

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol SanoSwiss 5 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Bisoprolol SanoSwiss -tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.  
Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti 136 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen, täplikäs, pyöreä, kupera tabletti, jossa jakouurre. Jakourteen yläpuolella merkintä BI ja alapuolella 5. Tabletti voidaan puolittaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.  
Krooninen stabiili *angina pectoris*.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos sovitaan yksilöllisesti. Hoito tulisi aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Joillekin potilaille 5 mg päivässä voi riittää. Tavallinen annos on 10 mg kerran päivässä ja maksimiannossuositus 20 mg päivässä.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <20 ml/min), maksimiannos on 10 mg bisoprololia kerran päivässä. Tämä voidaan jakaa kahteen osa-annokseen.

#### Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, mutta huolellista seurantaa suositellaan. Vaikeassa maksan toimintavajauksessa suurin sallittu bisoprololin vuorokausiannos on 10 mg.

#### lääkkäät potilaat

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa. Hoito tulisi aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella.

#### Pediatriset potilaat

Tämän lääkkeen käytöstä lapsille ei ole kokemusta, ja siksi käyttöä ei suositeta.

#### Hoidon lopettaminen

Hoitoa ei tule keskeyttää äkillisesti (ks. kohta 4.4). Annostusta tulee pienentää hitaasti puolittamalla annos viikoittain.

## Antotapa

Bisoprolol 5 mg tabletit on tarkoitettu annettaviksi suun kautta.

Tabletti otetaan aamulla riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä). Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoituvaihe, jossa tarvitaan laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- kardiogeeninen sokki
- toisen tai kolmannen asteen AV-katkos (ilman sydämen tahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- SA-katkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotensio
- vaikea astma tai vaikea keuhkohtaumatauti
- myöhäisvaiheen ahtauttava valtimonkovetustauti tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- metabolinen asidoosi
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Varoitukset**

Bisoprololihoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta, ellei ole selvää näyttöä keskeytyksen tarpeellisuudesta sillä se voi johtaa sairauden tilapäiseen pahenemiseen (ks. kohta 4.2). Bisoprololihoitoon aloittaminen edellyttää säännöllistä seurantaa. Lisätietoja annoksesta ja annostelusta ks. kohta 4.2.

#### **Käyttöön liittyvät varotoimet**

Bisoprololia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on hypertension tai angina pectoriksen lisäksi sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon; hypoglykemian oireet (esim. takykardia (esim. takykardia, sydämentykytys tai hikoilu) saattavat peittyä
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito. Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeutista vaikutusta.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetal-angina
- ahtauttava valtimonkovetustauti. Oireet voivat voimistua etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Beetasalpaajia (esim. bisoprololia) saa määrätä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia, vasta huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

Bisoprololihoito saattaa peittää tyreotoksikoosin oireet.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptoripauksen jälkeen.

Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöitä ja sydänlihaksen hapenpuutetta yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoitoa ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesiaalääkärin pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktio-oireiden varalta. Tällaisia oireita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain pienentämällä siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoiton kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta-2-stimulanttien annosta.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, jotka sairastavat harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriötä ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

- **Seuraavia yhdistelmiä ei suositella**

Verapamiilityypiset ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityypiset kalsiuminsalpaajat: Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen. Suonensisäisesti annettu verapamiili voi aiheuttaa vakavan hypotonian ja eteis-kammiokatkoksen beetasalpaajalla hoidetulle potilaalle.

Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyyliidopa, moksonodiini, rilmenidiini):

Keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi heikentää keskushermoston sympaattista tonusta, josta voi seurata liiallinen sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitulavuuden pienentyminen sekä vasodilataatio. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoiton keskeyttämistä, voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

- **Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen**

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini, flekainidi, propafenoni):

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat (esim. felodipiini ja amlodipiini):

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky voi heiketä entisestään.

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni):

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan saattaa voimistua.

Parasympatomimeetit:

Eteis-kammiojohtumisaika saattaa pidentyä ja riski bradykardialle kasvaa.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:

Yhteiskäyttö voi voimistaa verensokeria laskevaa

vaikutusta. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.

Anesteetit:

Reflektorisen takykardian heikkeneminen ja hypotensioriskin suureneminen (tarkemmat tiedot yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).

Digitalisglykosidit:

Eteis-kammiojohtumisajan piteneminen ja sitä kautta sydämen sykkeen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID):

Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää bisoprololin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini):

Samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi vähentää molempien lääkkeiden vaikutusta.

Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini):

Näiden lääkeaineiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi paljastua käytettäessä lääkeaineita samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä yhteisvaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.

Muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiinit) samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä.

- **Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten**

Meflokiini: Lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät):

Beetasalpaajan verenpainetta alentava vaikutus voimistuu, mutta myös hypertensiivinen kriisi on mahdollinen.

Rifampisiini: bisoprololin puoliintumisaika saattaa lyhentyä hieman lääkeainemetaboliaan

osallistuvien msaentsyymien induktion vuoksi. Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen.

Ergotamiinijohdokset: ääreisverenkiertohäiriöt voivat pahentua.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

*Raskaus:*

Bisoprololin farmakologiset vaikutukset voivat vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen. Yleensä beeta-adrenergisten reseptorien salpaajat heikentävät istukan perfuusiota, mihin on liittynyt sikiön kasvun hidastumista, sikiökuolemia, keskenmenoja tai ennenaikaisia synnytyksiä. Haittatapahtumia (esim. hypoglykemia, bradykardia) voi esiintyä sikiöllä tai vastasyntyneellä. Jos beeta-adrenergisten reseptorien salpaajaa on käytettävä, on suositeltavaa käyttää beeta<sub>1</sub>-selektiivistä salpaajaa.

Bisoprololia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön ilmenee, suositellaan käyttämään muita hoitovaihtoehtoja. Vastasyntyntä tulee seurata tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmenevät yleensä kolmen ensimmäisen päivän aikana.

*Imetys*

Bisoprololin erittymisestä rintamaitoon ja bisoprololialtistuksen turvallisuudesta lapsilla ei ole tietoa, joten imetystä bisoprololihoidon aikana ei suositella.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai koneiden käyttökyky saattavat heiketä. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin nauttimisen yhteydessä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Hyvin yleinen: ( $\geq 1/10$ ), yleinen: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen: ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen: ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen: ( $< 1/10000$ ).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )
Psyykkiset häiriöt			Masennus, unihäiriöt	Painajaiset, aistiharhat	
Hermosto		Heitehuimaus*, päänsärky*		Synkopee	
Silmät				Vähentynyt kyynelnesteen erityis (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja)	Sidekalvotulehdus
Kuulo- ja tasapainoelin				Kuulohäiriöt	
Sydän	Bradykardia (sydämen vajaatoiminta-potilailla)		Eteis-kammio-johtumisen häiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen (verenpaine-tautia tai angina pectorista sairastavilla potilailla), bradykardia (verenpaine-tautia tai angina pectorista sairastavilla potilailla)		
Verisuonisto		Kylmyyden tai tunnottomuuden tunne raajoissa, hypotensio erityisesti sydämen vajaatoimintaa			

		sairastavilla potilailla			
Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmit keuhkoastmaati-koilla tai potilailla, joilla on keuhko-ahtaumatauti	Allerginen riniitti	
Ruoansulatus-elimistö		Ruoansulatus-elimistön vaivat kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus			
Maksa ja sappi				Hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudosis				Yliherkkyysreaktiot, kuten kutina, punoitus, ihottuma	Alopesia, beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihashyökköus, kouristukset		
Sukupuoli-elimet ja rinnat				Potenssi-häiriöt	
Yleiset		Voimattomuus (sydämen vajaatoimintapotilailla), uupumus*	Voimattomuus (verenpaine-tautia tai angina pectorista sairastavilla potilailla)		
Tutkimukset				Suurentuneet triglyseridiarvot, maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen	

\* Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Yleensä ne ovat lieviä ja häviävät usein 1 - 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen merkkejä ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Tähän mennessä on ilmoitettu olleen muutamia bisoprololin yliannostustapauksia, jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta, ovat todennäköisesti erittäin herkkiä.

Yleisohjeena voidaan sanoa, että yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa.

Odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muihin beetasalpaajiin liittyvien suositusten perusteella seuraavia yleistoimenpiteitä on harkittava, kun kliininen tilanne sitä vaatii.

**Bradykardia:** Annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta ainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Laskimon kautta sydämeen vietävän sydämentahdistimen asentaminen saattaa joissakin olosuhteissa olla tarpeen.

**Hypotensio:** Annetaan nesteitä ja vasopressoreita laskimoon. Myös glukagonin annosta laskimoon saattaa olla apua.

**Eteis-kammiokatkos (toisen tai kolmannen asteen):** Potilasta seurataan tarkasti ja hänelle voidaan tilanteesta riippuen antaa isoprenaliini-infuusio tai asentaa laskimon kautta sydämentahdistin.

**Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen:** Diureetteja, inotrooppisia aineita, vasodilataattoreita laskimoon.

**Bronkospasmi:** Annetaan keuhkoputkia laajentavaa hoitoa kuten isoprenaliinia, beeta-2-sympatomimeetteja ja/tai aminofylliiniä.

**Hypoglykemia:** Annetaan glukoosia laskimoon.

Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB07

#### Vaikutusmekanismi

Bisoprololi on vahvasti beeta-1-selektiivinen adrenergisiä beeta-1-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta eikä mainittavaa membraaneja stabiloivaa vaikutusta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen beeta-2-reseptoreihin ja aineenvaihdunnan säätelyn beeta-2-reseptoreihin. Siksi bisoprololin ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta-2-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta-1-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

Kuten muidenkin beeta<sub>1</sub>-salpaajien suhteen, verenpainetta laskeva mekanismi on tuntematon. Tiedetään kuitenkin, että bisoprololi laskee huomattavasti plasman reniiniaktiivisuutta.

#### Kliininen teho

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen

minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee. Näin ollen bisoprololi poistaa tai vähentää oireita tehokkaasti.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti ruuansulatuskanavasta. Lisäksi ensikierron metabolia maksassa on hyvin vähäistä, joten biologinen hyötyosuus on suuri, noin 90 %. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30-prosenttista. Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h.

### Jakautuminen

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa (10 - 12 tuntia) mahdollistaa 24 tunnin tehon kerran päivässä tapahtuvalla annostelulla. Bisoprololi erittyy kahta reittiä, 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka poistuvat sitten munuaisteitse. Loput 50 % poistuu munuaisten kautta metaboloitumattomassa muodossa. Koska eliminaatio tapahtuu munuaisten ja maksan kautta samassa määrin, annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

### Lineaarisuus

Bisoprololin farmakokinetiikka on lineaarista ja potilaan iästä riippumatonta.

### Erytisryhmät

Kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa (NYHA III) bisoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja puoliintumisaika pitempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa on  $64 \pm 21$  ng/ml annettaessa 10 mg päivässä, ja puoliintumisaika on  $17 \pm 5$  tuntia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurilla annoksilla toksisuutta äidille (vähentynyt ravinnon kulutus ja painonlasku) ja alkionle/sikiölle (sikiön resorptioiden lisääntyminen, pieni syntymäpaino, fyysisen kasvun hidastuminen) mutta ei ollut teratogeenista.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen E460  
Magnesiumstearaatti E572  
Krospovidoni E1201  
Keltainen väriaine PB 22812 (laktoosimonohydraatti ja keltainen rautaoksidi (E172))

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost



PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus.  
Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ja 100 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilna  
Liettua

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

15814

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2000 / 31.3.2011

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.3.2021