

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZATHIOPRINE VIS, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna – 75 mg w 1 tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki barwy jasnożółtej, obustronnie wypukłe, z oznakowaniem „A/50” i rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).

W chorobach o podłożu autoimmunologicznym,

takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy:

a) choroby te są odporne na kortykosteroidy,

b) kortykosteroidy są przeciwwskazane,

lub

c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.

Do leczenia umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD, jak choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.

Po przeszczepieniu narządów

takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.

Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci

Dawkę dobową azatiopryny można podać jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i parametrów czynności szpiku kostnego (bez niebezpiecznego obniżenia liczby krwinek białych i płytek). Należy pamiętać o różnicach indywidualnych i występowaniu nadwrażliwości u około 0,3% populacji (patrz p.4.8).

W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc./dobę, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc./dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzuceniem przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywno, nawet jeśli wymagane dawki leku są małe.

Dawkowanie w innych wskazaniach

W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azathioprine VIS. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego lek trzeba podawać przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Szczególną ostrożność należy zachować w razie kojarzenia azatiopryny z lekami immunosupresyjnymi o innym mechanizmie działania, takimi jak steroidy, cyklosporyna czy globulina antytymocytowa (ATG). Czasami, zwłaszcza po zastosowaniu większych dawek, u osób leczonych występują nudności, wymioty lub jadłowstręt. Objawy te można zmniejszyć przez podanie leku w podzielonych dawkach i po posiłku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg /kg mc./dobę) i kontrolę czynności układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego (zakażenia, wybroczyny o nieznanym przyczynie, krwawienia lub inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego) lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Osoby nadwrażliwe na 6-merkaptopurynę mogą być również nadwrażliwe na azatioprynę.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Leukopenia.
- Mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

W czasie stosowania produktu leczniczego należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia

częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące. W razie obniżenia liczby leukocytów i (lub) płytek krwi poniżej granicy normy lub w razie wystąpienia innych niepożądanych objawów, tj. zakażenia, krwawienia, należy zmniejszyć dawkę.

U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby.

Niedobór metylotransferazy tiopuryny (TPMT)

U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) w szpiku, może dochodzić do nasilonej mielosupresji (zahamowania czynności szpiku), którą potęguje jednoczesne stosowanie azatiopryny z olsalazyną, mesalazyną lub sulfosalazyną (patrz punkt 4.5).

Zespół Lescha-Nyhana

Azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lesch-Nyhana). Zaburzony metabolizm leku u tych osób ogranicza działanie farmakologiczne i dlatego nie zaleca się stosowania azatiopryny u pacjentów z tym zespołem.

Mutagenność z rakotwórczością lub rakotwórczość.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, obejmującemu azatioprynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, w tym zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaka i innych), mięsaków (Kaposiego i innych) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej regresji zespołu limfoproliferacyjnego.

Z tego względu schemat leczenia zawierający kilka leków immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) należy stosować ostrożnie, ponieważ może prowadzić do zespołów limfoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie równocześnie podawanych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV).

Zespół aktywacji makrofagów.

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, która może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD), przy czym stosowanie azatiopryny może się wiązać ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie azatiopryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wywołujące MAS.

Leki zwiotczające

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i leków zwiotczających, takich jak atrakurium, rokuronium, cisatrakurium lub suksametonium (znana również jako sukcyńlocholina) (patrz punkt 4.5). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anestezjolog powinien dowiedzieć się, czy pacjent przyjmuje azatioprynę.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiotczające

Dane kliniczne wskazują, że azatiopryna osłabia działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających. Dane doświadczalne potwierdzają, że azathiopryna znosi blokadę nerwowo-

mięśniową wywołaną przez środki niedepolaryzujące, i wykazały, że azatiopryna nasila blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki depolaryzujące (patrz punkt 4.4). Azatiopryna osłabia działanie leków zwiotczających, takich jak tubokuraryna i pankuronium, nasila natomiast działanie sukcynylocholino.

Warfaryna

Azatiopryna osłabia działanie doustnych leków przeciwzkrzepowych (warfaryny).

Cytostatyki i (lub) produkty lecznicze hamujące czynność szpiku kostnego

Azatiopryna nasila działanie innych leków hamujących czynność szpiku, np. penicylaminy. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania. Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące poważnych zaburzeń hematologicznych w wyniku interakcji azatiopryny z kotrimoksazolem. Zaburzenia hematologiczne mogą wystąpić podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i kaptoprylu.

Jednoczesne podawanie azatiopryny, cymetydyny oraz indometacyny może zwiększać ryzyko zaburzeń hematologicznych.

Działanie azatiopryny może być osłabione przez podanie cysteiny i cytarabiny.

Objawy toksyczności mogą być także zwiększone podczas jednoczesnego podawania soli złota i leków przeciwmalarycznych.

Allopurynol, oksypurynol, tiopurynol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej

Działanie azatiopryny nasila allopurynol, tiopurynol i oksypurynol - inhibitory oksydazy ksantynowej, enzymu uczestniczącego w metabolizmie azatiopryny. W przypadku jednoczesnego podawania allopurynolu, oksypurynolu lub tiopurynolu dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do ¼ zwykłej dawki.

Na podstawie danych nieklinicznych uważa się, że inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat, mogą wydłużać działanie azatiopryny, co prawdopodobnie prowadzi do nasilenia supresji szpiku kostnego. Jednoczesne podawanie nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane do określenia odpowiedniego zmniejszenia dawki azatiopryny.

Aminosalicylany

Aminosalicylany mogą nasilać działanie azatiopryny (np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna).

Szczepionki

Podczas stosowania azatiopryny pacjentów nie należy szczepić szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Możliwe jest osłabienie reakcji organizmu na szczepionkę zawierającą zabite drobnoustroje, np. przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby B.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ze względu na prawdopodobne właściwości teratogenne, produktu leczniczego Azathioprine VIS nie należy stosować w czasie ciąży. Stosowanie w ciąży jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne dla zdrowia matki, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

W czasie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie można wyliczyć na podstawie posiadanych danych) w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Może wystąpić uszkodzenie szpiku: bardzo często leukopenia, często małopłytkowość, niezbyt często granulocytopenia i niedokrwistość. Bardzo rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.

U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) może dochodzić do zwiększonej mielosupresji (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Obserwowano rzadko zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Jest to problemem zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym często: gorączka, bóle mięśni i stawów; rzadko wysypka i wykwity skórne; niezbyt często: rumień guzowaty; z częstością nieznaną: złe samopoczucie, zawroty głowy, dreszcze, świąd skóry.

W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny lub zmniejszenie dawki do połowy powodowało ustąpienie objawów. W razie wystąpienia nadwrażliwości na azatioprynę należy rozważyć odstawienie leku.

Zaburzenia naczyniowe:

Często spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, bardzo rzadko zapalenie naczyń.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta. U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi bardzo rzadko opisywano łysienie. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadłowstręt, niezbyt często biegunkę. Po pierwszym podaniu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach.

U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, bardzo rzadko odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita.

U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, niezbyt często odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku.

Bardzo rzadko notowano zapalenie trzustki, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości.

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy):

U chorych długotrwale leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.

Zaburzenia skóry lub tkanki podskórnej:

Rzadko: nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniak i inne), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy *in situ* (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Na skutek przedawkowania dochodzi początkowo do zmniejszenia liczby leukocytów i płytek krwi. Dalszą konsekwencją może być silniejsze zahamowanie czynności szpiku i pancytopenia. Mogą równocześnie nasilić się objawy niepożądane, opisane powyżej, spowodowane supresyjnym działaniem na szpik.

Zależnie od sytuacji należy przerwać podawanie leku lub zmniejszyć dawkę.

W skrajnych przypadkach (znaczna małopłytkowość, agranulocytoza) należy zastosować objawowe leczenie hematologiczne.

Postępowanie

Brak jest swoistego antidotum dla azatiopryny. Można wykonać płukanie żołądka. Konieczna jest obserwacja pacjenta, w tym monitorowanie zaburzeń hematologicznych, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych szybko podjąć leczenie.

Azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne.

Kod ATC: L 04 AX01

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym.

Mechanizm działania:

- uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn;
- ewentualne blokowanie grup –SH przez alkilację;
- hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej;
- uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Azatiopryna jest pro-lekiem. *In vivo* jest szybko przekształcana nieenzymatycznie do pochodnych imidazolowych, wykazujących pewien efekt immunosupresyjny. Główny metabolit stanowi 6-merkaptopuryna, która jest enzymatycznie przekształcana do 6-tioguaniny, wewnątrzkomórkowego związku najistotniejszego dla efektu klinicznego.

Na szybkość przemian wpływają osobnicze różnice aktywności enzymów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Nie we wszystkich testach z zastosowaniem szczepów bakteryjnych potwierdzono działanie mutagenne azatiopryny. U myszy stwierdzono wpływ na męskie komórki płciowe, u muszek owocowych uszkodzenia chromosomów X i Y.

Rakotwórczość

U myszy stwierdzono zwiększone ryzyko nowotworów przewodów słuchowych i chłoniaka grasicy.

Teratogenność

W badaniach na ciężarnych samicach szczurów, myszy i królików, którym w okresie organogenezy podawano azatioprynę w dobowej dawce 5-15 mg/kg mc., wykazano wady rozwojowe płodów o różnym stopniu nasilenia. Dowody na działanie teratogenne azatiopryny u człowieka są niejednoznaczne. Tak jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych, należy zalecić stosowanie środków antykoncepcyjnych, jeśli ktokolwiek z partnerów przyjmuje azatioprynę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

Laktoza jednowodna

Powidon

Talk

Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Słoik ze szkła oranżowego zamykany zakrętką z polietylenu w tekturowym pudełku.

30 szt. – słoik 30 szt.

50 szt. – słoik 50 szt.

100 szt.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.
ul. Św. Elżbiety 6a
41-905 Bytom

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2328

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.1974 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.05.2022 r.