

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leukeran 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klorambusiili 2 mg

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen tabletti sisältää myös 67,65 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletti on ruskea, pyöreä ja kaksoiskupera. Sen toisella puolella on kaiverrus L ja toisella GX EG3.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Hodgkinin tauti, tietyt non-Hodgkinin lymfoomat, krooninen lymfosyyttinen leukemia, Waldenströmin makroglobulinemia.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Tarkkojen hoitokaavioiden osalta on syytä tutustua alan kirjallisuuteen.

Leukeran on aktiivinen sytotoksinen aine ja sitä on käytettävä vain sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta vastaavien aineiden käytöstä.

Annostus

#### *Hodgkinin tauti*

Tyypillinen annos on 0,2 mg/kg/vrk 4 - 8 viikon ajan, kun Leukerania käytetään ainoana lääkkeenä palliatiivisena hoitona pitkälle edenneessä taudissa. Leukerania käytetään usein osana kombinaatioterapiaa useissa eri hoitomalleissa. Leukerania on käytetty vaihtoehtona tyypisinaappikaasulle, toksisiteetin vähentyessä vastaavin terapeuttisin tuloksin. .

#### *Non-Hodgkinin lymfooma*

Kun Leukerania käytetään ainoana lääkkeenä, yleinen annos on alussa 0,1 - 0,2 mg/kg/vrk 4 - 8 viikon ajan; ylläpitoterapia jatkuu joko pienemmällä annoksella tai jaksoittaisina hoitoina. Leukeranista on hyötyä pitkälle edenneen diffuusin lymfosyyttisen lymfooman hoidossa sekä potilaille, jotka ovat saaneet relapsin sädehoidon jälkeen.

Pitkälle edenneen non-Hodgkinin lymfosyyttisen lymfooman hoito klorambusiili-monoterapialla ja kombinaatiohoidolla eivät poikenneet vasteen suhteen merkittävästi.

#### *Krooninen lymfosyyttinen leukemia*

Leukeran-hoito aloitetaan yleensä, kun potilaalla on jo oireita tai kun perifeerisen verenkuvan mukaan on merkkejä luuytimen toiminnan heikkenemisestä (mutta ei lakkaamisesta). Alussa Leukeran-annos on 0,15 mg/kg/vrk, kunnes leukosyyttimäärä on laskenut alle 10.000/mikrol. Hoito voidaan aloittaa uudestaan neljä viikkoa ensimmäisen hoitojakson päätyttyä annoksella 0,1 mg/kg/vrk. Osalla potilaista yleensä noin kahden vuoden hoidon jälkeen veren leukosyyttimäärä laskee normaalille tasolle, laajentuneet perna ja imusolmukkeet eivät enää ole palpoitavissa, ja lymfosyyttien osuus luuytimessä laskee alle 20 prosenttia.

Potilaita, joiden luuydin on lakannut toimimasta, tulee ensin hoitaa prednisolonilla ja saavuttaa merkkejä luuytimen toipumisesta ennen kuin Leukeran-hoito voidaan aloittaa. Terapeuttisessa vasteessa ja haittavaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä, kun jaksottaista korkea-annoksista Leukeran-hoitoa verrattiin päivittäiseen hoitoon.

### *Waldenströmin makroglobulinemia*

Leukeran on yksi tämän käyttöaiheen hoidoista. Alkuannokseksi suositellaan 6 - 12 mg/vrk, kunnes ilmenee leukopeniaa. Tämän jälkeen annos on 2 - 8 mg/vrk koko potilaan eliniän.

### *ERITYISPOPULAATIOT*

#### *Pediatriset potilaat*

Leukerania voidaan antaa pediatrisille potilaille Hodgkinin taudin ja non-Hodgkinin lymfoomien hoitoon. Annosmallit ovat samat kuin aikuisille.

#### *Vanhukset*

Vanhuksia koskevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta munuaisten ja maksan toimintaa voi olla syytä seurata. Jos havaitaan toiminnanvajausta, on syytä noudattaa varovaisuutta annostuksessa. Vaikka kliininen kokemus ei ole tuonut esiin ikään liittyviä eroja vasteessa, lääkeannostus on yleensä titrattava huolellisesti vanhemmilla potilailla ja hoito yleensä aloittaa annostuksen alarajalta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen sovittamista ei pidetä tarpeellisena munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Tieteellisistä julkaisuista ei löydetty tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta klorambusiiliin farmakokinetikkaan. Munuaiset eivät kuitenkaan ole merkittävä poistumisreitti, koska < 1 % klorambusiilista erittyy virtsaan muuttumattomana ja koska sen on osoitettu poistuvan elimistöstä munuaisten toiminnasta riippumatta. Lisäksi kahdella klorambusiilihoitoa saavalla dialyysipotilaalla annosta ei tarvinnut muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkasti toksisuuden merkkien ja oireiden varalta. Koska klorambusiili metaboloituu ensisijassa maksassa, vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee harkita annoksen pienentämistä. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa tarkka annostussuositus.

#### *Antotapa*

Leukeran annetaan suun kautta, ja se otetaan päivittäin tyhjään vatsaan (vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kolmen tunnin kuluttua ruokailusta).

### 4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa johtaa infekioon potilaissa, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden käyttöä ei siksi suositella.

Potilaita, jotka mahdollisesti saavat autologisen kantasolusiirron, ei pidä hoitaa Leukeranilla pitkäaikaisesti.

#### Seuranta

Potilaiden verenkuvaa on seurattava tarkoin, koska Leukeran voi saada aikaan palautumattoman luuytimen suppression. Kun käytetään terapeutisia annoksia, Leukeran vähentää lymfosyyttejä, mutta sen vaikutus neutrofiili-, punasolu- ja hemoglobiinipitoisuuksiin on pienempi. Leukeran-hoitoa ei tarvitse lopettaa heti, kun ilmaantuu ensimmäisiä merkkejä neutrofiilien vähenemisestä, mutta on muistettava, että väheneminen voi jatkua yli kymmenenkin päivää hoidon lopettamisesta.

Leukerania ei tule antaa potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet muita sytostaatteja tai sädehoitoa. Päivittäinen annos ei saa olla yli 0,1 mg/kg, kun esiintyy luuytimen lymfosyyttistä infiltraatiota tai luuydin on hypoplastinen.

Pediatria potilaita, joilla on nefrootinen syndrooma, joille annetaan korkea-annoksista jaksottaista hoitoa ja joilla on ollut aikaisemmin kohtauksia, on seurattava tarkoin Leukeran-hoidon aikana, koska heillä voi olla muita suurempi vaara saada kouristuksia.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Leukeranin on osoitettu aiheuttavan ihmiselle kromatidi- tai kromosomivaurioita. Erityisesti pitkäaikaishoidossa on raportoitu akuutteja, sekundäärisiä pahanlaatuisia hematologisia muutoksia, erityisesti leukemiaa ja myelodysplastista syndroomaa (katso kohta 4.8).

Verrattaessa alkyloivia aineita (mm. Leukeran) saaneita munasarjasyöpöpotilaita alkyloivia aineita saamattomiin potilaisiin, havaittiin, että alkyloivien aineiden käyttö lisäsi akuutin leukemian esiintymistä merkittävästi.

Akuuttia myeloista leukemiaa on raportoitu pienellä osalla potilaita, jotka ovat saaneet Leukerania rintasyövän pitkäaikaisena tukihoidona.

Leukemiariskiä on verrattava lääkkeen mahdolliseen terapeuttiseen hyötyyn, kun harkitaan Leukeran hoitoa.

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuute tai glukooosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden antoa ei suositella potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Puriininukleosidien analogit (kuten fludarabiini, pentostatiini ja kladribiini) lisäsivät klorambusiilin sytotoksisuutta *ex vivo*; tämän löydöksen kliinistä merkittävyyttä ei kuitenkaan tiedetä.

### 4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

Leukeranin käyttöä tulee välttää raskauden aikana ja erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Yksittäisissä tapauksissa sikiölle kohdistuvaa vaaraa on verrattava äidille mahdollisesti koituvaan hyötyyn.

Riittävästä raskaudenehkäisystä on huolehdittava, jos jompi kumpi partnereista saa Leukerania.

### Imetys

Leukerania saavien äitien ei pidä imettää.

### Hedelmällisyys

Leukeran voi suppressoida munasarjojen toimintaa ja amenorreaa on raportoitu Leukeran-hoidon jälkeen. Atsoospermiaa on havaittu Leukeran-hoidon seurauksena, vaikka arvioidaan, että kokonaisannoksen on tällöin oltava vähintään 400 mg.

Spermatogeneesin eriasteista korjaantumista on raportoitu lymfoomapotilailla, jotka ovat saaneet Leukerania 410 - 2600 mg.

### Teratogeenisyys

Leukeran, kuten muutkin sytostaatit, on potentiaalisesti teratogeeninen (katso kohta 5.3).

## **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tietoja Leukeranin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole saatavilla.

## **4.8. Haittavaikutukset**

Leukeranille ei ole uudenaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voisi käyttää haittavaikutusten frekvenssien arvioinnissa. Haittavaikutusten insidenssi voi vaihdella annoksesta sekä samanaikaisesti annetuista terapeuttisesti vaikuttavista aineista riippuen.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$

Harvinainen  $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinluokitus		Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Akutteja toissijaisia hematologisia maligniteettejä, erityisesti leukemiaa ja myelodysplastinen syndroomaa, on raportoitu erityisesti pitkäkestoisessa hoidossa.
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, pansytopenia tai luuydinsuppressio <sup>1</sup> .
	Yleinen	Anemia.
	Hyvin harvinainen	Palautumaton luuytimen toimintahäiriö.
Immuunijärjestelmä		
	Harvinainen	Yliherkkyys, kuten urtikaria ja angioneuroottinen ödeema, hoidon aloituksen yhteydessä tai sen jatkuessa. (Katso Iho ja ihonalainen kudos).
Hermosto	Yleinen	Kouristukset pediatriisilla potilailla, joilla on nefroottinen

		syndrooma.
	Harvinainen	Kouristukset <sup>2</sup> , osittainen ja/tai yleinen pediatriassa populaatiossa ja aikuisilla, jotka saavat klorambusiilia päivittäisinä, terapeuttisina annoksina tai hoidon ajoittaisella suurella annostuksella.
	Hyvin harvinainen	Liikeongelmat, kuten tärinä, lihasten nykiminen ja myoklonus ilman liittyviä kouristuksia. Periferaalinen neuropatia.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Keuhkofibroosi <sup>3</sup> , keuhkokuume.
Ruuansulatuselimistö	Yleinen	Ruuansulatuselimistön ongelmat kuten pahoinvointi, oksentaminen, ripuli ja suun haavaumat.
Maksa ja sappi	Harvinainen	Hepatotoksisuus, keltatauti.
Ihon ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma.
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>4</sup> . (Katso immuunijärjestelmä).
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Steriili kystiitti.
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Amenorrea, azoospermia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Pyreksia.

1. Luuytimen toiminnan heikentyminen on tavallista, mutta se on yleensä palautuvaa, jos Leukeran-hoito keskeytetään riittävän aikaisessa vaiheessa.
2. Potilaat, joilla on esiintynyt kouristuskohtauksia aikaisemmin, voivat olla erityisen alttiita.
3. Vakavaa keuhkofibroosia on raportoitu joillakin potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia, ja jotka saavat pitkäkestoista klorambusiilihoitoa. Tämä voi olla peruutettavissa keskeyttämällä klorambusiilihoitoa.
4. Ihottuman on raportoitu etenevän vakaviksi sairauksiksi, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9. Yliannostus**

### Oireet ja merkit

Tahattoman yliannostuksen tärkein seuraamus on ollut ohimenevä pansytopenia. On raportoitu myös neurologista toksisuutta, joka on vaihdellut kiihtyneestä käytöksestä ja ataksiasta aina useampiin suuriin epileptisiin kohtauksiin.

### Hoito

Koska Leukeranille ei ole vasta-ainetta, verenkuvaa on seurattava tarkoin ja tarvittaessa on annettava normaaleja tukitoimia, mm verensiirtoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomodulaariset aineet, antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, tyypisinappikaasun analogit, ATC-koodi: L01AA02

#### Vaikutusmekanismi

Klorambusiili on aromaattinen, typeä sisältävä sinappikaasujohdannainen, joka toimii kaksitehoisena alkyloivana aineena. Klorambusiili häiritsee DNA:n replikaatiota, minkä lisäksi se indusoi ohjelmoitunutta solukuolemaa akkumuloidulla sytosolista p53:a ja aktivoimalla sen jälkeen apoptoosin promoottin (Bax).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Klorambusiilin sytotoksinen vaikutus johtuu sekä klorambusiilista että sen tärkeimmästä metaboliitista, fenylyletikkasinappihaposta (ks. Kohta 5.2).

#### Resistenssimekanismi

Klorambusiili on aromaattinen tyypisinappikaasujohdannainen, ja resistenssin tyypisinappikaasuille on raportoitu olevan sekundäärinen: muutoksille näiden aineiden ja niiden metaboliittien kuljetuksessa eri multiresistenttien proteiinien välityksellä, muutoksille näiden aineiden muodostamien DNA ketjun risteämisten kinetiikassa sekä muutoksille ohjelmoidussa solukuolemassa ja muuttuneessa DNA korjaustoiminnassa. Klorambusiili ei ole multiresistentin proteiinin 1 (MRP1 tai ABCC1) substraatti, mutta sen glutationikonjugaatit ovat MRP1:n (ABCC1) ja MRP2:n (ABCC2) substraatteja.

### 5.2. Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Klorambusiili imeytyy hyvin passiivisessa diffuusiassa maha-suolikanavasta ja on mitattavissa 15-30 minuutin kuluessa annosta. Suun kautta otetun klorambusiilin hyötyosuus on noin 70-100 % yksittäisten 10-200 mg annosten annon jälkeen. 12 potilaalle suoritetussa tutkimuksessa, jossa annettiin suun kautta noin 0,2 mg/kg klorambusiilia, keskimääräinen annossovitettu enimmäispitoisuus plasmassa ( $492 \pm 160$  nanogrammaa/ml) ilmeni 0,25-2 tunnin kuluttua annosta.

Klorambusiilin plasman farmakokinetiikan vaihtelevuuden henkilöiden välillä on osoitettu olevan suhteellisen pientä suun kautta otettujen 15-70 mg annosten jälkeen (2-kertainen potilaskohtainen vaihtelevuus ja 2-4-kertainen potilaiden välinen vaihtelevuus AUC arvossa), mikä on yhdenmukaista klorambusiilin nopean ja ennakoitavan imeytymisen kanssa.

Klorambusiilin imeytyminen hidastuu ruoan kanssa otettuna. 10 potilaalla tehdyssä tutkimuksessa ruoan nauttiminen lisäsi C<sub>max</sub> arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa yli 100 %:lla, vähensi plasman huippupitoisuutta yli 50 %:lla ja vähensi keskimääräistä AUC arvoa (0-∞) noin 27 %:lla (ks. Kohta 4.2).

#### Jakautuminen

Klorambusiilin jakautumistilavuus on noin 0,14-0,24 l/kg. Klorambusiili sitoutuu kovalenttisesti plasman proteiineihin, ensisijassa albumiiniin (98 %), ja sitoutuu kovalenttisesti punasoluihin.

#### Biotransformaatio

Klorambusiili metaboloituu laajalti maksassa monodikloorietylaatioissa ja β-oksidaatioissa, ja sen

muodostama tärkein metaboliitti on fenyylitikkasinappihappo (PAAM), jolla on alkyloiva vaikutus eläimissä. Klorambusiili ja PAAM hajoavat *in vivo* muodostaen monohydroksisia ja dihydroksisia johdannaisia. Lisäksi klorambusiili reagoi glutationin kanssa ja muodostaa siten klorambusiilin mono- ja diglutationylikonjugaatteja.

Suun kautta annetun 0,2 mg/kg klorambusiilin annon jälkeen PAAM havaittiin joidenkin potilaiden plasmassa jo 15 minuutin kuluttua, ja keskimääräinen annossovitettu plasman pitoisuus (C<sub>max</sub>) 306 ± 73 nanogrammaa/ml ilmeni 1-3 tunnin kuluessa.

### Eliminaatio

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika klorambusiinilla vaihtelee välillä 1,3-1,5 tuntia ja on PAAM:lla noin 1,8 tuntia. Muuttumaton klorambusiili tai PAAM erittyy munuaisten kautta hyvin vähäisessä määrässä; alle 1 % kummankin aineen annetusta annoksesta erittyi virtsaan 24 tunnin kuluessa, ja annoksen loppuosa eliminoitui pääasiassa monohydroksisina ja dihydroksisina johdannaisina.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Kuten muutkin sytotoksiset aineet, klorambusiili on mutageeninen *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuuskokeissa ja karsinogeeninen eläimille ja ihmisille.

### Lisääntymistoksisuus

Rotilla klorambusiilin on osoitettu heikentävän spermatogeneesiä ja aiheuttavan kivesten surkastumista.

### Teratogeenisuus

Yhden 4 – 20 mg/kg –annoksen klorambusiilia on osoitettu aiheuttavan rotilla ja hiirillä sikiövaurioita, joita ovat mm. lyhyt tai kippura häntä, mikrokefalia ja eksenkefalia, sormien tai varpaiden poikkeamat: lyhytsormisuus/-varpaisuus, sormien/varpaiden yhteenkasvamiset, monisormisuus/-varpaisuus, sormien/varpaiden virhesijainnit ja poikkeamat pitkissä luissa, kuten lyhyt pituuskasvu, yhden tai useamman osan puuttuminen, luutumiskohtien puuttuminen kokonaan. Klorambusiilin on myös osoitettu aikaansaavan rottien jälkeläisissä munuaismuutoksia yhden vatsaonteloon injisoidun 3 – 6 mg/kg annoksen jälkeen.

### Aivojen ja plasman farmakokinetiikka

Kun rotille annettiin suun kautta <sup>14</sup>C-merkittyä klorambusiilia, suurimmat radioaktiivisen merkityn materiaalin pitoisuudet löydettiin plasmasta, maksasta ja munuaisista. Vain pieniä pitoisuuksia mitattiin aivokudoksessa rotilla, joille oli annettu klorambusiilia laskimoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa, vedetön laktoosi, kolloidinen vedetön piidioksidi, steariinihappo.

#### Tabletin kalvopäällyys

Hypromelloosi, titaanidioksidi, synteettinen keltainen rautaoksidi, synteettinen punainen rautaoksidi,

makrogoli.

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4. Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tabletti on ruskea, kalvopäällysteinen, pyöreä ja kaksoiskupera. Sen toisella puolella on kaiverrus L ja toisella GX EG3. Ruskea lasipullo, jossa turvakorkki. 25 tablettia.

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

Leukeran-tablettien käsittelyssä tulee noudattaa sytostaattien käsittelystä annettuja työturvallisuusym. määräyksiä. Jos tabletin pintaa ei ole rikottu, tablettien käsittely ei aiheuta vaaraa. Leukeran-tabletteja ei tule jakaa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti,

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

846

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27 tammikuu 1965  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 helmikuu 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.04.2016