

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azamun 25 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

Azamun 50 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atsatiopriini, 25 mg tai 50 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Azamun 25 mg: Vaaleankeltainen, kuperapintainen, kalvopäällysteinen tabletti. Halkaisija n. 6 mm, paino n. 90 mg. Tunnus AE 25 toisella puolella ja G toisella puolella.

Azamun 50 mg: Vaaleankeltainen, kuperapintainen, kalvopäällysteinen tabletti. Halkaisija n. 8 mm, paino n. 180 mg. Tunnus AE 50 toisella puolella ja jakouurre toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elimensiirtojen jälkeen helpottamaan siirrännäisen eloonjäämistä sekä estämään hylkimisreaktioita. Tällöin atsatiopriinia käytetään yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden, useimmiten kortikosteroidien, kanssa.

Autoimmuunisairauksien immunosuppressiivinen hoito. Atsatiopriini ei ole nivelreuman eikä LED-taudin ensisijainen lääke. Se tulee kysymykseen muuhun hoitoon huonosti reagoivan, jatkuvasti aktiivisen ja nopeasti progredioivan reuman tai LEDin hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Transplantaation jälkeen: Alkuannos sekä aikuisille että lapsille on 2–5 mg/kg/vrk. Ylläpitoannokseksi riittää yleensä 1–2 mg/kg/vrk. Annos tulee määritellä kliinisen tarpeen, hoitovasteen ja hematologisen siedettävyyden mukaisesti. Annostus riippuu muusta samanaikaisesta hoidosta. Azamun-hoidon lopettaminen saattaa vuosienkin hoidon jälkeen lisätä hylkimisreaktion ilmaantumisriskiä. Azamun-annosta ei pidä suurentaa toksiselle tasolle uhkaavan hylkimisreaktion vuoksi. Azamun-hoidon keskeytys voi olla tarpeen vaikean hematologisen tai muun haittavaikutuksen vuoksi, vaikka seurauksena saattaa kehittyä hylkimisreaktio.

Muut käyttöaiheet: Tavallisesti 1–2,5 mg/kg/vrk sekä aikuisille että lapsille. Annos tulee määritellä kliinisen vasteen (jota ei ehkä havaita ennen kuin viikkoja tai kuukausia kestäneen hoidon jälkeen) ja hematologisen siedettävyyden mukaisesti. Muun kuin elimensiirtojen yhteydessä annettavan hoidon lopettamista tulee harkita, ellei merkittävää hoitovastetta saavuteta kolmen kuukauden kuluessa.

Tabletit ovat kalvopäällysteisiä, ja ne tulee niellä kokonaisina. Jos tabletit joudutaan murskaamaan, on kädet ja hengitystiet suojattava.

Annostus erityisryhmillä

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienimpiä annoksia. Lisäksi tarpeen ovat hematologinen seuranta ja maksan toimintakokeiden seuranta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienimpiä annoksia ja hematologinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).

Lapset

Annosmuutos ei ole tarpeen.

Vanhukset

Atsatiopriinin käytöstä vanhusten hoidossa on vain rajoitetusti kokemuksia. Vaikka käytettävissä olevan tiedon perusteella vanhuksilla ei esiinny haittavaikutuksia yleisemmin kuin muilla atsatiopriinin käyttäjillä, suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienimpiä annoksia. Vanhusten hoitoa aloitettaessakin suositellaan pientä annosta, ja ylläpitoannoksen tulee olla mahdollisimman pieni (1 mg/kg/vrk) haittavaikutusriskin pienentämiseksi. Erityistä huomiota pitää kiinnittää hematologiseen seurantaan ja annoksen pienentämiseen niin pieneksi kuin on mahdollista ilman, että kliininen vaste kärsii.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsatiopriinille tai jollekin muulle valmisteen aineosalle. Merkaptopuriinille yliherkät voivat reagoida samoin myös atsatiopriiniin.

Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiivista lääkitystä käyttävien potilaiden riski sairastua vakavaan infektiin on suurentunut (ks. kohta 4.8).

Useita immunosuppressiivisia lääkkeitä käyttävillä potilailla on liiallisen immunosuppression riski, minkä vuoksi immunosuppressiivisten lääkkeiden annoksen pitäisi olla mahdollisimman pieni.

Jos allopurinolia käytetään samanaikaisesti, atsatiopriinin annosta pitää pienentää neljännekseen tai kolmannekseen tavanomaisesta (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö on aiheuttanut vakavan leukopenian (ks. kohta 4.5).

Sweetin oireyhtymää (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi) on raportoitu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat käyttäneet atsatiopriinia Crohnin taudin tai ulseratiivisen koliitin hoitoon. Kirjallisuudessa on kuvattu yksittäisiä atsatiopriinihoitoon liittyneitä Sweetin oireyhtymätapauksia myastenia gravista tai MS-tautia sairastaneilla potilailla. Sweetin oireyhtymän oireita ovat äkillisesti ilmaantuvat kivuliaat, punoittavat täplät tai kyhmyt, joissa histologisesti on tiivis neutrofiilien kertymä ihossa, mutta ei vaskuliittiin viittaavia muutoksia, ja kehon lämpötilan nousu yli 38 °C:n (ks. 4.8). Sweetin oireyhtymän aiheuttajaa ei tiedetä, mutta todennäköisesti sillä ei ole yhteyttä tiopuriinimetyyylitransferaasin (TPMT) geneettiseen polymorfismiin. Atsatiopriinihoitoon liittyvä Sweetin oireyhtymä saattaa olla alidiagnosoitu, koska sen voi helposti sekoittaa tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyviin ihomuutoksiin.

Immunosuppressiivista hoitoa saavat potilaat ovat muita alttiimpia saamaan lymfoomia ja muita maligniteetteja, erityisesti ihosyöpiä. Riski näyttää liittyvän immunosuppression intensiteettiin ja keston pikemmin kuin jonkin määrätyn lääkkeen käyttöön. On raportoitu, että immunosuppression keventäminen tai lopettaminen voi saada aikaan lymfoomien häviämisen. On vaara, että potilaat, jotka saavat useita immunosuppressiivisia aineita samanaikaisesti, yli-immunosuppressoituvat. Sen vuoksi hoito on pidettävä alhaisimmalla tehokkaalla tasolla. Ihosyöville alttiiden potilaiden on syytä suojautua auringolta ja UV-säteilyltä käyttämällä suojaavia vaatteita ja korkean suojakertoimen aurinkovoiteita.

Luuydinvaikutusten toteamiseksi hoidon ensimmäisten viikkojen (8. viikkoon asti) aikana tulee seurata viikoittain täydellistä verenkuvaa, myös trombosyyttejä. Ylläpito-hoidon aikana tutkimus tulee toistaa vähintään kuukauden välein. Mikäli

ilmenee luuytimen toiminnan heikkenemiseen liittyviä löydöksiä, Azamun-hoito tulee keskeyttää tai annosta pienentää.

Azamun-tablettien käyttöön tulee suhtautua varoen, jos potilaalla on sappiteiden tukos tai toksinen hepatiitti. Jos potilaalla on maksan toimintahäiriö, täydellistä verenkuvaa ja maksan toimintakokeita pitää seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienempiä annoksia ja hematologista vastetta pitää seurata. Annosta on edelleen pienennettävä, jos ilmenee hematologista toksisuutta (ks. kohta 4.2). Osittaisesta tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) puutteesta kärsivillä potilailla atsatiopriinin metabolia voi olla muuttunutta, ja täten sen myelotoksinen vaikutus voi lisääntyä. Samanaikainen salisylaattivalmisteiden käyttö voimistaa tätä vaikutusta. Lisäksi on raportoitu, että vähentynyt TPMT:n aktiivisuus suurentaa sekundaaristen leukemioiden ja myelodysplasian riskiä potilailla, jotka käyttävät 6-merkaptopuriinia (atsatiopriinin aktiivinen metaboliitti) yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Hypoksantiiniguaniinifosforibosyyliitransferaasin vajauksesta kärsiville (Lesch-Nyhanin oireyhtymä) atsatiopriinin käyttöä ei suositella, koska poikkeavan metabolian vuoksi lääkkeen käytöstä saatava hyöty on kyseenalainen.

Atsatiopriinihoitoa saavilla potilailla tulee välttää eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käyttöä (ks. kohta 4.5).

Atsatiopriinihoidon aikana vaste inaktivoituihin rokotteisiin voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

Varicella zoster -virusinfektio (vesirokko tai vyöruusu) voi kehittyä vakavaksi, kun potilas saa immunosuppressiivista hoitoa. Tarpeellisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä taudin puhkeamisen ehkäisemiseksi tai taudin hoitamiseksi.

Eläinkokeiden ja yksittäisten tapausselostusten perusteella atsatiopriinihoito saattaa huonontaa siittiöiden muodostusta ja niiden laatua, mistä saattaa seurata ongelmia hedelmöittämiskyvyssä ja sikiönkehityksessä. Sekä äidin että isän Azamun-hoidon aikana ja 6–12 kuukauden ajan hoidon loppumisen jälkeen suositellaan tehokasta ehkäisyä sikiövaurioiden riskin pienentämiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Allopurinolin ja Azamun-tablettien samanaikainen käyttö voimistaa atsatiopriinin vaikutuksia, ja yhteiskäytön aikana Azamun-annoksen on oltava vain 25–33 % tavanomaisesta annoksesta ja verenkuvaa pitää seurata (ks. kohta 4.4).

Azamun voimistaa depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. suksametonin) vaikutusta ja vähentää ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. pankuronin)

vaikutusta, mikä johtuu atsatiopriinin fosfodiesterasientsyymiä estävästä vaikutuksesta.

Muiden luuytimen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa samanaikaisesti käytettynä atsatiopriini saattaa voimistaa luuytimeen kohdistuvaa vaikutusta. Pitkäaikaisesta yhteiskäytöstä sulfatrimetopriimin kanssa on seurannut trombosytopeniaa ja neutropeniaa.

Varfariini- ja fenprokumoniannosta voidaan joutua suurentamaan atsatiopriinihoidon aikana.

Merkaptopuriinia ei pidä käyttää samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa (atsatiopriini metaboloituu merkaptopuriiniksi).

ACE:n estäjät (kaptopriili, enalapriili) voivat aiheuttaa luuydinsuppressiota (anemia, leukopenia), joten verenkuvaa pitää seurata (ks. kohta 4.4).

Eläviä viruksia sisältäviä rokotteiden käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Ribavariini voi vähentää atsatiopriinin poistumaa, joten yhteiskäyttö suurentaa luuydintoksisuuden riskiä.

Febuksostaatti vähentää atsatiopriinin ksantiinioksidaasi-välitteistä metaboliaa, joten atsatiopriinin pitoisuus plasmassa voi suurentua.

Atsatiopriini vähentää siklosporiinin imeytymistä ja voi siten pienentää siklosporiinin pitoisuutta plasmassa.

Salisyylaattivalmisteiden (myös mm. sulfasalatsiinin, mesalatsiinin ja olsalatsiinin) ja atsatiopriinin samanaikainen käyttö lisää luuydintoksisia vaikutuksia, jos potilas kärsii osittaisesta tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) puutteesta.

Yhteisvaikutuksia simetidiinin, penisillamiinin ja furosemidin kanssa on epäilty, mutta niiden kliininen merkitys on vielä vahvistamatta.

4.6 Raskaus ja imetys

Atsatiopriinihoitoa ei suositella aloitettavaksi raskauden eikä imetyksen aikana. Atsatiopriinin vaikutuksista sikiönkehitykseen on ristiriitaisia tietoja. Hoidon jatkamisesta raskauden aikana tulee päättää potilaskohtaisesti ja ottaen huomioon äidin sairaus ja sikiövaurion riski.

4.7 Atsatiopriinia saavien äitien maidosta on osoitettu 6-merkaptopuriinia. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsatiopriinilla ei ole osoitettu olevan vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Atsatiopriinin tärkein haittavaikutus on luuytimen toiminnan heikkeneminen, joka ilmenee useimmiten leukopeniana, mutta myös trombosytopeniaa, anemiaa ja pansytopeniaa on raportoitu. Hoidon aikana luuytimen toimintaa tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Muita hematologisia haittavaikutuksia ovat megaloblastinen erytropoieesi ja makrosytoosi.

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i> Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot elinsiirtopotilailla, jotka saavat atsatiopriinia yhdistelmänä muiden immunosuppressoivien lääkkeiden kanssa Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot muissa potilasryhmissä. Lisääntynyt alttius opportunistisille infektioille (virukset, sienet, alkueläimet, atyyppiset bakteerit)
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</i> Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Kasvaimet, mukaan lukien lymfoomat, ihosyövät, akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplasia (ks. kohta 4.4)
<i>Veri ja imukudos</i> Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Luuytimen depressio, leukopenia Trombosytopenia Anemia Agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia, megaloblastinen anemia, punasoluhypoplasia
<i>Immuunijärjestelmä</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Yliherkkyysoireet Lääkekuume

<i>Sydän</i> Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i> Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Korjautuva pneumoniitti Interstitielli pneumonia
<i>Ruoansulatuselimistö</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Pahoinvointi Haimatulehdus, oksentelu, ripuli Suolistoverenvuoto, ohutsuolinekroosi, ohutsuoliperforaatio Koliitti, divertikuliitti ja suolen perforaatio elinsiirtopotilailla, vakava ripuli IBD-potilailla
<i>Maksa ja sappi</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Sappitietukos, maksaentsyymiarvojen suurentuminen Toksinen maksatulehdus, hengenvaarallinen maksavaurio
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hiusten lähtö Ihoreaktio

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100):	Nivelkivut

4.9 Yliannostus

Tyypillisiä yliannostuksen oireita ovat: selittämätön infektio, kurkun haavaumat, mustelmat ja verenvuodot luuydinsuppression seurauksena, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, viivästynyt leukopenia, maksan ja munuaisten toiminnan häiriöt.

Jo hoitoannokset voivat aiheuttaa atsatiopriinin yliannostuksen oireita. Toisaalta kirjallisuudessa on kuvattu tapaus, jossa munuaissiirtopotilas otti 7500 mg atsatiopriinia. Välittömiä oireita olivat tällöin pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, joita seurasivat lievä leukopenia, maksan toiminnan lievä häiriintyminen sekä parantunut munuaistoiminta.

Yliannostuksen hoito on ensisijaisesti oireenmukainen, spesifistä antidoottia ei ole.

Imeytymätön lääke voidaan poistaa aktiivihiihen ja mahahuuhtelun avulla. Dialyysi ja hemoperfuusio ovat hyödyllisiä imeytyneen lääkkeen poistossa.

Nestetasapainosta ja tulehdusten ehkäisystä tulee huolehtia, verenkuvaa seurata ja tarvittaessa antaa tuoreverta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressiiviset lääkeaineet, atsatiopriini

ATC-koodi: L04AX01

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin (6-MP) johdos. Se vaikuttaa entsyymitason puriiniaineenvaihduntaan estäen adeniinin ja guaniinin synteesiin osallistuvien entsyymien toimintaa. Atsatiopriini heikentää immuunivastetta. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tiedetä, mutta atsatiopriinin on oletettu vaikuttavan seuraavien mekanismien kautta:

- Vapautuva 6-merkaptopuriini toimii puriinin antimetaboliittina.

- Alkyloituminen salpaa entsyymien SH-ryhmiä.
- Monien nukleiinihapon synteesireittien estyminen salpaa immuunivasteen määräytymiseen ja vahvistumiseen osallistuvien solujen jakautumisen.
- Puriinin tioanalogien inkorporoituminen vaurioittaa DNA:ta.

Atsatiopriinin vaikutus kohdistuu voimakkaimmin T-soluihin, minkä vuoksi se soveltuu auto-immuunisairauksien hoitoon. Sen käyttö vähentää kortikosteroidien tarvetta. Atsatiopriinin käyttö elimensiirtojen yhteydessä on tavanomainen käytäntö pyrittäessä hylkimisreaktion estoon. Sen on osoitettu parantavan munuaissiirteiden toipumista siirron jälkeen. Tavallisesti atsatiopriinia käytetään yhdessä muun immunosuppressiivisen hoidon, useimmiten kortikosteroidien ja/tai siklosporiinin, kanssa. Elimensiirron jälkeinen hoito aloitetaan yleensä suuremmalla annoksella. Annos titrataan pienemmäksi kliinisen vasteen mukaisesti. Ylläpitohoitoa tulee yleensä jatkaa vuosia.

5.2 Farmakokinetiikka

Atsatiopriini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Oraalisesta annoksesta noin 12 % päätyy ulosteeseen. Atsatiopriini sitoutuu plasman proteiineihin noin 30-prosenttisesti ja jakautuu nopeasti kudoksiin. Puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia. Lääkkeen pitoisuus plasmassa jää pieneksi, eikä sen määrittämisellä ole kliinistä arvoa. Kliinisen tehon kannalta oleellisia ovat lääkkeen ja aktiivisten metaboliittien pitoisuudet kudoksissa. Atsatiopriini metaboloituu nopeasti 6-merkaptopuriiniksi ja edelleen solun sisällä tiinosiinihapoksi, joka on lääkevaikutuksesta vastaava antimetaboliitti. 6-merkaptopuriinin inaktivoinnista vastaa ksantiinioksidaasi, ja lopputuloksena syntyy tiouraattihappoa, joka erittyy virtsaan. Ksantiinioksidaasin esto allopurinolilla vaikuttaa voimakkaasti atsatiopriinin vaikutuksiin (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset). Atsatiopriinin biologinen puoliintumisaika elimistössä on noin 24 tuntia. Vaikka munuaisten kautta tapahtuva erittyminen ei todennäköisesti vaikuta lääkkeen tehoon eikä haittavaikutuksiin, suositellaan annoksen pienentämistä, jos potilaan munuaistoiminta on voimakkaasti heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsatiopriini on koe-eläimillä vaikuttanut karsinogeenisesti. Se saattaa myös potilailla edistää pahanlaatuisten kasvainten ilmaantumista hoidon aikana. Munuaissiirto- ja leukemiapotilailla on todettu enemmän ihosyöpää, retikkelisolukasvaimia ja lymfoomia kuin verrokeilla. Reumapotilailla eräiden kiinteiden kasvainten ilmaantuvuus on lisääntynyt, joskin tämä riski näyttäisi olevan pienempi reumapotilailla kuin muilla atsatiopriinia käyttävillä. Koe-eläimillä on todettu mutageenisia vaikutuksia. Potilailla on hoidon aikana todettu kromosomuutoksia, jotka ovat palautuneet hoidon päätyttyä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, maissitärkkelys, povidoni 25000, kroskarmelloosinatrium, natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi, makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C)

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Azamun 25 mg:

100 tabl.: muovitölkki (HDPE) ja helposti avattava kaksiosainen muovikansi (LDPE) tai muovitölkki (PP) ja muovikansi (HDPE)

Azamun 50 mg:

100 tabl.: muovitölkki (HDPE) ja helposti avattava kaksiosainen muovikansi (LDPE) tai muovitölkki (PP) ja muovikansi (HDPE)

250 tabl.: muovitölkki (HDPE) ja muovikansi (LDPE) tai muovitölkki (PP) ja muovikansi (HDPE)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Azamun 25 mg: MTnr 11021

Azamun 50 mg: MTnr 10104

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Azamun 25 mg: 9.8.1993 / 14.9.2007

Azamun 50 mg: 8.11.1989 / 14.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.4.2011