

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atrodual® sumutinliuos kerta-annossäiliössä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ipratropiumbromidimonohydraatti 0,209 mg/ml, joka vastaa ipratropiumbromidia 0,2 mg/ml, salbutamolisuльфаatti 1,205 mg/ml, joka vastaa salbutamoliamia 1,0 mg/ml.

Yksi kerta-annos (2,5 ml) sisältää 0,5 mg ipratropiumbromidia ja 2,5 mg salbutamoliamia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos kerta-annossäiliössä

Kirkas, väritön tai lähes väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atrodual sumutinliuos on tarkoitettu laajentamaan keuhkoputkia vaikeisiin tai keskivaikeisiin kroonisiin obstruktiivisiin keuhkosairauksiin liittyvissä bronkospasmeissa.

Valmiste on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat antikolinergistä ja sympatomimeettistä yhdistelmähoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelava annos *aikuisille (myös iäkkäät henkilöt)* on 1 kerta-annos (2,5 ml; 0,5 mg ipratropiumbromidia ja 2,5 mg salbutamoliamia) inhaloituna 3–4 kertaa päivässä. Sumutinliuos inhaloidaan lääkesumuttimella.

Valmistetta ei voida käyttää lapsipotilaille, koska käytöstä ei ole riittävästi tietoa.

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla. Valmisteen määräämisessä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea lisäannoksista huolimatta, potilasta tulee opastaa ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin.

Samanaikaista anti-inflammatorista hoitoa tulisi harkita astmapotilaille.

4.3 Vasta-aiheet

Hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, takyarytmia, yliherkkyys ipratropiumbromidille, salbutamolisuльфаatille, atropiinille, atropiininsukuisille yhdisteille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Välittömiä yliherkkyysreaktioita (nokkosrokko, angioödeema, ihottuma, bronkospasmit, suun- ja kurkunseudun turvotus) saattaa harvoin esiintyä.

Silmäkomplikaatioita kuten mydriaasia, lisääntyneitä silmänsisäistä painetta, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua on raportoitu ilmenneen tilanteissa, joissa ipratropiumbromidia on inhaloinnin yhteydessä joutunut silmiin joko yksin tai yhdessä beeta₂-agonistin kanssa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman oireita ovat silmäkipu tai -ärsytys, näkökyvyn hämärtyminen, värikehien tai värillisten kuvioiden näkeminen samaan aikaan, kun silmät ovat punaiset side- ja sarveiskalvon verentungoksesta johtuen. Näiden oireiden ilmaantuessa tulee aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta ja konsultoida erikoislääkärää välittömästi. Potilaalle tulee opettaa sumutinliuoksen oikea käyttö, jotta liuosta tai lääkesumua ei joutuisi silmiin. Erityisesti glaukoomataipumuksen omaavia potilaita tulee neuvoa suojaamaan silmät inhaloinnin ajaksi.

Sumutteena annettava sumutinliuos suositellaan annettavaksi suukappaleen kautta. Jos suukappaletta ei voida käyttää, sen sijasta käytettävän kasvomaskin tulee sopia potilaalle hyvin.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Atrodual-sumutinliuosta seuraavissa tiloissa: Diabetes mellitus silloin, kun hoitotasapaino on huono, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vakava orgaaninen sydän- tai verisuonisairaus, hypertyreosi, feokromosytooma, ahdaskulmaglaukooma, prostatahypertrofia tai virtsateiden ahtauma.

Sympatomimeettisillä lääkkeillä, kuten Atrodual-valmisteella, on kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Markkinoille tulon jälkeen saadusta käyttökokemuksesta ja kirjallisuudesta on saatu näyttöä, että salbutamolien käyttöön voi liittyä sydänlihaksen iskemiaa.

Potilaita, joilla on vakava sydänsairaus (esim. iskeeminen sydänsairaus, rytmihäiriö tai vakava sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat salbutamolia keuhkosairauden hoitoon, on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos heillä on rintakipua tai muita pahenevan sydänsairauden oireita. Oireiden, kuten hengenahdistuksen ja rintakivun arviointiin pitää kiinnittää huomiota, koska ne voivat olla joko hengitys- tai sydänperäisiä.

Beeta₂-sympatomimeettihoito voi aiheuttaa hypokaleemiaa, jonka rytmihäiriöille altistavaa vaikutusta hypoksia saattaa lisätä.

Kystista fibroosia sairastavilla potilailla saattaa esiintyä häiriöitä ruuansulatuskanavan motiliteetissa. Jos potilaalle ilmaantuu akuutti tai nopeasti paheneva dyspnea, hänen tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Potilasta tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon myös, jos hoidon teho laskee. Jos oireiden hallintaan tarvitaan suositeltuja annoksia suurempia annoksia, olisi potilaan hoito-ohjelmaa arvioitava uudestaan.

Valmisteen sisältämä salbutamoli voi aiheuttaa urheilijoille tehtävissä doping-testeissä positiivisen tuloksen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasympatomimeetit, antikolinergit ja ksantiinijohdokset saattavat lisätä valmisteen haittavaikutuksia. Varsinkin ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat voivat samanaikaisesti käytettynä vähentää Atrodual sumutinliuoksen bronkodilatoivaa vaikutusta.

Vaikean astman hoidossa tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta, sillä samanaikainen ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien käyttö saattaa potensoida beeta₂-sympatomimeettien hypokaleemista vaikutusta. Hypokaleemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöitä digoksiinia käyttävillä potilailla. Lisäksi hypoksia voi pahentaa hypokalemian arytmoogeenistä vaikutusta. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seuranta.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti MAO:n estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä, koska ne saattavat tehostaa beetasympatomimeettien vaikutusta.

Halogenoituja hiilivetyjä sisältävien anesteettien, kuten halotaanin, trikloorietyleenin ja enfluraanin, inhalointi saattaa lisätä beetasympatomimeettien kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys:

Kliinistä tutkimustietoa valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Prekliinisissä tutkimuksissa ipratropiumbromidilla ja salbutamolilla ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Raskaus:

Atrodual sumutinliuoksen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty., Atrodual sumutinliuosta käytettäessä tulee ottaa huomioon sen kohdun supistumista ehkäisevä vaikutus.

Tästä syystä Atrodual-valmisteen käytön tuoma hyöty todetun tai epäillyn raskauden aikana tulee punnita sikiöön mahdollisesti kohdistuvaan riskiin nähden. Kuitenkin varovaisuussyistä Atrodual-sumutinliuoksen, kuten minkä tahansa lääkkeen, käyttöä tulisi välttää varsinkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Prekliiniset kokeet eivät ole osoittaneet ipratropiumbromidilla olevan embryotoksista tai teratogeenista vaikutusta inhalaatio- tai intranasaaliannon jälkeen annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut annokset ihmisille. Muilla antotavoilla kuin inhaloimalla tehdyt prekliiniset kokeet eivät osoittaneet salbutamolilla olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia, ellei suositeltua ihmisen päivittäistä enimmäisannosta inhalaationa ylitetty.

Imetys:

Salbutamolisulfaatin ja ipratropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Vaikka rasvaan liukenemattomat kvaternääriset kationit erittyvät äidinmaitoon, on epätodennäköistä, että inhaloidusta ipratropiumbromidista kulkeutuisi maidon välityksellä merkitseviä määriä lapseen. Atrodual-valmisteen käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua pidättyvästi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta, silmän akkommodaatiohäiriöitä, mydriaasia tai näkökyvyn hämärtymistä. Siksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä. Potilaita tulee neuvoa välttämään vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jos edellä mainittuja haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Atrodual-valmisteen antikolinergisten ja beeta₂-sympatomimeettisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki inhaloitavat lääkkeet, Atrodual-valmiste saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky, kurkun ärsytys, yskä, kuiva suu, ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (mukaan lukien ummetus, ripuli ja oksentelu), pahoinvointi ja heitehuimaus.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: 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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Harvinainen hypokalemia*

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen hermostuneisuus
Harvinainen psyykinen häiriö*

Hermosto:

Melko harvinainen heitehuimaus, päänsärky, vapina

Silmät:

Harvinainen glaukooma*, sarveiskalvon turvotus, sidekalvon verentungos*, silmän akkommodaatiohäiriöt, kohonnut silmän sisäinen paine*, silmäkipu*, mydriaasi*, näön hämärtyminen*, valorenkaiden näkeminen*

Sydän:

Melko harvinainen takykardia, palpitaatio
Harvinainen sydänlihaskemia*, rytmihäiriö, supraventrikulaarinen takykardia*, eteisvärinä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen yskä, äänen käheys
Harvinainen bronkospasmi*, paradoksaalinen bronkospasmi*, kurkunpäänkouristus*, nieluturvotus*, kurkun kuivuus

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen kuiva suu, pahoinvointi, kurkun ärsytys
Harvinainen ripuli, suun turvotus*, oksentelu, ummetus, ruoansulatuskanavan toimintahäiriö, stomatiitti*

Iho ja ihonalainen kudos:

Melko harvinainen ihoreaktio (kuten ihottuma, kutina, urtikaria)
Harvinainen angioedeema*, urtikaria*, ihottuma, kutina, liihakiloilu*

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Harvinainen lihasheikkous*, lihaskouristus, lihaskipu*

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinainen virtsaumpi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Harvinainen voimattomuus

Tutkimukset

Melko harvinaiset systolisen verenpaineen nousu
Harvinaiset diastolisen verenpaineen lasku*

* Haittavaikutusta ei havaittu missään valituissa Atrodual-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Korvaava esiintymistiheyden arviointi on laskettu EU:n valmisteyhteenveto-ohjeiston mukaisesti ($3/3488 = 0,00086$ viitaten esiintymistiheyteen ”harvinainen”).

4.9 Yliannostus

Oireet: Ipratropiumbromidin antotavasta ja suuresta terapeuttisesta leveydestä johtuen yliannostuksen oireet (mm. suun kuivuminen ja akkommodaatiohäiriöt) ovat lieviä ja ohimeneviä. Mahdolliset

Atrodual-sumutinliuoksen yliannostuksesta johtuvat oireet ovat siten pääasiassa salbutamolin aiheuttamia. Oireina saattaa esiintyä takykardiaa, palpitaatiota, vapinaa, hypertensiota, hypotensiota, rintakipuja, arytmiä sekä kasvojen ja kaulan punotusta.

Hoito: Uni- tai rauhoittavat lääkkeet, vakavissa tapauksissa jopa tehohoito.

Salbutamolin antidoottina käytetään yleensä selektiivisiä beeta₁-salpaajia. Niitä käytettäessä on otettava huomioon, että bronkokonstriktio voi voimistua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: Adrenergiset aineet ja muut astmalääkkeet, ATCkoodi: R03AK04

Atrodual-sumutinliuos on bronkospasmolyttinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavina aineina ipratropiumbromidia ja salbutamolisuulfaattia.

Ipratropiumbromidi on kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jolla on antikolinergisiä (parasympatolyttisiä) vaikutuksia. Prekliinisissä tutkimuksissa sen on havaittu estävän vagaalisia refleksejä antagonisoimalla asetyylikoliinin vaikutuksia. Antikolinergit estävät keuhkoputkiston sileissä lihaksissa intrasellulaarisen Ca⁺⁺-pitoisuuden nousua, joka aiheutuu asetyylikoliinin ja muskariinireseptorien interaktiosta. Ipratropiumbromidin inhaloinnin jälkeen tapahtuva bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen ja kohdentuu keuhkoihin, eikä valmisteella ole systeemistä vaikutusta.

Salbutamoli on beeta₂-sympatomimeetti, joka relaksoi hengitysteiden sileitä lihaksia. Se relaksoi kaikki sileät lihakset henkitorvesta bronkioleihin asti ja suojaa bronkokonstriktiolta.

Atrodual-sumutinliuoksen vaikutus kohdistuu keuhkoissa samanaikaisesti sekä muskariini- että beeta₂-adrenergisiin reseptoreihin. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Atrodual-sumutinliuosta antamalla aiheutettu bronkodilataatio on suurempi kuin annettaessa kumpaakin ainetta erikseen ilman, että haittavaikutukset voimistuvat.

5.2 Farmakokinetiikka

Inhalaation jälkeen 10 - 39 % annoksesta pääsee keuhkoihin, riippuen lääkemudosta, inhalaatiotekniikasta ja annostelulaitteesta. Loppu annoksesta jää suukappaleeseen, suuhun ja hengitysteiden ylempään osaan (suunieluun).

Keuhkoihin pääsevä annos imeytyy nopeasti (minuuteissa). Suunieluun jäävä lääkeaine niellään ja se kulkeutuu ruoansulatuskanavaan. Systeeminen altistus perustuu sen vuoksi sekä suun että keuhkojen kautta tapahtuvaan lääkkeen hyötyosuuteen.

Ipratropium

Ipratropiumin (kanta-aine) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0 - 24 h) on noin 46 % laskimonsisäisen annon jälkeen, alle 1 % nielemisen jälkeen ja noin 3 - 4 % inhalaation jälkeen. Perustuen tähän tietoon ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus oraalisen annon jälkeen on arvioitu 2 %:ksi ja inhalaation jälkeen 7 - 9 %:ksi. Ipratropiumbromidin niellyillä annoksilla ei ole merkityksellistä systeemistä vaikutusta.

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti, lasku on bifaasinen.

Näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 176 litraa (vastaa noin 2,4 l/kg).

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %). Prekliiniset tutkimukset rotilla ja koirilla osoittivat, että kvaternäärinen amiini ipratropium ei läpäise veri-aivo-estettä.

Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on n. 1,6 tuntia. Ipratropiumin kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Laskimoon annon jälkeen noin 60 % annoksesta

metaboloituu, suurin osa luultavasti hapettumalla maksassa.

Eritymistutkimuksessa lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden (mukaan lukien pääyhdiste ja kaikki metaboliitit) kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (6 päivää) oli 72,1 % laskimoon annon jälkeen, 9,3 % nielemisen jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen. Kokonaisradioaktiivisuus, joka erittyi ulosteiden kautta oli 6,3 % laskimoon annon jälkeen, 88,5 % nielemisen jälkeen ja 69,4 % inhaloinnin jälkeen. Siten pääosa lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta laskimoon annon jälkeen erittyi munuaisten kautta. Lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika (pääyhdiste ja metaboliitit) on 3,6 tuntia. Virtsan päämetaboliitit sitoutuvat heikosti muskariinireseptoreihin, ja niitä voidaan pitää tehottomina.

Salbutamoli

Nielty salbutamoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti joko hengitysteiden tai maha-suolikanavan kautta ja sen hyötyosuus on noin 50 %. Salbutamolien keskimääräinen huippupitoisuus 492 pg/ml plasmassa saavutetaan kolmessa tunnissa AtroDual-inhalaation jälkeen. Tämän yhden inhalaatioannoksen jälkeen noin 27 % arvioidusta suokappaleen kautta saadusta annoksesta erittyy muuttumattomana 24 tunnin virtsaan. Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu iv-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Näennäinen jakaantumistilavuus (V_z) on noin 156 litraa (vastaa noin 2,5 l/kg). Vain 8 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Salbutamoli läpäisee veri-aivo-esteen saavuttaen aivokudoksessa pitoisuuden, joka on noin 5 % sen pitoisuudesta plasmassa. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 4 tuntia, keskimääräinen kokonaispuhdistuma 480 ml/min ja munuaispuhdistuma 291 ml/min. Salbutamoli metaboloituu konjugoitumalla salbutamoli 4'-O-sulfaattiksi. Salbutamolien R(-)-enantiomeeri (levosalbutamoli) metaboloituu valikoivasti ja poistuu elimistöstä nopeammin kuin S(+)-enantiomeeri. Laskimoon annon jälkeen erittyminen virtsaan oli täydellistä noin 24 tunnin jälkeen. Pääosa annoksesta erittyi pääyhdisteenä (64,2 %) ja 12 % sulfaattikonjugaattina. Niellystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattoman 31,8 % ja sulfaattikonjugaattina 48,2 %.

Yksittäisten aineiden, ipratropiumbromidin ja salbutamolisolfaatin, systeeminen imeytyminen ei lisääny inhaloitaessa niitä samanaikaisesti. AtroDual-sumutinliuoksella saavutettu additiivinen vaikutus perustuu siten sen yksittäisten aineiden paikalliseen yhteisvaikutukseen keuhkoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yksittäisillä vaikuttavilla aineilla, ipratropiumpromidilla ja salbutamolisolfaattilla, tehtyjen eläinkokeiden perusteella AtroDual sumutinliuoksella ei ole kliinisesti merkitseviä turvallisuusriskejä, kun käytetään suositeltuja annoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumkloridi, kloorivetyhappo, puhdistettu vesi. Liuoksen pH on 3,4.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnetta.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa. Valmiste ei saa jäätyä. Säilytä kerta-annossäiliöt alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

Värittömät muoviset (LDPE) 2,5 ml:n kerta-annossäiliöt. Kerta-annossäiliöt ovat 10 säiliön liuskassa, joka on pakattu alumiinilaminaattipussiin.

60 kerta-annossäiliötä (10 kerta-annossäiliötä liuskassa, 6 liuskaa).

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Kerta-annossäiliön sisältö on käyttövalmis sellaisenaan. Sumutinliuos otetaan lääkesumuttimen avulla. Atrodual sumutinliuosta ei suositella annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa samalla lääkesumuttimella.

Värjäntynyttä liuosta ei saa käyttää.

Kerta-annossäiliössä oleva sumutinliuos ei sisällä säilytysainetta. Mikrobin pääsyn estämiseksi kerta-annossäiliön sisältö tulee käyttää mahdollisimman pian avaamisen jälkeen ja jokaista lääkityskertaa varten tulee avata uusi säiliö.

Osittain käytetyt, avatut ja vahingoittuneet säiliöt tulee toimittaa apteekkiin hävitettäväksi.

Sumutteena annettava sumutinliuos suositellaan otettavaksi suukappaleen kautta. Sen tilalla voidaan tarvittaessa käyttää potilaalle hyvin sopivaa kasvomaskia.

Ks. tarkemmin pakkausseloste.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12394

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.2.1997 / 26.03.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2011