

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmozyme 1 mg/ml sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 ml:n ampulli sisältää 2500 U (2,5 mg) dornaasi alfaa*, mikä vastaa 1000 U:ta/ml tai 1 mg:aa/ml**.

*Fosforyloitu ja glykosyloitu ihmisen deoksiribonukleasiproteiini 1, joka on tuotettu CHO-solulinjassa (A14.16-1 MSB#757) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

**1 Genentech-yksikkö/ml = 1 mikrog/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kystisen fibroosin hoitoon parantamaan keuhkojen toimintaa yli 5-vuotiaille potilaille, joiden nopea vitaalikapasiteetti (FVC) on yli 40 % odotusarvosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

2,5 mg (vastaa 2500 U:ta) deoksiribonukleasiproteiini 1:tä inhaloituna kerran päivässä.

Osa yli 21-vuotiaista potilaista saattaa hyötyä lääkkeen ottamisesta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Useimmat potilaat saavat parhaan hyödyn säännöllisellä, päivittäisellä Pulmozymen käytöllä. Kun Pulmozyme otettiin jaksoittaisesti kliinisessä tutkimuksessa, keuhkojen parantunut toiminta hävisi lääkitystaukojen aikana. Potilaita on kehotettava ottamaan lääkkeensä päivittäin ilman taukoja.

Pulmozyme-hoidon aikana potilaan on jatkettava säännöllistä hoitoa mukaan lukien vakiintunutta rintakehän fysioterapiaa.

Pulmozyme-lääkitystä voidaan jatkaa turvallisesti, vaikka potilailla olisi hengitystieinfektion pahenemisvaihe.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä varmistettu hoidettaessa potilaita, joiden nopea vitaalikapasiteetti (FVC) on alle 40 % odotusarvosta.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Yhden ampullin sisältö (2,5 ml liuosta) inhaloidaan laimentamattomana suositellulla nebulisaattorilla (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pulmozyme-valmisteen jäljitettävyys: Pulmozymen jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun dornaasi alfa -valmisteen kauppanimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pulmozyme-lääkityksen yhteydessä voidaan käyttää tehokkaasti ja turvallisesti vakiintuneita kystisen fibroosin lääkehoitoja, kuten antibiootteja, bronkodilataattoreita, haimaentsyymejä, vitamiineja, analgeetteja ja inhaloitavia tai systeemisesti käytettyjä kortikosteroideja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dornaasi alfan turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dornaasi alfaa raskaana oleville.

Imetys

Systeeminen absorptio on vähäistä, kun potilaita hoidetaan dornaasi alfan suositusannoksilla. Siksi dornaasi alfaa ei oleteta esiintyvän rintamaidossa mitattavina pitoisuuksina. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa dornaasi alfaa imettäville äideille (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pulmozyme-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittatapahtumatiedot perustuvat kokemuksiin, jotka on saatu Pulmozymen suositusannoksilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Pulmozymestä aiheutuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia (alle 1/1000). Useimmista tapauksista haittavaikutukset ovat lieviä ja ohimeneviä eivätkä vaadi annosmuutoksia.

Silmät:

Sidekalvotulehdus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Muusta kuin infektiosta johtuva dysfonia, hengenahdistus, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus ja nuha

Ruoansulatuselimistö:

Ruoansulatushäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Ihottuma, nokkosrokko

Yleisoireet:

Rintakipu (pleuriittinen/ei-sydänperäinen), kuume.

Tutkimukset:

Heikentynyt keuhkojen toiminta.

Potilaat, joilla ilmenee kystiselle fibroosille tyypillisiä häiritsevyyksiä, voivat yleensä turvallisesti jatkaa Pulmozymin käyttöä. Käsitystä tukee se, että Pulmozymin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista suuri osa on voinut olla mukana tutkimusten loppuun asti.

Kliinisissä tutkimuksissa vain harvoille potilailla ilmaantui sellaisia dornaasi alfan aiheuttamia häiritsevyyksiä, että he joutuivat keskeyttämään osallistumisensa tutkimukseen. Keskeyttäneiden osuudet olivat samat dornaasi alfaa (3 %) ja lumelääkettä (2 %) saaneiden ryhmissä.

Lääkityksen alkuvaiheessa keuhkojen toiminta saattaa huonontua ja limaneritys lisääntyä. Pulmozyme-hoito ei tässä suhteessa poikkea muista aerosoleista.

Alle 5 %:lle dornaasi alfalla hoidetuista potilaista muodostui vasta-aineita dornaasi alfalle. Yhdellekään heistä ei muodostunut IgE-vasta-aineita dornaasi alfalle. Keuhkojen toimintakokeiden tulokset paranivat lääkityksen aikana vasta-aineiden muodostuksesta huolimatta.

Epäillyistä häiritsevyyksistä ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritsevyyksistä. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritsevyyksistä seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häiritsevyysrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pulmozymin vaikutuksia yliannostustapauksissa ei tunneta.

Kliinisissä tutkimuksissa kystistä fibroosia sairastavat potilaat inhaloivat vuorotellen 20 mg Pulmozymeä kahdesti vuorokaudessa (16 kertaa suositellun vuorokausiannoksen verran) kuuden vuorokauden ajan ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa (8-kertainen suositusannos) kahden viikon hoitajaksoina ja kahden viikon hoitovapaina jaksoina 168 vuorokauden ajan. Kuudelle aikuiselle potilaalle, jotka eivät sairastaneet kystistä fibroosia, annettiin kerta-annoksena dornaasi alfaa laskimoon 125 mikrog/kg. Seitsemän vuorokautta myöhemmin heille annettiin dornaasi alfaa ihon alle 125 mikrog/kg kahtena peräkkäisenä 5 päivän jaksossa. Tutkimuksessa ei havaittu DNAasia neutraloivia vasta-aineita eikä muitakaan muutoksia seerumin vasta-aineissa kaksijuosteista DNA:ta kohtaan. Kaikki annokset siedettiin hyvin.

Pulmozymin systeemistä toksisuutta ei ole havaittu, eikä se ole odotettavaa, koska dornaasi alfa imeytyy huonosti, ja sen puoliintumisaika veressä on lyhyt. Siksi yliannostuksen systeeminen hoito ei ole todennäköisesti välttämätöntä (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R05CB13.

Vaikutusmekanismi

Dornaasi alfa (= rhDNAasi) on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu, luonnollinen ihmisen DNAasi-entsyymi. Ihmisen DNAasi pilkkoo ekstrasellulaarista DNA:ta.

Hengitysteihin kertyvä viskoosi ja purulentti erite sekä huonontaa keuhkojen toimintaa että johtaa infektioiden pahenemiseen. Purulentti erite sisältää erittäin paljon ekstrasellulaarista DNA:ta, joka on hajoavista leukosyyteistä peräisin olevaa viskoosia polyanionia. Leukosyytit kertyvät hengitysteihin torjumaan infektiota. Dornaasi alfa hydrolysoi ysköksessä olevaa DNA:ta *in vitro* ja pienentää *in vitro* kystistä fibroosia sairastavan potilaan ysköksen viskositeettia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Turvallisuutta ja tehoa tutkittiin plasebokontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (Z0342/Z0343). Ne tehtiin yli 5-vuotiaille potilaille, joiden nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli yli 40 % odotusarvosta. Potilaat saivat 2,5 mg Pulmozymeä 1–2 kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan. Tutkimuksiin satunnaistettiin kaikkiaan 968 keski-ikältään 19-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen FVC-arvo oli 78 % lähtötasosta.

Toisessa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (Z0713) tutkittiin Pulmozymen tehoa nuorten potilaiden (6–11-vuotiaita) keuhkojen toimintaan käytettäessä Pulmozymeä 2,5 mg kerran vuorokaudessa 2 vuoden ajan. Näiden potilaiden keuhkosairauden vähimmäistasoksi rajattiin FVC-arvo ≥ 85 % odotusarvosta. Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 474 keski-ikältään 8,4-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen FVC-arvo oli 102,3 % lähtötasosta.

Päätetapahtumien tulokset esitetään seuraavissa taulukoissa. Uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV₁-arvoissa) havaittiin merkittävää kasvua Pulmozyme-hoidon alussa. Se pieneni vähitellen erityisesti ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. Ero plaseboon oli kuitenkin tilastollisesti merkittävä. Pulmozyme vähensi parenteraalisten antibioottien käyttöä vaativien hengitystieoireiden pahenemisriskiä noin 30 %:lla. Tämä vähennys ei korreloinut FEV₁-arvojen parannukseen ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Tutkimukset Z0342/Z0343		Plasebo N = 325	2,5 mg kerran vrk:ssa N = 322	2,5 mg 2 kertaa vrk:ssa N = 321
FEV ₁ (% oletusarvosta)	Keskimääräinen muutosprosentti lähtötasosta			
	8 päivää	-0,5 %	7,9 %	9,0 %
	24 viikkoa	0,1 %	5,1 %	3,6 %
	Kokonaismuutos	0,0 %	5,8 %	5,6 %
		p < 0,001	p < 0,001	
Potilaat, joilla oireiden pahenemista (%)	Yli 24 viikkoa	43 %	34 %	33 %
	Suhteellinen riski (95 % CI)		0,73 (0,57–0,94)	0,71 (0,55–0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Tutkimus Z0713		Plasebo N = 235	2,5 mg kerran vrk:ssa N = 237
Spirometria	Keskimääräinen muutos lähtötasosta (viikolla 96)		
FEV ₁		-3,10	0,03

(% oletusarvosta)			p = 0,008
FVC (% oletusarvosta)		-2,88	-2,23 p = 0,54
FEF ₂₅₋₇₅ (% oletusarvosta)		-4,05	3,83 p = 0,0008
Potilaat, joilla oireiden pahenemista (%)	yli 96 viikkoa Suhteellinen riski (95 % CI)	24 %	17 % 0,66 (0,44–0,996) p = 0,048

Post-hoc-analyysi osoittaa, että Pulmozymin vaikutus vanhempien potilaiden (yli 21-vuotiaiden) pahentuneisiin hengitystieoireisiin saattaa olla vähäisempi kuin nuorempien potilaiden oireisiin ja että vanhemmat potilaat voivat tarvita lääkkeen ottamista kahdesti vuorokaudessa. Pahenemisvaiheita tuli 44 %:lle vanhemmista potilaista, jotka saivat plaseboa. Kun Pulmozymeä annettiin 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, taudin pahenemisoireita tuli 48 %:lle tai 39 %:lle potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rotilla ja apinoilla (ei ihmisapinoilla) suoritettujen inhalaatiotutkimukset osoittavat dornaasi alfan systeemisen absorptioon olevan vähäistä, rotissa alle 15 % ja apinoissa alle 2 %. Myös vastaavat kokemukset ihmisestä osoittavat systeemisen altistumisen olevan vähäistä.

Oraalisen annon jälkeen dornaasi alfan imeytyminen rotan ruoansulatuskanavasta on mitätöntä.

Ihmisen seerumissa on luonnostaan DNAasi-entsyymiä. Annettaessa dornaasi alfaa enintään 40 mg:n inhalaatioannoksina enintään kuuden vuorokauden ajan ei sen pitoisuuden seerumissa havaittu merkittävästi nousseen normaaliin endogeeniseen pitoisuuteen nähden. Yli 10 nanogramman/ml meneviä pitoisuuksia ei todettu. Kun dornaasi alfaa annettiin 2,5 milligrammaa kahdesti päivässä 24 viikon ajan, seerumin DNAasin pitoisuudet olivat keskimäärin samat kuin ennen hoitoa eli $3,5 \pm 0,1$ nanogrammaa/ml. Tämä viittaa vähäiseen systeemiseen absorptioon ja kertymiseen.

Jakautuminen

Rotilla ja apinoilla suoritettujen tutkimukset ovat osoittaneet dornaasi alfan erittyvän nopeasti seerumista i.v.-annon jälkeen. Näissä tutkimuksissa ensivaiheen jakautumistilavuus oli sama kuin seerumin tilavuus.

Kystistä fibroosia sairastavan potilaan ysköksessä dornaasi alfan keskimääräiset pitoisuudet nousevat noin 3 mikrogrammaa/ml 15 minuutissa 2,5 mg:n inhalaation jälkeen. Dornaasi alfan pitoisuudet ysköksessä laskevat nopeasti inhalaation jälkeen.

Metabolia

Dornaasi alfa metaboloituu biologisissa nesteissä todennäköisesti proteaasien avulla.

Eliminaatio

Rotilla ja apinoilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimoon annetun injektion jälkeen dornaasi alfa poistuu seerumista nopeasti. Ihmiselle tehtyjen tutkimusten perusteella puoliintumisaika seerumissa on 3–4 tuntia laskimoon annettaessa.

Aerosoli-inhalaation jälkeen dornaasi alfa poistuu rotan keuhkoista nopeudella, joka vastaa 11 tunnin puoliintumisaikaa. Ihmisen ysköksen DNAasi-pitoisuudet laskivat alle puoleen 2 tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, mutta vaikutukset liman reologisiin ominaisuuksiin säilyivät yli 12 tuntia.

Pediatriset potilaat

Pulmozymeä annettiin 2,5 mg:n inhalaationa kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan 98 potilaille, jotka olivat iältään 3 kk – 9 vuotta (65 potilasta iältään 3 kk – < 5 vuotta, 33 potilasta iältään 5–9 vuotta). Bronkoalveolaarinen huuhtelunäyte (BAL) otettiin 90 minuutin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. “Pari Baby” kestäkäyttöistä nebulisaattoria (jossa käytetään kasvosuojusta suukappaleen sijasta) käytettiin potilaille, jotka eivät kyenneet demonstroimaan kykyä hengittää suun kautta sisään tai ulos koko hoitojakson aikana (54/65 eli 83 % nuoremmista ja 2/33 eli 6 % vanhemmista potilaista). Bronkoalveolaarisessa huuhtelunäytteessä DNAasia havaittiin kaikilla potilailla, mutta pitoisuuden vaihteluväli oli laaja (0,007–1,8 mikrog/ml). Keskimäärin 14 vuorokauden kuluttua altistuksesta veren DNAasi-pitoisuudet (keskiarvo ± keskihajonta) kasvoivat $1,1 \pm 1,6$ ng/ml ikäryhmässä 3 kk – < 5-vuotiaat ja $0,8 \pm 1,2$ ng/ml ikäryhmässä 5–9-vuotiaat. Kuumeen esiintyvyys oli yleisempää nuoremmalla (41 %) kuin vanhemmalla (24 %) ikäryhmällä. Kuume on tunnettu bronkoskopian komplikaatio.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun dornaasi alfaa annettiin tutkimuksessa imettäville cynomolgus-apinoille suurina i.v.-annoksina (100 mikrog/kg bolus, jonka jälkeen annettiin 80 mikrog/kg tunnissa 6 tunnin ajan), olivat niiden äidinmaidosta mitattavat pitoisuudet alle 0,1 % niistä pitoisuuksista, joita voitiin mitata imettävien cynomolgus-apinoiden seerumista.

Nuorilla rotilla (22 päivää synnytyksestä) tehtiin neljä viikkoa kestävä toksisuustutkimus inhaloimalla dornaasi alfaa alahengitysteihin 0, 51, 102 ja 260 mikrog/kg/vrk. Dornaasi alfa siedettiin hyvin eikä hengitysteissä havaittu leesioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kalsiumklorididihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pulmozyme-sumutinliuos on puskuroimaton vesiliuos. Nebulisaattoriin ei pidä lisätä mitään muita lääkkeitä eikä sumutinliuosta saa laimentaa. Vieraiden kemiallisten yhdisteiden lisääminen sumutinliuokseen saattaa johtaa haitallisiin rakenteellisiin ja/tai toiminnallisiin muutoksiin joko Pulmozyme-valmisteessa tai lisätysaineessa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (+2 °C – +8 °C).
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lyhytaikainen, kerran tapahtuva altistuminen korkeammille lämpötiloille (enintään 24 tuntia, korkeintaan +30 °C) ei vaikuta valmisteeseen säilyvyyteen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

2,5 ml sumutinliuosta ampullissa (LDPE-muovia) 6 ja 30 kappaleen pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhden Pulmozyme-kertakäyttöampullin, à 2,5 mg (2500 U), sisältö inhaloidaan kerran päivässä. Käytä ainoastaan suositeltuja nebulisaattoreita.

- Pulmozymeen ei pidä sekoittaa nebulisaattorissa muita lääkkeitä tai liuoksia (ks. kohta 6.2).
- Pulmozyme-valmistetta voidaan käyttää nebulisaattorin/kompressorin, kuten Hudson T Updraft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide ja potilaskohtainen Respirgard/Pulmo-Aide tai AcornII/Pulmo-Aide, kanssa.
- Pulmozyme-sumutinliuosta voidaan käyttää myös yhdessä monikäyttöisten jet-nebulisaattori/kompressorilaitteistojen kanssa, kuten Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy tai Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 tai MobilAire tai Porta-Neb.
- Pari eFlow Rapid -nebulisaattoria, joka on yleiskäyttöön tarkoitettu sähkökäyttöinen värähtelevällä kalvolla varustettu nebulisaattori, voidaan käyttää. Sähkökäyttöisen eFlow Rapid -nebulisaattorin ja LC Plus -jet-nebulisaattorin samanarvoisuus on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*. Jäljempänä esitetään aikuisen hengityssimulaatioprofiilin perusteella tehty vertailu eFlow Rapid -nebulisaattorin ja LC Plus -jet-nebulisaattorin muodostamasta aerosolin keskimääräisestä pisarakokojakaumasta. Aerodynaamisen halkaisijan massamediaani (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) oli: eFlow Rapid $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n = 16) ja LC Plus $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n = 12). Geometrinen keskihajonta (GSD) oli: eFlow Rapid $1,80 \pm 0,11$ ja LC Plus $2,14 \pm 0,04$. Lääkkeen antonopeus oli: eFlow Rapid 380 ± 60 mikrog/min (n = 88) ja LC Plus 93 ± 16 mikrog/min (n = 40). Nebulisaattorista saatu kokonaislääkeannos oli: eFlow Rapid 567 ± 62 mikrog ja LC Plus 570 ± 80 mikrog. Pari eFlow Rapid -nebulisaattori pitää puhdistaa Pari EasyCare -puhdistuslaitteella seitsemän sumutuksen välein eli kunkin sumutussyklin jälkeen (sumutussykliksi määritellään yhden Pulmozyme-ampullin käyttö, minkä jälkeen Pari eFlow Rapid -nebulisaattori pitää puhdistaa ja desinfioida käyttöohjeen mukaisesti). eFlow Rapid -nebulisaattorin käyttö ilman EasyCare-puhdistuslaitetta saattaa heikentää lääkkeen antoa ja huonontaa annostarkkuutta.
- Ultraääninebulisaattorit eivät sovi Pulmozymen antoon vaikuttavan aineen inaktivoitumisen tai muodostuvan aerosolin sopimattomuuden vuoksi.
- Nebulisaattorin ja kompressorin valmistajien käyttö- ja huolto-ohjeita tulee noudattaa.
- Aerosolin leviämisen estäminen ei ole tarpeen.
- Pulmozyme-ampullit on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, PL 12, Klovinpellontie 3, 02180 ESPOO

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11681

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.02.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.10.2016