

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cotrim tabletit
Cotrim forte tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cotrim tabletti
trimetopriimi 80 mg
sulfametoksatsoli 400 mg

Cotrim forte tabletti
trimetopriimi 160 mg
sulfametoksatsoli 800 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Cotrim tabletti

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella, halkaisija 12 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Cotrim forte tabletti

Tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera kapselitabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla, koko 9,5 mm x 20 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hengitysteiden infektiot: akuutti ja krooninen bronkiitti, pneumonia, *Pneumocystis carinii* - pneumonia, sinuiitti sekä *otitis media*.

Virtsatieinfektiot: akuutti ja krooninen kystiitti, pyelonefriitti.

Genitaalinfektiot: mm. prostatiitti ja gonokokkiuretriitti.

Ruuansulatuskanavan infektiot: enteriitti, lavantauti (*Salmonella typhi*) ja pikkulavantauti (*Salmonella paratyphi* A ja B) sekä shigelloosi.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobiologisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vuorokausiannos lapsille on noin 6 mg trimetopriimiä ja 30 mg sulfametoksatsolia painokiloa kohden.

Cotrim tabletit

Tavallinen annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille:

Kaksi tablettia kaksi kertaa päivässä. Enimmäisannos kolme tablettia kaksi kertaa päivässä. Annostus pitkäaikaiskäytössä (yli 14 päivää) yksi tabletti kaksi kertaa päivässä.

Tavallinen annos 6-12 vuotiaille lapsille:

Yksi tabletti kaksi kertaa päivässä.

Cotrim forte tabletit

Tavallinen annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille:

yksi tabletti kaksi kertaa päivässä. Enimmäisannos 1 ½ tablettia kaksi kertaa päivässä. Annostus pitkäaikaiskäytössä (yli 14 päivää) puoli tablettia kaksi kertaa päivässä.

Tavallinen annos 6-12 vuotiaille lapsille:

Puoli tablettia kaksi kertaa päivässä.

Cotrim ja Cotrim forte tablettien annostelu munuaisten vajaatoiminnassa

| kreatiniinipuhdistuma | suositeltu annos |
|------------------------------|--------------------------------|
| 15-30 ml/min | puolet tavallisesta annoksesta |
| < 15 ml/min | käyttöä ei suositella |

Antotapa

Cotrim ja Cotrim forte tabletit nautitaan kokonaisina tai puolitetuina runsaan nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys sulfonamideille, trimetopriimille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Huomattava parenkymivaurio maksassa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta tilanteissa, joissa pitoisuuksia plasmassa ei voida seurata.

Vakavat verenkuvamuutokset ja porfyria.

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää ei saa antaa lapsille kuuden ensimmäisen elinviikon aikana.

Foolihapon puutteesta johtuva megaloblastinen anemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoito on lopetettava välittömästi ensimmäisten ihottumaan viittaavien merkkien ilmetessä, tai jos ilmenee häiriöitä verenkuvassa.

Sulfametoksatsoli:

Sulfametoksatsolin käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa sekä systeemisiä oireita (DRESS). Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Riski SJS-, TEN- ja DRESS-reaktioille on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS-, TEN- tai DRESS-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, on trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoito lopetettava. Paras lopputulos SJS-, TEN- ja DRESS-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen.

Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoidon yhteydessä, trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoitoa ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea allergia.

Trimetopriimin on havaittu heikentävän fenyylialaniinin metaboliaa, mutta tällä ei ole merkitystä asianmukaista dieettiä noudattavilla fenyyliketonuriaa sairastavilla potilailla.

Pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden verenkuvaa on seurattava kuukauden välein. Kuten kaikkien sulfonamidien käytön yhteydessä, on olemassa riski verenkuvan muutoksille, etenkin iäkkäillä potilailla.

Foolihappolisä voi olla tarpeen potilaille, joilla on foolihapon puutos (esim. iäkkäät potilaat tai potilaat, joille annetaan suuria annoksia trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmää pitkän aikaa).

Hoidon aikana voi esiintyä hematologisia muutoksia, jotka voidaan palauttaa käyttämällä foolihappoa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa hemolyysiä tietyille herkille potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos.

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä suositellaan annostusohjelman sopeuttamista ja pitoisuuksien seurantaan plasmasta. Riittävästä virtsanerityksestä on huolehdittava koko hoidon ajan. Kristallurian riski on tavallista suurempi aliravituilla potilailla.

Hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden lisäksi myös trimetopriimi/sulfametoksatsolin samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa voi johtaa vaikeaan hyperkalemiaan.

Superinfektion mahdollisuus on pidettävä mielessä.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoidon antamista potilaille, joilla on akuutti porfyria, on vältettävä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa AIDS-potilaita, sillä heille ilmenee usein haittavaikutuksia. Desensitisaatiota voidaan joissakin tapauksissa harkita.

Joissakin raporteissa on esitetty heikko yhteys trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoidon ja ns. kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes) ja/tai QT-ajan pidentymisen välillä. Kääntyvien kärkien takykardian riski on kuitenkin epätodennäköinen, jos valmistetta käytetään suositelluin annoksin potilaille, joilla ei ole muita riskitekijöitä (esim. samanaikainen QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttö, bradykardia, elektrolyyttihäiriöt, synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä, samanaikainen metaboliaa estävien lääkkeiden käyttö).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuuteen on syytä annettaessa trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmää potilaille, jotka saavat:

- *anesteetteja*: Methemoglobinemian riski on tavallista suurempi, jos sulfonamideja käytetään samanaikaisesti suurten prilokaiiniannosten kanssa.
- *antibiootteja*: Dapsoni ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä voivat mahdollisesti suurentaa toistensa pitoisuuksia seerumissa. Potilasta on seurattava methemoglobinemiaa aiheuttavan dapsonitoksisuuden varalta. Kristallurian riski kasvaa, jos sulfonamideja käytetään yhdessä metenamiinin kanssa. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmän samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa voi suurentaa rifampisiinipitoisuutta seerumissa ja lyhentää trimetopriimin puoliintumisaikaa plasmassa.
- *antikoagulantteja*: Asenokumarolin ja varfariinin vaikutukset lisääntyvät.
- *diabeteslääkkeitä*: Sulfonyyliureoiden vaikutus tehostuu.
- *epilepsialääkkeitä*: Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä pidentää fenytoiinin puoliintumisaikaa, ja samanaikainen käyttö voi johtaa fenytoiinin vaikutuksen liialliseen tehostumiseen. Hoidossa suositellaan potilaan tilan ja fenytoiinipitoisuuksien seurantaa.
- *antifolaatteja*: Foolihappolisä voi olla tarpeen.
- *malariaalääkkeitä*: Yli 25 mg:n pyrimetamiiniannokset viikossa aiheuttavat megaloblastisen anemian riskin.
- *viruslääkkeitä*: Lamivudiinipitoisuus plasmassa nousee, joten välttä suurten trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annosten samanaikaista käyttöä. Samanaikainen tsidovudiinihoito voi suurentaa trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoitoon liittyvien hematologisten haittavaikutusten riskiä.
- *aineita, jotka ovat kationeja fysiologisessa pH:ssa*: Trimetopriimin ja/tai prokaiiniamidin ja/tai amantadiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta (joko molempien käytettyjen aineiden tai toisen aineen).
- *klotsapiinia*: Välttä samanaikaista käyttöä, sillä yhteiskäyttö lisää kuolemaan johtavan agranulosytoosin riskiä.
- *sytotoksisia lääkkeitä*: Trimetopriimi/sulfametoksatsoli lisää metotreksaatin antifolaattivaikutusta (välttä samanaikaista käyttöä).
- *digoksiinia*: Digoksiinipitoisuudet nousevat joillakin iäkkäillä potilailla.
- *diureetteja*: Trombosytopenian riski (purppuran kera tai ilman) on tavallista suurempi iäkkäillä potilailla, jotka samanaikaisesti saavat diureettihoitoa (koskee pääosin tiatsideja). Hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden lisäksi myös trimetopriimi/sulfametoksatsolin samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa voi johtaa kliinisesti merkittävään hyperkalemiaan.
- *immunosuppressiivisia lääkkeitä*: Munuaisten toiminnan palautuvaa heikentymistä on todettu trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoitoa ja siklosporiinia saaneilla munuaissiirtopotilailla.

Laboratoriotutkimukset

Trimetopriimin ja sulfonamidien on raportoitu vaikuttavan diagnostisiin kokeisiin, kuten metotreksaattipitoisuuden ja kreatiniinipitoisuuden määrittämiseen seerumista. Vaikutusta on myös raportoitu urea-, virtsan glukoosi- ja urobilinogeenikokeissa.

QT-aikaa pidentävät lääkkeaineet

Muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmää ei saa käyttää raskauden aikana, sillä raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä häiritsee folaattimetaboliaa, ja sillä voi siksi olla teratogeenisiä vaikutuksia, jos lääkettä käytetään raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä voi aiheuttaa hemolyysiä ja methemoglobinemiaa vastasyntyneillä, jos tätä yhdistelmää käytetään raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Jos lääkettä käytetään synnytysajankohdan lähellä, yhdistelmän aiheuttama bilirubiinin kertyminen voi johtaa kernikterukseen.

Muitakin toksisuuksia, kuten keltatautia ja hemolyyttistä anemiaa, voi ilmetä vastasyntyneillä. Kernikteruksen kehittymisriski on huomioitava etenkin vauvoilla, joilla on tavallista suurempi riski hyperbilirubinemialle, kuten sairailta, stressaantuneilla, ennenaikaisesti syntyneillä tai glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä vauvoilla.

Imetys

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä erittyy ihmisen rintamaitoon vain erittäin pieninä määrinä. Jos vauvalla on tavallista suurempi hyperbilirubinemian riski, on kuitenkin olemassa kernikteruksen vaara. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmän käyttöä on vältettävä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä voi aiheuttaa heitehuimausta, jokaisen potilaan on varmistuttava siitä, miten lääke vaikuttaa häneen, ennen kuin hän lähtee ajamaan autoa tai käyttämään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

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 ($< 1/10000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

hyvin harvinainen: megaloplastinen anemia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, agranulosytoosi, trombositopenia, methemoglobinemia, neutropenia, hemolyysi tietyillä, erityisen herkillä glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla.

Immuunijärjestelmä

hyvin harvinainen: allerginen reaktio, anafylaksia, seerumitauti, systeeminen *lupus erythematosus*, aseptinen meningiitti
tuntematon: anafylaktinen sokki.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

hyvin yleinen: hyperkalemia, hyponatremia
hyvin harvinainen: hypoglykemia, metabolinen asidoosi.

Psyykkiset häiriöt

tuntematon: psykoottiset oireet.

Hermosto

hyvin harvinainen: ataksia, aseptinen meningiitti, perifeerinen neuropatia, neuriitti, kouristukset, tinnitus, heitehuimaus
tuntematon: päänsärky.

Kuulo ja tasapainoelin

hyvin harvinainen: tinnitus.

Sydän

tuntematon: QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes).

Verisuonisto

harvinainen: vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä, välikarsina

tuntematon: interstitiaalinen keuhkosairaus.

Ruoansulatuselimistö

yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli
harvinainen: stomatiitti, pseudomembranoottinen koliitti, haimatulehdus.

Maksa ja sappi

hyvin harvinainen: hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, maksanekroosi, maksan toimintahäiriö.

Iho ja ihonalainen kudos

yleinen: eksanteema
harvinainen: vakavia ihoreaktioita: Stevens-Johnsonin syndroomaa (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on raportoitu (katso kohta 4.4.); valoyliherkkyys, Henoch-Schönleinin purppura
tuntematon: angioedeema, urtikaria; lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS); akuutti, kuumeinen, neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä); kutina.

Luusto, lihakset ja sidekudos

hyvin harvinainen: rabdomyolyysi, systeeminen *lupus erythematosus*
tuntematon: lihaskipu, lihaskouristukset.

Munuaiset ja virtsatiet

hyvin harvinainen: kristalluria, heikentynyt munuaisten toiminta, munuaisten toimintahäiriö, interstiaalinen nefriitti.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

tuntematon: kuume.

Yksittäisiä kuolemantapauksia on esiintynyt erityisesti iäkkäämpien potilaiden kohdalla. Ne johtuvat pääasiassa verenkuvaan kohdistuvista haitoista, maksanekroosista tai vakavista ihoreaktioista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yliannostuksen oireina saattaa esiintyä pahoinvointia, oksentelua, ripulia, heitehuimausta, näköhäiriöitä ja sekavuutta sekä vakavissa tapauksissa kide- tai verivirtsaisuutta tai virtsanerityksen puutetta. Myös luudinlamma on raportoitu yliannostustapauksissa.

Yliannostuksen yhteydessä pyritään lääkeaineen nopeaan poistamiseen tarvittaessa vatsahuuhtelun avulla sekä renaalisen erittymisen nopeuttamiseen nauttimalla runsaasti nestettä. Tarvittaessa potilaalle voidaan suorittaa hemodialyysi sekä aloittaa foolihappohoito. Kalsiumleukovoriini (5-10 mg/vrk) tai kalsiumfolinaatti (3–6 mg/vrk 5-7 vrk:n ajan suun kautta tai lihakseen) estävät mahdolliset luuytimeen kohdistuvat haittavaikutukset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

sulfonamidien ja trimetopriimin yhdistelmävalmisteet, myös johdokset

ATC-koodi: J01EE01

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmän etuna sen yksittäisiin aineosiin verrattuna on, että kombinaatiolla (1:5) on laajempi, synergistinen antibakteerinen vaikutus sekä alempi resistenssin kehittymisriski.

Yhdistelmävalmisteen vaikutusmekanismi perustuu mikro-organismien tetrahydrofoolihapposynteesin estämiseen. Valmisteen aineosilla on nk. sekventiaali-vaikutus, sillä sulfametoksatsoli kuten kaikki sulfonamidit estää p-aminobentsoehapon liittymisen foolihapon esiasteeseen, kun taas trimetopriimi estää dihydrofoolihapon pelkistymisen

tetrahydrofoolihapoksi. Tähän kaksivaiheiseen vaikutusmekanismiin perustuu myös yhdistelmävalmisteella todettu alhaisempi resistenssin muodostumisfrekvenssi, koska resistenssin syntyminen edellyttää kahta samanaikaisesti tapahtuvaa muutosta tetrahydrofoolihapon biosynteesissä tai ko. entsyymien affiniteetissa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä tehoaa erityisen hyvin mm. seuraaviin mikro-organismeihin: *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokit), *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria*, *Salmonella* (mukaan lukien *S. typhi* ja *paratyphi*), *Klebsiella*, *Shigella*, *Brucella*, *Proteus mirabilis* ja *Yersinia*. Lisäksi Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmälle ovat herkkiä *E. coli* sekä yleensä stafylokokit ja streptokokit. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmälle resistenttejä ovat useissa tapauksissa pseudomonakset sekä A- ja D-ryhmän streptokokit.

5.2 Farmakokinetiikka

Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli imeytyvät molemmat oraalisesti annettuna lähes 100%:sti. Trimetopriimin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahdessa tunnissa ja sulfametoksatsolin vastaavasti noin neljässä tunnissa. Sulfametoksatsolista sitoutuu plasman proteiineihin 65 % ja trimetopriimista 40 %. Molemmat vaikuttavat aineet metaboloituvat maksassa: Sulfametoksatsoli pääasiassa asetyloitumisen ja glukuronisoitumisen kautta ja trimetopriimi O-demetyloitumisen, N-oksidaation ja hydroksyloitumisen kautta. Sulfametoksatsolin metaboloitumisaste on n. 80 % ja trimetopriimin n. 20 %. Aineenvaihduntatuotteet sekä proteiiniin sitoutunut osuus ovat antibakteriaalisesti inaktiivisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmän (1:5) peroraalinen akuutti toksisuus on hyvin alhainen (LD₅₀ arvo hiirillä 4200 mg/kg). Pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa kokeissa rotilla annoksilla, jotka olivat n. 15-kertaisia ihmisille tarkoitettuun päiväannokseen verrattuna, havaittiin painonkehityksen hidastumista. Hematologiaa tai veren kuvan muutoksia ei todettu. Korkeilla annoksilla on rotilla havaittu epämuodostumia ja embryoletaalisia vaikutuksia. Pitkäaikaishoidossa (1 kk) on saatu viitteitä mahdollisista spermatogeneesihäiriöistä miehillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumlauryylisulfaatti
liivate
kroskarmelloosinatrium
mikrokiteinen selluloosa
maissitärkkelys
magnesiumstearaatti
talkki
vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cotrim tabletit

20 ja 30 tablettia, PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Cotrim forte tabletit

10 ja 20 tablettia, PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Cotrim tabletit: 10609

Cotrim forte tabletit: 10610

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.12.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2017