



Rekomendacja nr 122/2013

z dnia 16 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki a 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki a 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z stosowaniem dapsonu we wnioskowanych wskazaniach, a także opinie ekspertów klinicznych zawarte w poglądowych publikacjach naukowych wskazują, że środek ten stanowi ważne uzupełnienie dostępnych leków. Disulone (dapson) jest lekiem stosowanym od wielu lat w wielu schorzeniach między innymi w leczeniu trądu, chorób skóry, w których pośredniczą neutrofile, chorób autoimmunologicznych, a także w profilaktyce zakażeń oportunistycznych, w tym towarzyszących zakażeniu wirusem HIV. Dapson jest także lekiem obciążonym dosyć wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych, jednak prawidłowa kontrola leczenia pozwala uniknąć tych najcięższych, zaś korzyści ze stosowania leku przewyższają ewentualne ryzyko.

Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje, aby brzmienie wskazania do stosowania dapsonu „zakażenie wirusem HIV” zostało zmodyfikowane na „leczenie i profilaktyka zakażeń oportunistycznych związanych z infekcją wirusem HIV”, co będzie zgodne z intencją stosowania leku w tym wskazaniu.



Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Disulone (dapson) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Minister Zdrowia wydał w 2013 roku 1000 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Disulone, z czego jedynie 20 zgód dotyczyło ocenianych wskazań i wszystkie podlegały refundacji, której wielkość w III kwartale 2013 roku mieściła się w przedziale 538,34 – 1 430,00 PLN.

Problem zdrowotny

Wskazania dotyczą chorób dermatologicznych, głównie o podłożu immunologicznym.

Bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych to określenie pewnego obrazu klinicznego. Takie obrazy kliniczne spotyka się w twardzinie ograniczonej, sarkoidozie, a także w przewlekłej reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi. Etiologia tego schorzenia jest więc bardzo niejednolita, poglądy na jego leczenie bardzo różne, a wyniki terapii są mało zadowalające. Disulone należy tu uznać raczej za lek alternatywny, choć wyniki leczenia są mało przekonujące bez względu na zastosowane leki.

Linijna IgA dermatoza pęcherzowa (LABD) to choroba klinicznie i histologicznie łącząca w sobie cechy choroby Duhringa i pemfigoidu. Występuje zarówno u dzieci jak i dorosłych. Charakterystyczne jest występowanie w obrazie immunopatologicznym linijnych złogów IgA wzdłuż błony podstawnej naskórka. Etiologia większości chorób pęcherzowych o podłożu autoimmunologicznym jest nieznana. Pęcherzową linijną dermatozę IgA stwierdza się częściej u pacjentów w wieku rozwojowym niż u dorosłych. Dane dotyczące częstości występowania LABD w populacji polskiej nie są dostępne, piśmiennictwo wskazuje, że częstość występowania w populacji francuskiej wynosi 0,28 / 1 mln ludności, natomiast zachorowalność w populacji tunezyjskiej 1,25 / milion mieszkańców / rok. Leczenie polega na stosowaniu sulfapyridyny lub sulfonów łącznie z małymi dawkami kortykosteroidów. W niektórych przypadkach wystarcza podawanie samych sulfonów. Niekiedy dobrze działa leczenie skojarzone amidem kwasu nikotynowego i doksycykliny, jak w pemfigoidzie (dorośli). U dzieci zaleca się stosować doksycyklinę.

Nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka (łac. *Epidermolysis bullosa acquisita*, EBA) jest rzadką chorobą o podłożu immunologicznym, występującą u dorosłych, charakteryzującą się powstawaniem pęcherzy na rękach, stopach, łokciach i kolanach. Ich rozwój poprzedzony jest niewielkim urazem. Istnieją trzy zasadnicze typy choroby, wyodrębnione na podstawie tworzenia się pęcherzy: postać dystroficzna, łącząca i zwykła (naskórkowa). Klinicznie EBA dzieli się na postać zapalną i niezapalną. Płeć oraz rasa nie mają wpływu na występowanie EBA. Choroba zazwyczaj rozwija się między 40 a 50 rokiem życia. Szacuje się, że schorzenie występuje z częstością 0,2 / 1 milion ludności. EBA charakteryzuje się niską odpowiedzią na leczenie. Postać zapalna EBA, postać dziecięca oraz IgA-zależna charakteryzują się wyższą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne obejmujące wysokie dawki kortykosteroidów. W przypadku EBA IgA zależnej dobre rezultaty przynosi terapia dapsonem. Klasyczną (niezapalną) postać EBA leczy się zazwyczaj podawanymi systemowo kortykosteroidami, azatiopriną, metotreksatem i cyklofosfamidem.

Piodermia zgorzelinowa (łac. *pyoderma gangrenosum*) objawia się w postaci głębokich owrzodzeń powstających w sposób nagły, które są w istocie martwicą bezbakteryjną. Etiopatogeneza jest nieznana, dostępne dane przemawiają za udziałem mechanizmów immunologicznych. Nie jest znana częstość występowania choroby, należy ona jednak do chorób rzadkich. Choroba najczęściej ujawnia się między 20 – 50 rokiem życia i częściej dotyczy kobiet. W dużej części przypadków, skuteczne jest

podawanie sulfonów i salazosulfapirydyny, szczególnie przy łączeniu tych leków z małymi dawkami prednizonu.

Nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej (łac. *panniculitis*) jest schorzeniem o różnej etiologii, w szczególności o podłożu immunologicznym, w tym towarzyszącym różnym defektom narządów wewnętrznych, zwłaszcza trzustki. Najczęściej rozpoznaje się postać tzw. samoistną, czyli chorobę Webera-Christiana. Jej głównym objawem są guzowate, bardzo bolesne zmiany w tkance podskórnej, umiejscowione przeważnie na kończynach, rzadziej w okolicy tułowia. Schorzenie to występuje głównie u kobiet w średnim wieku. Samoistne panniculitis leczy się niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w rzutach o ciężkim przebiegu należy stosować glikokortykosteroidy lub leczenie immunosupresyjne. W opanowaniu stanu zapalnego pomocne są duże dawki preparatów steroidowych, doustnie prednizonu, pozajelitowo wlewy solumedrolu i depomedrolu – preparatów o przedłużonym działaniu. Stosowane są także leki przeciwmalaryczne, z których najlepsze efekty daje dapson. Przypuszczalnie hamuje on stan zapalny poprzez działanie ograniczające odpowiedź neutrofilii.

Zakażenie HIV powodują dwa znane renowirusy należące do rodziny *Lentiviridae*: HIV-1 oraz HIV-2, posiadające w 40–60% homologiczne sekwencje aminokwasów. Wirus HIV-1 odegrał podstawową rolę w wywołaniu pandemii. W wyniku zakażenia HIV dochodzi do spadku odporności organizmu i rozwinięcia zespołu chorobowego AIDS, obejmującego wiele schorzeń zakaźnych i nowotworowych. Rozwijają się one na skutek postępującego uszkodzenia systemu odporności człowieka. Dane Państwowego Zakładu Higieny od 1985 r. do 31 lipca 2011 r. wskazują, że zakażonych HIV ogółem jest 14 474 osób, odnotowano 2 524 zachorowań na AIDS oraz 1 103 zgony z tego powodu. Jednak dane te mogą być zaniżone, a szacunkowa liczba osób żyjących z HIV i AIDS wynosi pomiędzy 25-35 tys. osób. Rocznie rozpoznawanych jest 600-800 nowych zakażeń HIV. Dominującą grupę (84%) wśród zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce stanowią osoby w wieku produkcyjnym (20–49 lat), 46% wszystkich zakażeń HIV dotknęło osoby między 20 a 29 rokiem życia, zaś 7% wszystkich zakażeń wykryto u osób poniżej dwudziestego roku życia. Leki antyretrowirusowe blokując działanie enzymów niezbędnych do replikacji HIV lub hamując fuzję wirusa z komórkami, są w stanie częściowo zahamować replikację HIV. Dzięki terapii HAART (ang. *Highly Active Antiretroviral Therapy*), zmniejszyła się śmiertelność pacjentów, jak i zapadalność na zakażenia oportunistyczne (charakterystycznych dla osobników o obniżonej odporności - głównie spowodowanych przez AIDS), nowotwory definiujące AIDS, a okres wolny od choroby uległ wydłużeniu porównywalnemu ze średnią przewidywalną naturalną długością życia. Dapson stosowany jest w profilaktyce, a także (rzadziej) w leczeniu zakażeń oportunistycznych głównie w kierunku pneumocystozy oraz toksoplazmozy.

Pęcherzyca łojotokowa (rumieniowata) jest to stosunkowo łagodna odmiana pęcherzycy, cechująca się nietrwałymi, wiotkimi pęcherzami oraz łojotokowymi i hiperkeratocytycznymi strupami (odmiana łojotokowa), a na twarzy zmianami rumieniowo-żółtaczającymi, przypominającymi toczeń rumieniowatą. Ta odmiana łączy się także z odchyleniami immunologicznymi, charakterystycznymi dla tocznia rumieniowatego, jednakże etiologia choroby nie została do końca poznana. Podstawowe leczenie polega na stosowaniu kortykosteroidów oraz leku o działaniu immunosupresyjnym. Dapson podaje się w dalszych liniach leczenia, głównie u pacjentów z nawrotami, często w połączeniu z kortykosteroidami.

Pokrzywka przewlekła (łac. *urticaria chronica*) to niejednolity zespół chorobowy, w którym wykwitem pierwotnym jest bąbel pokrzywkowy, cechujący się obrzękiem, zabarwieniem różowym lub porcelanowobiałym, szybko powstający i ustępujący po kilku-kilkunastu godzinach bez pozostawiania śladu. Zmianom na ogół towarzyszą świąd. Szacuje się, że w 45% przypadków pokrzywka przewlekła ma podłożę autoimmunologiczne. W populacji ogólnej występowanie pokrzywki przewlekłej szacuje się na 1 – 5% populacji. Podstawowe leczenie polega na stosowaniu leków przeciwhistaminowych. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie stosuje się m.in. kolchicynę, dapson, sulfasalazynę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapson to pochodna sulfonowa o silnym działaniu bakteriostatycznym na *Mycobacterium leprae*. Wchłania się z przewodu pokarmowego i przenika do tkanek, stałe stężenie w surowicy osiąga po 8 dniach. Z białkami osocza wiąże się ok. 50%-80%. Wydalany głównie z moczem. Przenika do mleka matki.

Zarejestrowane wskazania różnią się w zależności od kraju, w którym produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu:

- Francja: leczenie trądu (choroba Hansena); leczenie dermatoz w których pośredniczą neutrofile; leczenie nawracającego zapalenia chrząstek stawów; leczenie chorób autoimmunologicznych, takich jak dermatozy pęcherzowe, opryszczkowe, zapalenie skóry, liniowej IgA dermatozy, pemfigoidu; leczenie tocznia pęcherzowego; pierwotna i wtórna profilaktyka zakażeń *Pneumocystis carinii* w przypadku nietolerancji ko-trymoksazolu;
- USA: opryszczkowe zapalenie skóry, trąd;
- Wielka Brytania: leczenie trądu (w terapii skojarzonej), DH i inne dermatozy, w kombinacji z pirymetaminą w profilaktyce malarii, profilaktyka pneumocystozy (*Pneumocystis carinii* pneumonia) u pacjentów z defektami immunologicznymi, zwłaszcza chorych na AIDS.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywnymi technologiami dla dapsonu w schorzeniach dermatologicznych są: kortykosteroidy; kolchicina; leczenie immunosupresyjne: adalimumab, etanercept, infliksimab; inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna, takrolimus; leki cytostaticzne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, mikofenolat mofetil, melfalan, merkaptopuryna; pochodne sulfonowe: klofazymina, minocyklina, sulfasalazyna, sulfapyrydyna, sulfametoksypirydazyna talidomid, leki przeciwbakteryjne; dożylnie podawane immunoglobuliny; leki przeciwhistaminowe: cetyryzyna, loratadyna.

Alternatywnymi technologiami dla dapsonu w zakażeniu HIV: trymetoprym + sulfametoksazol; atowakwon; klindamycyna + prymachina; pentamidyna dożylnie/domięśniowo i w aerozolu; kotrymoksazol; dapson + pirymetamina.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność dapsonu w bliznowaciejącym zapaleniu mieszków włosowych.

Odnaleziono 9 publikacji oceniających stosowanie dapsonu u osób zakażonych HIV (2 metanalizy, 5 RCT, 1 nie-RCT). Dapson stosowany był głównie w ramach profilaktyki, a także leczenia zakażeń oportunistycznych, głównie PCP i toksoplazmozy. W żadnej z metaanaliz oraz w żadnym z badań randomizowanych nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy skuteczności między schematami leczenia zawierającymi dapson i innym schematem. Wśród pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie profilaktyki schematem TMP-SMX, atowakwon oraz dapson stanowią interwencje o podobnej skuteczności (El-Sadr 1998).

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny Gurcan 2009 oceniający skuteczność dapsonu w pęcherzycy liściastej, której odmianą jest pęcherzyca łojotokowa. W sumie zebrano wyniki obserwacyjne dla 18 pacjentów, z których 14 leczonych było dapsonem w monoterapii. U 9 pacjentów uzyskano remisję choroby po zastosowaniu dawki 100-300 mg / dzień.

Odnaleziono 3 publikacje oceniające skuteczność dapsonu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu pokrzywki przewlekłej (1 RCT, 1 nie-RCT, 1 opis przypadku). Uzyskano 100% remisję choroby w badaniu Crido 2008 oraz w przedstawionym opisie przypadku (monoterapia). Badanie randomizowane Engin 2008 wskazuje, że stosowanie dapsonu prowadzi do redukcji objawów choroby i jest związane z całkowitą remisją choroby u niektórych pacjentów (terapia złożona z desloratadyną).

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 15 publikacji stanowiących opisy przypadków stosowania dapsonu w LABD w monoterapii lub terapii złożonej. Nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych oceniających skuteczność dapsonu w tym wskazaniu. U zdecydowanej większości chorych udało się uzyskać całkowitą remisję choroby, u części pacjentów zaobserwowano nawrót choroby po odstawieniu leczenia.

Odnaleziono jedną publikację stanowiącą retrospektywną analizę kliniczną 30 przypadków oraz dwie publikacje stanowiące opisy przypadków stosowania dapsonu w nabytym pęcherzowym oddzielaniu się naskórka. W obu opisach przypadków uzyskano kontrolę choroby po zastosowaniu dapsonu w połączeniu z prednizolonem. W retrospektywnej analizie 30 przypadków całkowitą remisję choroby uzyskano u 33,3% pacjentów, a częściową u 20,8% pacjentów (w 1 roku obserwacji).

Odnaleziono 5 publikacji stanowiących opisy przypadków stosowania dapsonu w piodermii zgorzelinowej (łącznie 8 pacjentów). Tylko u 1 pacjenta nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, dapson stosowany był w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z prednizolonem.

Odnaleziono 2 publikacje stanowiące opis przypadku zastosowania dapsonu w *panniculitis*. U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję choroby po zastosowaniu dapsonu, u drugiego pacjenta (przypadek ciężki) nie uzyskano remisji choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Disulone, najczęściej występujące działania niepożądane to: niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia. Ponadto agranulocytoza, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy, bezsenność, zaburzenia widzenia, psychozy, zapalenie wielonerwowe, świąd skóry, wysypka, uczulenie na światło, zespół o objawach podobnych do mononukleozy zakaźnej i tocznia rumieniowatego układuowego, gorączka, częstoskurcz, toksyczne zapalenie wątroby, martwica brodawek nerkowych.

W pierwszym miesiącu leczenia dapsonem należy kontrolować co tydzień morfologię krwi. Leczenie przerywa się, jeśli liczba erytrocytów lub leukocytów znacznie się zmniejszy, również neutropenia i agranulocytoza są wskazaniem do przerwania leczenia.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 26 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorób zgodnych z przedmiotowymi wskazaniami. Odnaleziono 3 zalecenia dotyczące leczenia liniowej IgA dermatozy o charakterze przeglądu literatury (w tym HAS 2011), wszystkie publikacje wskazywały na stosowanie dapsonu w pierwszej linii leczenia. Odnaleziono 8 zaleceń dotyczących leczenia nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka, wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do stosowania dapsonu i zazwyczaj odnoszą się do stosowania dapsonu w II linii leczenia (w tym HAS 2011). Odnaleziono 2 przeglądy dotyczące leczenia piodermii zgorzelinowej, w obu zaleca się stosowanie dapsonu w kolejnych liniach leczenia, głównie w celu obniżenia dawki przyjmowanych kortykosteroidów w terapii złożonej. Odnaleziono 1 przegląd literatury dotyczący leczenia wskazania szerszego niż wskazane we wniosku nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, tj. rumienia guzowatego. Dapson zalecany jest jako terapia mająca na celu obniżenie dawki przyjmowanych w terapii skojarzonej kortykosteroidów. Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące leczenia i profilaktyki zakażeń oportunistycznych w HIV. Dapson rekomendowany jest jako leczenie III linii w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Odnaleziono 3 przeglądy literatury dotyczące leczenia wskazania szerszego niż wskazana we wniosku pęcherzyca łojotokowa, tj. pęcherzyca liściasta. Dapson rekomendowany jest w dalszych liniach leczenia, głównie u pacjentów z nawrotami. Jedna z rekomendacji (Jessop 2008) nie odnosi się do stosowania dapsonu. Odnaleziono również 5 przeglądów dotyczących leczenia pokrzywki przewlekłej, zalecają one stosowanie dapsonu w I i II linii leczenia. Jedna z rekomendacji (Poonwalla 2009) nie odnosi się do stosowania dapsonu.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji postępowania klinicznego w bliznowaciejącym zapaleniu mieszków włosowych.

Odnaleziono jedną rekomendację Haute Autorité de Santé (HAS) z 15 października 2008 r. Rada Przejrzystości agencji HAS opiniuje utrzymanie na liście leków refundowanych (z 65% refundacją) preparatu Disolune (dapsonum + szczawian żelaza) w zarejestrowanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.06.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-32/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) tabletki 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła, zmienionego pismem z dnia 6.09.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18659-40/AL/13), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 192/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 192/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła.
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-13/2013. Disulone (dapsonum) tabletki 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.