub>1</sub>-selektiivisiä salpaajia saa käyttää vain noudattaen äärimmäistä varovaisuutta.

Hypovoleemisilla potilailla Brevibloc voi vaimentaa refleksitakykardiaa ja suurentaa verenkierron pysähtymisen vaaraa. Tästä syystä Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen näillä potilailla.

Beetasalpaajia on käytettävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilailla, joilla on ääreisverenkierron häiriöitä (Raynaud'n tauti tai oireyhtymä, katkokävelyä), koska oireet voivat pahentua.

Beetasalpaajiin, erityisesti, laskimonsisäisesti annosteltuihin, myös Brevibloc-valmisteseen, on liittynyt seerumin kaliumpitoisuuden nousua ja hyperkalemiaa. Vaara on suurempi potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysi.

Beetasalpaajat voivat lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille, että anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Beetasalpaajia saavilla potilailla ei ehkä esiinny vastetta tavallisiin adrenaliiniannoksiin, joita käytetään anafylaktisten tai anafylaktoidisten reaktioiden hoidossa (ks. kohta 4.5).

Beetasalpaajat on liitetty psoriaasin kehittymiseen tai psoriaasin kaltaisten iho-oireiden puhkeamiseen sekä psoriaasin pahenemiseen. Potilaille, joilla itsellä tai perheenjäsenellä on tai on ollut psoriaasi, on annettava beetasalpaajia vain odotettujen hyötyjen ja riskien huolellisen harkinnan jälkeen.

Beetasalpaajat, kuten propranololi ja metoprololi, voivat peittää tiettyjä kilpirauhasen liikatoiminnan kliinisiä merkkejä (kuten takykardian). Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen riskipotilailla tai niillä, joille epäillään kehittyvän tyreotoksikoosi, voi ennakoita tyreotoksista kriisiä ja näitä potilaita on seurattava tarkasti.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,22 mmol (tai 28 mg) natriumia yhtä lääkepulloa kohden. Tämä tulee ottaa huomioon natriumrajoitettua ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varovaisuutta on noudatettava aina, kun Brevibloc-valmistetta käytetään yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa tai muiden mahdollisesti hypotensiota tai bradykardiaa



aiheuttavien lääkkeiden kanssa: Brevibloc-valmisteen vaikutukset voivat lisääntyä tai hypotensio- tai bradykardiasivuvaikutukset pahentua.

Kalsiumkanavan salpaajilla, kuten verapamiililla, ja pienemmissä määrin diltiatseemillä, on negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen.

Lääkeyhdistelmää ei tule antaa potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriöitä, eikä Brevibloc-valmistetta saa antaa 48 tunnin sisällä verapamiilihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.3).

Kalsiumkanavan salpaajista dihydropyridiinijohdokset (esim. nifedipiini), voivat suurentaa hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintapotilailla, joita hoidetaan kalsiumkanavan salpaajilla, hoito beetasalpaajilla voi johtaa sydämen vajaatoimintaan. Huolellinen Brevibloc-valmisteen annoksen titraus ja asianmukainen verenkierron seuranta on suositeltavaa.

Samanaikainen Brevibloc-valmisteen ja luokan I rytmihäiriölääkkeiden (esim. disopyramidin, kinidiinin) ja amiodaronin käyttö voi voimistaa vaikutusta eteisjohtumisaikaan ja aiheuttaa negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen.

Samanaikainen Brevibloc-valmisteen ja insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden käyttö voi voimistaa verensokeria laskevaa vaikutusta (erityisesti epäselektiiviset beetasalpaajat). Beeta-adrenerginen salpaus voi estää hypoglykemian merkkien ilmenemisen (takykardia), mutta muut oireet, kuten huimaus ja hikoilu, eivät ehkä peity.

Anestesia-aineet: Tilanteissa, joissa potilaan nestetilavuudesta ei ole varmaa tietoa tai potilas saa samanaikaisesti hypertensiolääkkeitä, refleksitakykardia voi vaimentua ja verenpaineen laskun riski suurentua. Beetasalpauksen jatkaminen pienentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intuboinnin aikana. Anestesia-aineille on kerrottava, jos potilas saa beetasalpaajaa Brevibloc-valmisteen lisäksi. Inhaloitavien anestesia-aineiden verenpainetta laskevat vaikutukset voivat voimistua, jos potilas käyttää Brevibloc-valmistetta. Kunnan tahansa aineen annostusta voidaan muokata tarvittaessa tavoiteltavan hemodynamiikan ylläpitämiseksi.

Brevibloc-valmisteen yhdistäminen ganglioita salpaaviin aineisiin voi tehostaa hypotensiovaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä floktafeniiniä tai amisulpridia samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa.

Samanaikainen trisyklisen antidepressanttien (kuten imipramiinin ja amitriptyliinin), barbituraattien ja fenotiatsiinien (kuten klooripromatsiinin) sekä muiden antipsykoottisten lääkkeiden (kuten klotsapiinin) annostelu voi lisätä verenpainetta laskevaa vaikutusta. Brevibloc-valmisteen annosta on säädettävä alaspäin odottamattoman verenpaineen laskun välttämiseksi.

Beetasalpaajia saavat potilaat, joilla on anafylaktisten reaktioiden riski, voivat reagoida enemmän allergeeneihin (tahattomiin, diagnostisiin tai terapeutisiin). Beetasalpaajia saavilla potilailla ei ehkä esiinny vastetta tavallisiin adrenaliiniannoksiin, joita käytetään anafylaktisten reaktioiden hoidossa (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeettiset lääkkeet, joilla on beeta-agonistiaktiiviteettia, voivat samanaikaisesti annosteltuna ehkäistä Brevibloc-valmisteen vaikutuksia. Toisen aineen annosta on ehkä säädettävä potilaan vasteen perusteella tai vaihtoehtoisten lääkkeiden käyttöä harkittava.

Katekoliamiinivarastoja pienentävillä lääkeaineilla, esim. reserpiinillä, voi olla additiivinen vaikutus, kun niitä annetaan samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa. Potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti Brevibloc-valmisteella ja katekoliamiinivarastoja pienentävillä lääkeaineilla, on siksi seurattava huolellisesti verenpaineen laskun tai huomattavan bradykardian merkkien varalta, mitkä voivat johtaa kiertoaiheuttamiseen, pyörtymiseen tai posturaaliseen hypotensioon.

Samanaikainen beetasalpaajien ja alfa<sub>2</sub>-agonistia (kuten klonidiinia) tai moksonidiinia sisältävien lääkkeiden käyttö lisää lopetuksen aiheuttaman rebound-hypertension riskiä. Jos klonidiinia tai moksonidiinia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajan kanssa ja molemmat hoidot on keskeytettävä, beetasalpaajalääkitys on aina lopetettava ensin ja sitten klonidiini- tai moksonidiinihoito muutaman päivän kuluttua.

Ergotalkaloidijohdosten ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikean ääreisverisuonien supistumisen ja korkean verenpaineen.

Brevibloc-valmisteen ja varfariinin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittivat, että samanaikainen Brevibloc-valmisteen ja varfariinin anto ei muuta varfariinin pitoisuuksia plasmassa. Brevibloc-pitoisuudet olivat kuitenkin korkeampia, kun Brevibloc-valmistetta annettiin varfariinin kanssa.

Kun digoksiinia ja Brevibloc-valmistetta annettiin samanaikaisesti laskimoon terveille vapaaehtoisille, oli veren digoksiinipitoisuuksissa joinakin mittausajankohtina 10–20 %:n nousu. Digitalisglykosidien ja Brevibloc-valmisteen yhdistelmä voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa. Digoksiini ei vaikuttanut Brevibloc-valmisteen farmakokinetiikkaan.

Kun laskimoon annettun morfiinin ja Brevibloc-valmisteen yhteisvaikutuksia tutkittiin terveillä koehenkilöillä, vaikutusta veren morfiinipitoisuuksiin ei havaittu. Brevibloc-valmisteen vakaan tilan pitoisuus veressä nousi 46 % annettaessa morfiinia samanaikaisesti, mutta muut farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet.

Brevibloc-valmisteen vaikutusta suksametonikloridilla tai mivakuurilla indusoituun neuromuskulaariseen salpaukseen on tutkittu leikkauspotilailla. Brevibloc ei vaikuttanut suksametonikloridin aiheuttamaan neuromuskulaarisen salpauksen alkamiseen, mutta neuromuskulaarisen salpauksen kesto piteni 5 minuutista 8 minuuttiin. Brevibloc pidensi kohtalaisesti mivakuurin vaikutuksen kesto (18,6 %) ja toipumisindeksiä (6,7 %).

Vaikka varfariinin, digoksiinin, morfiinin, suksametonikloridin tai mivakuurin tutkimuksissa havaitut yhteisvaikutukset eivät ole kliinisesti kovin merkittäviä, Brevibloc-

valmistetta on annettava varoen potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti varfariinilla, digoksiinilla, morfiinilla, suksametonikloridilla tai mivakuurilla.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### ***Raskaus***

On olemassa vain vähän tietoa esmololihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Esmololihydrokloridia **ei suositella raskauden aikana.**

Farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella raskauden myöhemmässä vaiheessa on otettava huomioon sikiölle ja vastasyntyneelle aiheutuvat haittavaikutukset (erityisesti hypoglykemia, hypotensio ja bradykardia).

Jos Brevibloc-hoito katsotaan tarpeelliseksi, istukan ja kohdun verenkiertoa ja sikiön kasvua on tarkkailtava. Vastasyntynyttä on tarkkailtava huolellisesti.

##### ***Imetys***

Rintaruokinta on lopetettava esmololihydrokloridihoidon ajaksi.

Ei tiedetä, erittyvätkö esmololihydrokloridi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

##### ***Hedelmällisyys***

Ihmisillä tehtyjä tutkimuksia esmololin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Mikäli potilaalla esiintyy haittavaikutuksia, Brevibloc-annosta voidaan pienentää tai valmisteen anto keskeyttää.

Useimmat havaitut haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Tärkein haittavaikutus on ollut hypotensio. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Huomioi: Haittavaikutusten esiintyminen on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )

Tuntematon (Koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	

yleinen:	anoreksia
tuntematon:	hyperkalemia, metabolinen asidoosi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
yleinen:	depressio, ahdistus
melko harvinainen:	epänormaali ajattelu
<b>Hermosto</b>	
yleinen:	huimaus <sup>1</sup> , uneliaisuus, päänsärky, parestesiat, huomiohäiriö, sekavuustila, kiihtyneisyys
melko harvinainen:	pyörtyminen, kouristukset, puhehäiriö
<b>Silmät</b>	
melko harvinainen:	näön heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
melko harvinainen:	bradykardia, eteis-kammiokatkos, keuhkovaltimoverenpaineen nousu, sydämen vajaatoiminta, kammioisälyönnit, nodaalirythmi, angina pectoris
hyvin harvinainen:	sinuspysähdys, asystolia
tuntematon:	kiihtynyt idioventrikulaarinen rytmi, sydämen koronaarispasmi, sydänpysähdys
<b>Verisuonisto</b>	
hyvin yleinen:	hypotensio
melko harvinainen:	perifeerinen iskemia, kalpeus, punastelu
hyvin harvinainen:	tromboflebiitti <sup>2</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
melko harvinainen:	hengenahdistus, keuhkoödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, nenän tukkoisuus, rahinat, epätavalliset hengityssäänät
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
yleinen:	pahoinvointi, oksentelu
melko harvinainen:	makuhäiriöt, dyspepsia, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
hyvin yleinen:	voimakas hikoilu <sup>1</sup>
melko harvinainen:	ihon värimuutokset <sup>2</sup> , eryteema <sup>2</sup>
hyvin harvinainen:	ihon nekroosi (ekstravasaation takia) <sup>2</sup>
tuntematon:	psoriaasi <sup>3</sup> , angioödeema, urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
melko harvinainen:	luu- ja lihaskivut <sup>4</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
melko harvinainen:	virtsaumpi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
yleinen:	heikkous, väsymys, injektiokohdan reaktio, infuusiokohdan reaktio, infuusiokohdan tulehdus, infuusiokohdan kovettuma
melko harvinainen:	vilunväristykset, kuume, turvotus <sup>2</sup> , kipu <sup>2</sup> , infuusiokohdan polttelu, infuusiokohdan mustelmat
tuntematon:	infuusiokohdan flebiitti, infuusiokohdan vesirakkulat, rakkuloiden muodostuminen

<sup>1</sup> Huimaus ja voimakas hikoilu liittyvät matalan verenpaineen oireisiin.

<sup>2</sup> Liittyy injektio- ja infuusiokohdan reaktioihin.

<sup>3</sup> Beetasalpaajat voivat lääkeluokkana aiheuttaa psoriaasia joissakin tilanteissa tai pahentaa sitä.

<sup>4</sup> Sisältää lapaluun keskialueen kivun ja Tietzen oireyhtymän (kostokondriitin).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Massiivisen tahattoman yliannostuksen tapauksia on esiintynyt Brevibloc-konsentraattiliuoksia käytettäessä. Jotkin näistä yliannostuksista ovat johtaneet kuolemaan ja toiset pysyvään vammaan. Aloitusannokset välillä 625 mg - 2,5 g (12,5–50 mg/kg) ovat johtaneet kuolemaan.

#### ***Oireet***

Yliannostustapauksessa voi ilmetä seuraavia oireita: vaikea hypotensio, sinusbradykardia, eteis-kammio-katkos, sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki, sydänpysähdys, bronkospasmi, hengityksen vajaatoiminta, tajunnanmenetys tai kooma, kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, hypoglykemia ja hyperkalemia.

#### ***Hoito***

Brevibloc-valmisteen lyhyen eliminaation puoliintumisajan (noin 9 minuuttia) vuoksi ensimmäinen askel toksisuuden hoidossa on keskeyttää lääkkeen anto. Oireiden häviämisaika yliannostuksen jälkeen riippuu annostellusta Brevibloc-valmisteen määrästä. Tämä voi viedä pidempään kuin 30 minuuttia, kuten on havaittu keskeytettäessä Brevibloc-annostelu terapeuttisilla annostasoilla. Hengityksen tukeminen voi olla tarpeen. Havaittujen kliinisten vaikutusten perusteella seuraavia yleisiä toimenpiteitä on myös harkittava:

*Bradykardia:* atropiinia tai muuta antikolinergistä lääkettä on annettava laskimoon. Jos sydämen harvalyöntisyyttä ei pystytä hoitamaan riittävästi, tahdistin voi olla tarpeen.

*Bronkospasmi:* sumutettuja beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettejä on annettava. Jos tämä ei riitä, laskimonsisäisen beeta<sub>2</sub>-sympatomimeetin tai aminofylliinin antoa voidaan harkita.

*Oireinen hypotensio:* nesteitä ja/tai verenpainetta nostavia aineita on annettava laskimoon.

*Kardiovaskulaarinen depressio tai sydänperäinen sokki:* diureetteja tai sympatomimeettejä voidaan antaa. Sympatomimeettiannos (riippuen oireista: dobutamiini, dopamiini, noradrenaliini, isoprenaliini jne.) riippuu hoidon vaikutuksesta.

Mikäli lisähoito on tarpeen, seuraavia lääkeaineita voidaan antaa laskimoon kliinisen tilanteen ja hoitavan lääkärin harkinnan perusteella:  
atropiini

inotrooppiset aineet  
kalsium.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beetasalpaajat.

ATC-koodi: C07AB09

Brevibloc on beetaselektiivinen (kardioselektiivinen) adrenergistä reseptoria salpaava yhdiste. Hoitoannoksilla Brevibloc-valmisteella ei ole merkittävää sympatomimeettistä ominaisvaikutusta (ISA) tai solukalvoja stabiloivaa vaikutusta.

Brevibloc-valmisteen vaikuttava ainesosa, esmololihydrokloridi, liittyy kemiallisesti fenoksipropanoliamiini-luokan beetasalpaajiin.

Farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella Brevibloc-valmisteella on nopea vaikutuksen alku ja erittäin lyhyt vaikutuksen kesto, joten annosta voidaan säätää nopeasti.

Kun oikeaa aloitusannosta käytetään, steady-state-taso veressä saavutetaan viiden minuutin sisällä. Hoitovaikutus saavutetaan kuitenkin nopeammin kuin vakaa plasmapitoisuus. Infuusionopeutta voidaan sitten säätää halutun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Brevibloc-valmisteella on tunnettu beetasalpaajien hemodynaaminen ja elektrofysiologinen vaikutus:

- sykkeen pieneneminen levon ja liikunnan aikana
- isoprenaliinin aiheuttaman sykkeen nousun pieneneminen
- sinussolmukkeen palautumisajan pidentyminen
- eteis-kammio-johtavuuden viivästäminen
- AV-intervallin pidentyminen normaalissa sinusrytmissä ja eteisstimulaation aikana ilman viivettä His-Purkinje-kudoksessa
- PQ-ajan pidentyminen, II asteen AV-katkoksen aiheuttaminen
- eteisten ja kammioiden toiminnan toipumisajan pidentyminen
- negatiivinen inotrooppinen vaikutus ja pienentynyt ejektiofraktio
- verenpaineen lasku

### Lapset

Kontrolloimaton farmakokineettinen/tehokkuustutkimus tehtiin 26 lapsipotilaalle, jotka olivat 2–16-vuotiaita ja joilla oli supraventrikulaarinen takykardia (SVT). Potilaille annettiin Brevibloc-aloitusannos 1 000 mikrog/kg, minkä jälkeen annettiin jatkuvana infuusiona 300 mikrog/kg/min. Supraventrikulaarinen takykardia loppui 65 %:lla potilaista viiden minuutin kuluessa esmololihoidon aloittamisesta.

Satunnaistetussa mutta kontrolloimattomassa annosvertailututkimuksessa valmisteen tehokkuus määritettiin 116 lapsipotilaalla, jotka olivat 1 viikon - 7 vuoden ikäisiä ja joilla oli hypertensiota aortan ahtauman korjauksen jälkeen. Potilaat saivat alkuinfusiona joko 125 mikrog/kg, 250 mikrog/kg tai 500 mikrog/kg, ja sen jälkeen jatkuvana infusiona vastaavasti 125 mikrog/kg/min, 250 mikrog/kg/min tai 500 mikrog/kg/min. Kolmen annosryhmän välillä ei esiintynyt merkittävää eroa verenpaineen laskussa. 54 % kaikista potilaista tarvitsi muuta lääkitystä kuin Brevibloc-valmistetta tyydyttävän verenpaineen hallinnan saavuttamiseen. Eri annosryhmien välillä ei esiintynyt merkittävää eroa tämän suhteen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### **Imeytyminen**

Esmololin farmakokinetiikka on lineaarinen terveillä aikuisilla ja plasmapitoisuus on verrannollinen käytettyyn annokseen. Jos aloitusannosta ei käytetä, steady-state-pitoisuus veressä saavutetaan 30 minuutin sisällä, kun annos on 50–300 mikrog/kg/min.

### **Jakautuminen**

Esmololin jakaantumisen puoliintumisaika on erittäin nopea, noin kaksi minuuttia.

Jakautumistilavuus on 3,4 l/kg.

Esmololihydrokloridi sitoutuu 55-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, kun taas happometaboliitista vain 10 % sitoutuu vastaavasti.

### **Biotransformaatio**

Esmololihydrokloridin metabolia on itsenäinen, kun annos on 50–300 mikrog/kg/min.

Esmololihydrokloridi metaboloituu esteraasien vaikutuksesta happamaksi metaboliitiksi (ASL-8123) ja metanoliksi. Tämä tapahtuu punasolujen esteraasien aikaansaamalla esteriryhmän hydrolyysillä.

### **Eliminaatio**

Eliminaation puoliintumisaika laskimoon annon jälkeen on noin 9 minuuttia.

Kokonaispuhdistuma on 285 ml/kg/min. Tämä on riippumaton maksan tai muiden elinten verenkierrosta. Esmololihydrokloridi erittyy munuaisten toimesta osittain muuttumattomana (alle 2 % annetusta määrästä) ja osittain happamana metaboliittina, jolla on heikko beetasalpausaktiiviteetti (alle 0,1 % esmololin beetasalpausaktiiviteetista). Hapan metaboliitti erittyy virtsaan ja sen puoliintumisaika on noin 3,7 tuntia.

### **Lapset**

Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 22 lapsipotilaille, jotka olivat 3–16-vuotiaita. Potilaille annettiin Brevibloc-aloitusannos 1 000 mikrog/kg, minkä jälkeen annettiin jatkuvana infusiona 300 mikrog/kg/min. Havaittu keskimääräinen koko kehon puhdistuma oli 119 ml/kg/min, jakautumistilavuus keskimäärin 283 ml/kg ja keskimääräinen lopullinen eliminaation puoliintumisaika 6,9 minuuttia, mitkä seikat viittaavat siihen, että Brevibloc-valmisteen kinetiikka lapsilla on samanlainen kuin aikuisten kinetiikka. Yksilöiden välillä havaittiin kuitenkin suurta vaihtelua.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kaneilla on havaittu sikiötoksisuutta (lisääntynyttä sikiön resorptiota), mikä oli luultavasti Brevibloc-valmisteen aiheuttamaa. Tämä vaikutus havaittiin annoksilla, jotka olivat vähintään 10 kertaa korkeampia kuin hoitoannos. Tutkimuksia Brevibloc-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja sen peri- ja postnataaliin vaikutuksiin ei ole tehty. Brevibloc-valmisteen ei havaittu olevan mutageeninen useissa *in vitro*- ja *in vivo*-kokeissa. Brevibloc-valmisteen turvallisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa tutkimuksissa.

## 6 FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumasettaatti  
Etikkahappo, väkevä  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi ja /tai suolahappo pH:n säätöön  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuuskokeiden puuttuessa, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai natriumbikarbonaattiin.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avatun valmisteen fysikaalinen ja kemiallinen säilyvyys on 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä heti lisäysten jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti lisäysten jälkeen, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei lisäyksiä ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Avatun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml Tyypin I keltainen lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylimuovipulppu. Pakkauskoot: 3, 5, 10 ja 20 injektiopulloa.

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole kaupan.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Injektiopullo on tarkoitettu vain kerta-antoon. Kosketusta emäksiin on vältettävä. Tutki liuos silmämääräisesti ylimääräisten hiukkasten ja värjäytymisen varalta ennen antoa. Käytä vain, jos liuos on kirkas, väritön tai kellertävä. Käyttämätön neste ja injektiopullot on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Oy  
PL 119  
00181 Helsinki

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

28253

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.3.2012/1.9.2012

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.4.2018