

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lito 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg litiumkarbonaattia, vastaten 56 mg litiumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai melkein valkoinen, kaksoiskupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, Ø 9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania- ja masennusvaiheiden ennaltaehkäisy ja hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Alkuannos on 2–3 tablettia iltaisin tai jaettuna kahteen vuorokausiannokseen. Ylläpito­hoidossa tulisi pyrkiä yhteen vuorokausiannokseen. Terapeuttinen annos on yksilöllinen ja määräytyy seerumin litiumtason mukaan. Litiumin terapeuttinen pitoisuus seerumissa on 0,6–1,2 mmol/l (12 tunnin paastonäyte). Usein riittävä seerumipitoisuus on 0,5–0,9 mmol/l. Seerumin litiumpitoisuus on syytä määrittää viikoittain ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Ylläpito­hoidon aikana seerumin litiumtasot määritetään 2–6 kuukauden välein.

4.3 Vasta-aiheet

- Munuaisten toimintahäiriöt
- Sydämen vajaatoiminta
- Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt
- Raskaus ja imetys
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Litiumin käyttö tulisi keskeyttää, jos potilaalla on korkea kuume, hän oksentelee, aloittaa diureettihoitoa, siirtyy vähäsuolaiseen ravintoon sekä hyvissä ajoin ennen suuria leikkauksia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan terveydentila on tutkittava tarkoin ennen litiumhoidon aloittamista. Munuaisten toimintakokeet, kreatiniini, PLV, EKG, TSH, ihottumat ja potilaan paino tulee kontrolloida. Litiumin ylläpito­hoidon aikana munuaisten ja kilpirauhasen toimintaa seurataan 6–12 kuukauden välein. Jos munuaisten toiminnassa tapahtuu äkillisiä muutoksia, lääkähoidon jatkaminen tulee arvioida uudelleen. Jos seerumin kreatiniiniarvo kohoaa, litiumhoito on yleensä lopetettava.

Potilaan kliinistä tilaa ja seerumin litiumkonsentraatioita tulee seurata säännöllisesti hoidon aikana,

sillä litiumin terapeuttinen alue on varsin kapea. Lisäksi terapeuttiset vaikutukset ja useimmat haittavaikutukset korreloivat seerumin litiumpitoisuuksiin.

Potilasta tulee neuvoa varomaan dehydraatiota ja ilmoittamaan polyuriasta, pitkittyneestä oksentelusta, ripulista tai kuumeilusta hoitavalle lääkärille. Normaali vuorokautinen nesteiden (2,5–3 l/vrk) ja natriumin saanti tulee ylläpitää ja näiden saantia tulee lisätä kuumeilun, oksentelun tai ripulin aikana. Kuumeisen infektion, kovan hikoilun tai ripulin yhteydessä litiumhoito tulisi keskeyttää.

Avohoitopotilaita ja heidän läheisiään tulee neuvoa tarkkailemaan litiummyrkytyksen oireita ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla esiintyy lihaskouristuksia, vapinaa, lievää ataksiaa, sekavuutta, lihasheikkoutta, ripulia tai oksentelua. Potilaita tulee myös varoittaa mahdollisista vaikutuksista ajokykyyn.

Sydän- ja verisuoni- sekä munuaissairauksia sairastavien potilaiden kohdalla on suositeltavaa konsultoida sisätautilääkärinä ennen hoidon aloittamista. Litiumia ei tulisi määrätä potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuoni- tai munuaissairaus, elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöitä tai jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, synnynnäinen tai suvussa esiintynyt pitkä QT-syndrooma tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa. Elektrolyyttihäiriöt (hypokalemia ja hypomagnesemia) lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden vaaraa ja ne tulisi korjata ennen litiumhoidon aloitusta ja myös hoidon aikana (ks. myös kohta 4.5).

Munuaiskasvaimet: Tapauksia munuaisten mikrokystista, onkosytoomista ja kokoojaputken karsinoomista (ks. kohta 4.8) on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka ovat käyttäneet litiumia yli 10 vuotta.

Iäkkäiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, sillä he ovat alttiita litiumin haittavaikutuksille jo tavallisilla hoitopitoisuuksilla. Koska munuaistoiminta iän myötä usein heikentyy, litiummyrkytyksen riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurentunut.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaiden hoito on suoritettava erikoislääkärin valvonnassa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiatsididiureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa ja ovat joissain tapauksissa nostaneet seerumin litiumpitoisuuden toksiselle tasolle. Käytettäessä tiatsididiureetteja litiumannosta tulee pienentää noin 50 % ja seerumin litiumpitoisuutta tulee tarkkailla. Myös muut natriumineritystä lisäävät diureetit (furosemiidi, spironolaktoni) voivat pienentää litiumin puhdistumaa. Amiloridilla ei näyttäisi olevan vaikutusta litiumin farmakokinetiikkaan.

Asetatsoliamidin on raportoitu sekä nostavan että alentavan litiumin pitoisuuksia plasmassa.

Eräät tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien COX-2-salpaajat, voivat pienentää litiumin puhdistumaa. Erityisesti indometasiini, mutta myös mefenaamihappo, fenyylibutatsoni, piroksikaami, naprokseeni ja ibuprofeeni voivat nostaa seerumin litiumpitoisuutta 30–60 % ja aiheuttaa toksisia vaikutuksia. Sulindaakin ja asetyyliisalisyylihapon vaikutukset ovat ilmeisesti vähäisempiä. Seerumin litiumkonsentraatiota ja mahdollisia toksisuuteen liittyviä oireita tulee tarkkailla käytettäessä näitä tulehduskipulääkkeitä yhdessä litiumin kanssa.

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiummyrkytyksiä on havaittu yhtäaikaisten litiumin ja ACE-estäjien (kuten kaptopriili, enalapriili ja lisinopriili) ja metyyliidopan käytön yhteydessä. Hyvin harvinaisia tapauksia on raportoitu angiotensiini II-antagonistien (kuten kandesartaanin, losartaanin ja valsartaanin) käytön yhteydessä. Litiumia ja em. lääkkeitä tulisi käyttää varoen yhdessä. Jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttö kuitenkin on välttämätöntä, seerumin

litiumpitoisuuksia on seurattava.

Litiumin yhteiskäytössä muiden QT-aikaa pidentävien sekä elektrolyytihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa tulee noudattaa varovaisuutta, koska yhteiskäyttö voi lisätä pahanlaatuisten rytmihäiriöiden vaaraa.

Antipsykoottien ja litiumin yhteiskäyttö voi aiheuttaa neurologisia häirtävaikutuksia (esim. maligni neuroleptisyndrooma).

Karbamatsepiini sekä fenytoiini voivat lisätä litiumin neurologisia häirtävaikutuksia. Toisaalta karbamatsepiinin tai valproaatin yhdistäminen litiumhoitoon voi olla tarpeen vaikeahoitoisissa tapauksissa.

Yhteiskäyttö SSRI-masennuslääkkeiden kanssa voi lisätä serotoniinisyndrooman riskiä tai aiheuttaa muita neurologisia häirtävaikutuksia, kuten vapinaa.

Klonidiinin teho voi heikentyä litiumhoidon aikana.

Diltiatseemin tai verapamiilin käyttö litiumhoidon aikana voi lisätä litiumin neurotoksisuutta.

Jodin ja litiumin yhteiskäyttö voi voimistaa molempien hypotyreoottista vaikutusta.

Teofylliini ja aminofylliini voivat pienentää seerumin litiumpitoisuutta lisäämällä litiumin poistumista munuaisten kautta.

Koska natriumtasapaino vaikuttaa litiumin eritykseen, ravinnon tasainen suolamäärä on tärkeää. Litiumin puhdistuma voi suurentua, jos natriumin saanti lisääntyy tai vastaavasti pienentyä, jos natriumin saanti vähenee. Muutokset puhdistumassa voivat olla jopa 30–50 %.

Metronidatsoli ja tetrasykliini saattavat nostaa seerumin litiumpitoisuuksia ja aiheuttaa toksisia oireita.

Baklofeeni on litiumin kanssa yhdessä käytettynä aiheuttanut hyperkinesiaa sekä tardiivia dyskinesiaa.

Litium vaikuttaa opiaattien aiheuttamaan euforiaan ja vähentää niiden analgeettista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Häärillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa litium on lisännyt suulakihalkioiden esiintyvyyttä. Rotilla, kaneilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa litium ei kuitenkaan ole osoittautunut teratogeeniseksi. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana käytettynä litium voi lisätä synnynnäisten sydänvaurioiden riskiä. Raskauden aikainen litiumin käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle myös struuman, keskushermostolamaa, hypotoniaa tai sydämen sivuääniä. Litiumia ei tule käyttää raskauden aikana.

Litium erittyy rintamaitoon. Rintamaidon litiumpitoisuus on noin 33–50 % seerumin pitoisuudesta. Koska litium voi aiheuttaa imeväiselle häirtävaikutuksia, litiumia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Litium yksinään ei yleensä häirtä suorituskykyä liikenteessä ja muissa erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, kunnes lääkkeen yksilöllinen vaikutus on selvinnyt.

4.8 Häirtävaikutukset

Litiumin käyttö aiheuttaa tavallisimmin keskushermosto-, ruuansulatuskanava- ja munuaisperäisiä

haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat useimmiten suhteessa seerumin litiumpitoisuuteen ja niiden esiintyvyys lisääntyy litiumpitoisuuksien noustessa yli tason 1–1,3 mmol/l. Keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia on kuitenkin esiintynyt jo tätä pienemmillä litiumpitoisuuksilla (< 1,0 mmol/l) erityisesti lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Palautuva leukosytoosi (fB-Leuk 10,0–15,0 x 10 ⁹ /l)			Erytrosytoosi, trombosytoosi	Aplastinen anemia
Umpieritys		Hypotyreoosi ⁶⁾ , struuma ⁷⁾		Hypertyreoosi, eksoftalmos, lievä, oireeton primaarinen hyperparatyreoosi ⁸⁾	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Ohimenevä hyperglykemia, laihtuminen, liiallinen painonnousu	Hyperkalsemia
Psyykkiset häiriöt				Orgaanisen aivo-oireyhtymän paheneminen	
Hermosto	Ataksia, käsien hienojakoinen vapina, lihasheikkous ¹⁾	Päänsärky, muistihäiriöt, puhevaikeudet, sekavuus, keskittymisvaikeudet, kohonnut lihasärtyvyys, nykyinä, tooniset liikkeet, kiihtyneet jänneheijasteet	Pyörtyily, hammasratas-tyyppinen lihasjäykkyys	Huimaus, uneliaisuus, epileptiset kohtaukset, tajunnan tason aleneminen, tajunnanmenetykset, rauhattomuus, akuutti dystonia, nystagmus, virtsan ja ulosteiden pidätyskyvyn heikkeneminen, staasipilli ilman viitteitä kohonneesta kallonsisäisestä paineesta, ihon tunnottomuus	<i>Pseudotumor cerebri</i> , <i>myasthenia gravis</i> , parkinsonismi
Silmät			Akkomodaatiohäiriöt		
Sydän				Eteis- ja kammioperäiset sydämen rytmihäiriöt (kuten sinus bradykardia ja niistä aiheutuva tajunnanmenetykset), johtumishäiriöt (kuten AV-katkokset), QT-	

				ajan pidentyminen	
Verisuonisto				Raynaud'n oireyhtymä ⁹⁾	
Ruuansulatus-elimistö	Pahoinvointi, suun kuivuminen ³⁾ , anoreksia, ripuli, oksentelu, vatsakivut ^{2), 4)}		Makuhäiriö, lisääntynyt syljeneritys		
Iho ja ihonalainen kudos		Aknetyyppinen ihottuma, folliculiitti		Kutiseva makulopapulaarinen ihottuma, kaljuuntuminen, hiusten kuivuus ja ohentuminen, ihon kuivuus ja haavaumat, hilseilevä ja <i>lupus erythematosus</i> -tyyppinen ihottuma, psoriasiksen paheneminen	
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Diabetes insipidus</i> ⁵⁾ , joka ilmenee polyuriana ja polydipsiana			Epäspesifinen nefroneiden atrofia, albuminuria, glukosuria	Munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, munuaisvauriot Yleisyydeltään tuntemattomat: Mikrokystat, onkosytooma ja kokoojaputken karsinooma (pitkäaikaisessa hoidossa) (ks. kohta 4.4).
Sukupuolielimet ja rinnat					Seksuaalitoiminnan häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, janontunne ³⁾			Lievä nilkkojen ja ranteiden turvotus	
Tutkimukset	EKG-muutoksista esiintyy hyvänlaatuista, palautuvaa T-aallon madaltumista	T-aallon isoelektrisyys ja inversio			

- 1) Keskushermostoperäisten ja neuromuskulaaristen haittavaikutuksien esiintyvyys vähenee usein hoitoa jatkettaessa.
- 2) Pahoinvointi, anoreksia, ripuli, oksentelu ja vatsakivut lieviytyvät useimmiten hoitoa jatkettaessa.
- 3) Suun kuivumista ja janontunnetta, jotka liittyvät litiumin aiheuttamaan polyuriaan, esiintyy 20–50 %:lla potilaista.

- 4) Gastrointestinaalisten haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyy seerumin litiumpitoisuuksien saavuttaessa huippunsa. Näitä haittavaikutuksia voidaan siten lievittää nauttimalla lääke ruuan kera.
- 5) *Diabetes insipidus* esiintyy hoidon alkuvaiheessa 30–50 %:lla ja 1–2 vuoden litiumhoidon jälkeen 10–25 %:lla potilaista.
- 6) Terapeuttisilla pitoisuuksilla litium aiheuttaa kliinisesti selkeän hypotyreoosin noin 1–4 %:lle hoidetuista potilaista. Nämä potilaat saattavat tarvita tyroksiinihoitoa.
- 7) Noin 5 %:lle litiumhoito aiheuttaa struuman.
- 8) Hyperparatyreoosi perin harvoin jatkuu litiumhoidon lopettamisen jälkeen.
- 9) Raynaud'n oireyhtymää on esiintynyt harvoissa tapauksissa yhden vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Seerumin litiumpitoisuus on karkea litiummyrkytyksen mittari; 1,5–2,5 mmol/l pitoisuudet viittaavat lievään tai keskivaikeaan myrkytykseen; 2,5–3,5 mmol/l vaikeaan myrkytykseen ja 3,5 mmol/l ylittävät litiumpitoisuudet voivat olla letaaleja. Litiummyrkytyksen oireita ovat uneliaisuus, karkea raajojen vapina, lihasheikkous, ataksia, kouristukset, epileptiset kohtaukset, tajuttomuus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi voi esiintyä T-aallon muutoksia, hypotensiota, rytmihäiriöitä, oliguriaa tai anuriaa. Litiummyrkytyksen kliininen kulku on vaihtelevaa ja potilailla voi esiintyä mitä tahansa edellä mainituista oireista. Oireet voivat olla asymmetrisiä ja tilan voi tällöin sekoittaa aivohalvaukseen. Litiummyrkytys voi aiheuttaa pysyviä keskushermosto- ja munuaisvaurioita.

Myös kohtalaisen vaikea litiummyrkytys on hoidettava sairaalassa. Koska litiumille ei ole spesifistä antidootia, myrkytyksen hoito on lähinnä elintoimintoja tukevaa. Yliannostuksen hoitona on mahdollisimman pikainen mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto. Lääkehiili sitoo litiumia suhteellisen huonosti, mutta natriumpolystyreenisulfonaatista (Resonium-A®) voi olla hyötyä litiumia sitovana aineena. Hengityksen, verenkierron, diureesin sekä elektrolyytti- ja nestetasapainon seuranta ovat keskeisiä. Hemodialyysin aloittaminen on tarpeen, jos potilaan seerumin litiumpitoisuus on yli 3,0 mmol/l, jos potilas on huonokuntoinen ja pitoisuus on yli 2,5 mmol/l tai jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. On huomattava, että seerumin litiumpitoisuudet voivat nousta uudelleen 5–8 tunnin kuluttua hemodialyysistä lääkkeen uudelleen jakaantumisen seurauksena. Peritoneaalidialyysia voidaan myös käyttää, jos hemodialyysi ei ole mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Litium, ATC-koodi: N05AN01.

Litium on kevyin alkalimetalli, monovalenttinen kationi ja käyttäytyy siten elimistössä paljolti natriumin ja kaliumin tavoin. Terapeuttisilla litiumpitoisuuksilla ei ole mainittavia vaikutuksia normaaliin henkilöön. Se ei ole sedatiivinen eikä sillä ole euforisoivaa vaikutusta. Vaikka litiumin

psykkisiä vaikutusmekanismeja ei tunneta, hypoteeseja vaikutuksista solukalvojen natrium-, kalium- ja magnesiumionitasapainoon sekä erityisesti vaikutuksista inositolifosfolipidien kiertoon solukalvossa on esitetty. Litium estää inositolifosfaatin (toisilähetti) vaihdunutta hyperaktiivisessa solussa, mikä vähentää fosfatidyyli-inositidien ja solun reaktiivisuutta. Tällöin solun vasteet indoliamiineille (esim. serotoniini), dopamiinille ja noradrenaliinille heikkenevät. Näillä keskushermoston välittäjäaineilla on mitä ilmeisimmin keskeinen rooli manian ja depression patogeneesissa. Litium aiheuttaa muutoksia myös serotoniinin ja katekoliamiinien synteesissä, varastoinnissa, vapautumisessa ja takaisinotossa, jolloin niiden metabolia muuttuu. Lisäksi litium estää adenylylaattisyklaasia ja vähentää siten syklisen adenosinimonofosfaatin (AMP) pitoisuutta solun sisällä.

5.2 Farmakokineetiikka

Litiumkarbonaatti imeytyy suolesta hyvin ja nopeasti eikä ruokailu vaikuta sen biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–3 tunnin kuluessa. Litium jakautuu elimistön kaikkiin kudoksiin, mutta pitoisuudet kilpirauhasessa, luussa ja aivoissa voivat olla 50 % samanaikaisia seerumin pitoisuuksia korkeampia. Litiumin jakaantumistilavuus on 0,7–1,0 l/kg. Litium ei sitoudu plasmaproteiineihin. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia, litiumin kerta-annoksen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on 0,8–1,2 h ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika 20–27 h. Yli vuoden ajan litiumia käyttäneillä potilailla eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on raportoitu olevan 2,4 vrk. Vanhuksilla ja potilailla, joiden munuaisten toiminta on vajavaista, puoliintumisaikat voivat nousta 36–50 tuntiin. Litium ei metaboloitu, ja se erittyy lähes täydellisesti (95–99 %) virtsaan. Vähäisiä määriä erittyy myös hieken, sylkeen ja ulosteisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä kokeissa litium on aiheuttanut histopatologisia muutoksia nefroneissa sekä kilpirauhasen suurentumista. Suuret litiumkonsentraatiot ovat teratogeenisiä. Litiumin LD₅₀ hiirellä on 1190 mg/kg. Viimeaikaisissa eläinkokeissa ei ole tullut merkittävää uutta tutkimustietoa litiumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Maissitärkkelys
Agar
Talkki
Perunatarkkelys
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Steariinihappo
Selluloosa-asetaatiftalaatti
Makrogolit
Sorbitaaniolaatti
Risiiniöljy (neitsytöljy)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7282

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.8.1976
Viimeisen uudistamisen päivämäärä: 11.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.2.2015