

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diroton 5 mg tabletki,

Diroton 10 mg tabletki,

Diroton 20 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 5 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci 5,44 mg lizynoprylu dwuwodnego.

Jedna tabletką zawiera 10 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci 10,89 mg lizynoprylu dwuwodnego.

Jedna tabletką zawiera 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci 21,77 mg lizynoprylu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki 5 mg: białe, okrągłe tabletki z wytłoczonym napisem „5” po jednej stronie i rowkiem dzielącym po drugiej stronie tabletki.

Tabletki 10 mg: białe, kwadratowe tabletki z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie i rowkiem dzielącym po drugiej stronie tabletki.

Tabletki 20 mg: białe, pięciokątne tabletki z wytłoczonym napisem „20” po jednej stronie i rowkiem dzielącym po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadciśnienie

Leczenie nadciśnienia.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Ostry zawał mięśnia sercowego

Krótkotrwałe (6-tygodniowe) leczenie pacjentów stabilnych hemodynamicznie, rozpoczęte w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego.

Nerkowe powikłania cukrzycy

Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu II oraz rozpoczynającą się nefropatią (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podania

Diroton należy podawać doustnie, jako pojedynczą dawkę dobową. Podobnie jak w przypadku innych leków przyjmowanych raz na dobę Dirotone należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Wchłanianie tabletek Dirotone jest niezależne od pokarmu.

Dawkę leku należy ustalać indywidualnie, w zależności od charakterystyki danego pacjenta i uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 4.4)

Nadciśnienie

Diroton można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup.

Dawka początkowa

U pacjentów z nadciśnieniem zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg. U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym, niedoborem soli i (lub) płynów, niewydolnością krążenia lub ciężkim nadciśnieniem) może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się podawanie dawki początkowej 2,5 do 5 mg oraz rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarza. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek wymagają podania małej dawki początkowej (patrz Tabela 1 poniżej)

Dawka podtrzymująca

Zazwyczaj skuteczna dawka podtrzymująca wynosi 20 mg, podane jako pojedyncza dawka dobową. Na ogół, jeśli nie uda się osiągnąćżądanego efektu terapeutycznego w ciągu 2 do 4 tygodni podawania określonych dawek, dawkę można dalej zwiększyć. Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych kontrolowanych próbach klinicznych wynosiła 80 mg/dobę.

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia preparatem Dirotone może wystąpić objawowe niedociśnienie. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić zmniejszenie ilości płynów i (lub) soli. O ile to możliwe, podawanie leku moczopędnego należy przerwać na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia preparatem Dirotone. U pacjentów z nadciśnieniem, którzy nie mogą odstawić leku moczopędnego, leczenie preparatem Dirotone należy rozpoczynać od dawki 5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Kolejną dawkę preparatu Dirotone należy uzależnić od uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego. W razie konieczności leczenie lekiem moczopędnym można wznowić (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać w zależności od klirensu kreatyniny, zgodnie ze schematem podanym w Tabeli 1 poniżej.

Tabela 1. Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka początkowa (mg/dobę)
Poniżej 10 ml/min (w tym pacjenci poddawani dializie)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5 do 5 mg
31-80 ml/min	5 do 10 mg

* Dawkowanie i (lub) częstości podawania leku należy dostosować w zależności od uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego.

Dawkę można zwiększać aż do uzyskania kontroli nad ciśnieniem krwi lub do maksymalnej dawki 40 mg/dobę.

Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca Dirotone można stosować w leczeniu wspomagającym z lekami moczopędnymi, i jeśli to konieczne, z preparatami naporstnicy oraz lekami beta-adrenolitycznymi. Leczenie preparatem Dirotone można rozpoczynać od dawki 2,5 mg raz na dobę, którą należy podawać pod nadzorem medycznym, aby określić wpływ leku na wartość ciśnienia krwi. Dawkę preparatu Dirotone należy zwiększać:

- stopniowo, o nie więcej niż 10 mg jednorazowo
- w odstępach nie mniejszych niż 2 tygodnie
- do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, maksymalnie do 35 mg raz na dobę

Dostosowanie dawkowania należy uzależnić od odpowiedzi klinicznej uzyskanej u danego pacjenta.

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia, np. pacjenci z niedoborem soli z hiponatremią lub bez, pacjenci ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub pacjenci otrzymujący silne leki moczopędne, należy w miarę możliwości wyrównać zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia preparatem Dirotone. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4)

Ostry zawał mięśnia sercowego

Pacjenci powinni otrzymywać, w razie potrzeby, standardowo zalecane leczenie takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki beta-adrenolityczne. Wraz z preparatem Dirotone można dożylnie lub przezskórnie podać triazotan glicerolu.

Dawka początkowa (pierwsze 3 doby po zawale)

Leczenie preparatem Dirotone należy rozpoczynać w ciągu 24 godzin po wystąpieniu objawów. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli skurczowe ciśnienie krwi jest mniejsze niż 100 mmHg. Pierwsza dawka preparatu Dirotone wynosi 5 mg podane doustnie, a następnie 5 mg po upływie 24 godzin, 10 mg po upływie 48 godzin, a potem 10 mg raz na dobę. Pacjenci z niskim ciśnieniem skurczowym krwi (120 mmHg lub niższym) w chwili rozpoczynania leczenia lub w ciągu trzech pierwszych dni po zawale powinni otrzymywać mniejszą dawkę leku – 2,5 mg doustnie (patrz punkt 4.4).

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), początkowe dawkowanie preparatu Diroton należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny (patrz Tabela 1).

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca wynosi 10 mg raz na dobę. Jeśli wystąpi niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi ≤ 100 mmHg), można podawać dobową dawkę podtrzymującą 5 mg, przejściowo zmniejszając ją do 2,5 mg, jeśli jest to konieczne. W razie długotrwałego niedociśnienia (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), Diroton należy odstawić.

Leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni, a następnie ponownie ocenić stan pacjenta. Pacjenci, u których wystąpią objawy niewydolności serca, powinni kontynuować przyjmowanie preparatu Diroton (patrz punkt 4.2).

Nerkowe powikłania w cukrzycy

U pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu II i początkami nefropatii, dawka preparatu Diroton wynosi 10 mg raz na dobę; w razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, aby uzyskać ciśnienie krwi w pozycji siedzącej poniżej 90 mmHg.

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkę początkową preparatu Diroton należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz Tabela 1).

Stosowanie u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci nie zostało w pełni ustalone. Dlatego nie zaleca się stosowania leku u dzieci.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie obserwowano związanych z wiekiem zmian w profilu skuteczności lub bezpieczeństwa leku. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku z osłabioną czynnością nerek, przy ustalaniu dawki początkowej należy stosować wytyczne przedstawione w Tabeli 1. Później dawkę należy ustalać w zależności od uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepie nerki

Brak doświadczenia z podawaniem lizynoprylu pacjentom z niedawnym przeszczepem nerki. Dlatego leczenie preparatem Diroton nie jest zalecane.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl, którąkolwiek z substancji pomocniczych leku lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny (KA).
- Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem innych inhibitorów KA w wywiadzie
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub samoistny.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6)

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie

Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z nadciśnieniem leczonych lizynoprylem istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia, jeśli u pacjenta doszło do zmniejszenia objętości krwi krążącej, np. w wyniku leczenia lekami moczopędnymi, w związku z ograniczeniami podaży soli w diecie, dializą, biegunką lub wymiotami, lub ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8). U pacjentów z niewydolnością serca, przebiegającą z niewydolnością nerek lub bez, obserwowano objawowe niedociśnienie. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością serca cięższego stopnia, wymagającą stosowania dużych dawek leków moczopędnych pętlowych, u pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia należy ściśle monitorować rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie dawki. Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi mogłoby spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć na plecach i w razie konieczności podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego leczenia, które zazwyczaj można kontynuować, gdy tylko ciśnienie wzrośnie po zwiększeniu objętości płynów.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem krwi, po podaniu preparatu Dirotone może wystąpić dodatkowe obniżenie układowego ciśnienia krwi. Efekt ten można przewidzieć i zazwyczaj nie jest on przyczyną przerwania leczenia. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia, może zajść konieczność zmniejszenia dawki lub odstawienia preparatu Dirotone.

Niedociśnienie w ostrym zawałe mięśnia sercowego

Leczenia preparatem Dirotone nie wolno rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, u których występuje ryzyko dalszego pogorszenia parametrów hemodynamicznych pod wpływem leczenia środkiem rozszerzającym naczynia. Dotyczy to pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi ≤ 100 mmHg lub pacjentów ze wstrząsem kardiogenym. W pierwszych 3 dniach po zawałe dawkę leku należy zmniejszyć, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi 120 mmHg lub mniej. Dawki podtrzymujące należy zmniejszyć do 5 mg lub przejściowo do 2,5 mg, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi 100 mmHg lub mniej. Jeśli niedociśnienie utrzymuje się (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), wówczas Dirotone należy odstawić.

Zwężenie aorty i zastawki dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów KA, należy zachować ostrożność podając lizynopryl pacjentom ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zaburzeniami wypływu krwi z lewej komory, jak to ma miejsce w przypadku zwężenia aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) dawkę początkową preparatu Dirotone należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz Tabela 1 i punkt 4.2), a następnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie. U tych pacjentów standardowe postępowanie zakłada rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie w wyniku rozpoczęcia leczenia inhibitorami KA może prowadzić do dalszych zaburzeń czynności nerek. W takich przypadkach donoszono o występowaniu ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, może dojść do wzrostu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi, który jest zazwyczaj odwracalny po przerwaniu leczenia. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku współistniejącego nadciśnienia naczynionerkowego, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym, podając początkowo małe dawki i stopniowo je zwiększając. Ponieważ leczenie lekami moczopędnymi może przyczyniać się do występowania tych stanów, należy odstawić leki moczopędne i monitorować czynność nerek w pierwszych tygodniach leczenia preparatem Diroton.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem bez wyraźnych wcześniejszych zaburzeń przepływu krwi przez tętnice nerkowe obserwowano wzrost stężenia mocznika we krwi i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niewielkiego stopnia i przemijający, zwłaszcza, gdy lizynopryl podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Taki stan jest bardziej prawdopodobny u pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Może zajść potrzeba zmniejszenia dawki i (lub) odstawienia leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W ostrym zawale mięśnia sercowego leczenia preparatem Diroton nie należy rozpoczynać u pacjentów z objawami świadczącymi o zaburzeniach czynności nerek, tzn., ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym $177 \mu\text{mol/l}$ i (lub) białkomoczem przekraczającym 500 mg/24 h . Jeśli podczas leczenia preparatem Diroton wystąpią zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej $265 \mu\text{mol/l}$ lub stężenie dwa razy większe od wartości wyjściowych), lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia preparatem Diroton.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani był rzadko zgłaszany przez pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym lizynoprylem. Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie odstawić Diroton, wdrożyć odpowiednie leczenie, a pacjent powinien pozostawać pod nadzorem medycznym aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadku wystąpienia jedynie obrzęku języka bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać dłuższej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może okazać się niewystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym związanym z opuchnięciem krtani lub języka. Zajęcie języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może to oznaczać podanie adrenaliny i (lub) utrzymywanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem medycznym aż do całkowitego lub znacznego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny są związane z większą częstością występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pozostałymi pacjentami.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z podawaniem inhibitorów KA, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem KA (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

Donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów poddawanych dializie przy użyciu dializatorów z błonami o wysokiej przepuszczalności (np. AN 69) i przyjmujących jednocześnie inhibitory KA. U tych pacjentów należy zwrócić uwagę, by zastosowano inny rodzaj błon lub lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory KA podczas aferezy LDL z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem KA przed każdą aferezą.

Odczulanie

Pacjenci otrzymujący inhibitory KA podczas odczulania (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) doświadczyli przewlekłych reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów możliwe było uniknięcie reakcji rzekomoanafilaktycznych poprzez czasowe odstawienie inhibitorów KA, jednak występowały one ponownie po przypadkowym podaniu leku.

Niewydolność wątroby

W bardzo rzadkich przypadkach podawanie inhibitorów KA było związane z występowaniem zespołu rozpoczynającego się żółtaczką cholestatyczną i postępującego do piorunującej martwicy i (niekiedy) śmierci pacjenta. Mechanizm występowania tego zespołu nie został wyjaśniony. Pacjenci otrzymujący Diroton, u których wystąpi żółtaczka i znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni odstawić Diroton i pozostawać pod odpowiednią obserwacją medyczną.

Neutropenia/Agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory KA zgłaszano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza są odwracalne po przerwaniu leczenia inhibitorem KA. Należy zachować najwyższą ostrożność stosując Diroton u pacjentów z kolagenozą, poddanych terapii immunosupresyjnej, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub w przypadku połączenia kilku tych czynników, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów doszło do poważnych zakażeń, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli Diroton podawany jest pacjentom z tej grupy, zaleca się okresowe

monitorowanie liczby białych krwinek i poinstruowanie pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia.

Rasa

Inhibitory konwertazy angiotensyny powodują częściej obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pozostałymi pacjentami.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów KA lizynopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pozostałymi pacjentami, prawdopodobnie z uwagi na częstsze występowanie stanów z małym stężeniem reniny u czarnoskórych pacjentów z nadciśnieniem.

Kaszel

Zgłaszano występowanie kaszlu związanego ze stosowaniem inhibitorów KA. Jest to charakterystyczny uporczywy, suchy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów KA należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabieg chirurgiczny / Znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym, a także podczas znieczulenia ogólnego środkami wywołującymi niedociśnienie lizynopryl może blokować syntezę angiotensyny II wtórną do kompensacyjnego uwalniania reniny. Niedociśnienie, będące prawdopodobnie wynikiem tego mechanizmu, można skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami KA, w tym lizynoprylem, obserwowano wzrost stężenia potasu w surowicy. Pacjenci z grupy ryzyka hiperkaliemii to osoby z niewydolnością nerek, cukrzycą, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, środki uzupełniające potas lub substytuty soli zawierające potas oraz pacjenci przyjmujący inne leki związane ze wzrostem stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli konieczne jest jednoczesne przyjmowanie tych środków, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle monitorować kontrolę glikemii w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem KA (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Lit

Na ogół nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i lizynoprylem (patrz punkt 4.5).

Ciąża i laktacja

Preparatu Diroton nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Diroton jest przeciwwskazany do stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). Po stwierdzeniu ciąży leczenie preparatem Diroton należy jak najszybciej przerwać (patrz punkt 4.6).

Stosowanie preparatu Diroton podczas karmienia piersią nie jest zalecane.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

Gdy u pacjenta przyjmującego lizynopryl do leczenia dodaje się lek moczopędny, efekt jest zazwyczaj addycyjny.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u tych, u których leczenie moczopędne wprowadzono w ostatnim czasie, po dodaniu lizynoprylu do schematu leczenia może niekiedy dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi. Ryzyko objawowego niedociśnienia można zminimalizować odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem leczenia preparatem Diroton (patrz punkt 4.4 i punkt 4.2).

Leki uzupełniające potas, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli z zawartością potasu

Mimo, iż w badaniach klinicznych stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostawało w granicach normy, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka hiperkaliemii należy niewydolność nerek, cukrzyca oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu i amylorydu), środków uzupełniających zasoby potasu i (lub) substytutów soli z zawartością potasu. Jednoczesne stosowanie środków uzupełniających zasoby potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas i (lub) substytutów soli z zawartością potasu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy.

Jeśli Diroton podawany jest razem z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu, może dojść do poprawy hipokaliemii wywołanej stosowaniem leku moczopędnego.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów KA zgłaszano występowanie odwracalnego wzrostu stężenia litu w surowicy oraz działań toksycznych. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych tiazydowych może zwiększać ryzyko działań toksycznych litu oraz nasilać już wzmożoną toksyczność litu pod wpływem stosowania inhibitorów KA. Nie zaleca się podawania preparatu Diroton z litem, jednak jeśli skojarzenie tych leków jest konieczne, należy starannie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę

Długotrwałe podawanie NLPZ może osłabiać efekt przeciwnadciśnieniowy inhibitora KA.

NLPZ i inhibitory KA działają addycyjnie na wzrost stężenia potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. Działania te są zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak np. u osób w podeszłym wieku lub odwodnionych.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać efekt hipotensyjny preparatu Diroton. Jednoczesne stosowanie triazotanu glicerolu i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać efekt przeciwnadciśnieniowy inhibitorów KA.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują na to, że jednoczesne podawanie inhibitorów KA i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych środków hipoglikemicznych) może powodować nasilenie efektu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Zjawisko to wydaje się bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, leki beta-adrenolityczne, azotany

Diroton można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach zalecanych w kardiologii), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

4.6. Cięża i laktacja

Ciąża

Preparatu Diroton nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. U pacjentek planujących ciążę lub po potwierdzeniu ciąży należy jak najszybciej zmienić leczenie. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u ludzi, jednak z ograniczonej liczby przypadków narażenia na toksyczne działanie leku w pierwszym trymestrze ciąży nie wynika, by powodował on wady rozwojowe zgodne z toksycznym działaniem leku na płód opisanym poniżej.

Diroton jest przeciwwskazany do stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Wiadomo, że długotrwałe narażenie na działanie inhibitora KA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje działania toksyczne na płód ludzki (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienia kostnienia czaszki) oraz toksyczne działania na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię) (patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na działanie lizynoprylu nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania USG sprawdzającego czynność nerek i czaszkę.

Dzieci, których matki przyjmowały Diroton, powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii. Lizynopryl, który przenika przez barierę łożyska, jest usuwany z krążenia noworodka podczas dializy otrzewnowej, co daje pewne korzyści kliniczne, i teoretycznie może być usunięty z organizmu podczas transfuzji wymiennej.

Laktacja

Nie wiadomo, czy lizynopryl przenika do mleka kobiecego. Lizynopryl jest wydzielany z mlekiem karmiących szczurów. Stosowanie lizynoprylu nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy pamiętać, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie.

4.8. Działania niepożądane

Podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami KA obserwowano i zgłaszano podane niżej działania niepożądane z następującą częstością: bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$, $<10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1$, $<1\%$), rzadko ($\geq 0,01$, $<0,1\%$), bardzo rzadko ($<0,01\%$), w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny

bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroba autoimmunologiczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

często: zawroty głowy, ból głowy

niezbyt często: zmiany nastroju, parestezja, uczucie zawrotu głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu.

Rzadko: splątanie

Zaburzenia serca i naczyń:

często: objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie)

niezbyt często: zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatania, częstoskurcz, objaw Raynauda.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

często: kaszel

niezbyt często: nieżyt nosa

bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych / eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit:

często: biegunka, wymioty

niezbyt często: nudności, ból brzucha i niestrawność

rzadko: suchość jamy ustnej

bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby – dotyczące komórek wątrobowych lub cholestatyczne, żółtaczką i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: wysypka, świąd

rzadko: nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, łysienie, łuszczyca.

bardzo rzadko: obfite pocenie się, pęcherzyca, toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

Donoszono o występowaniu zespołu, do którego może należeć jeden lub więcej z następujących objawów: może wystąpić gorączka, zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów / zapalenie stawów, dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), podwyższony wynik OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło i inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

często: zaburzenia czynności nerek

rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek

bardzo rzadko: skąpomocz/bezmocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

niezbyt często: impotencja

rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

niezbyt często: uczucie zmęczenia, osłabienie.

Badania diagnostyczne:

niezbyt często: wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia.

rzadko: wzrost stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia.

4.9. Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów KA mogą należeć niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, częstoskurcz, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu 0,9% roztworu chlorku sodu. W przypadku niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji bezpiecznej. Jeśli jest to możliwe, można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno należy przedsięwziąć środki mające na celu wydalenie lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia układowego przy pomocy hemodializy (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Należy często monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów w surowicy i stężenie kreatyniny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny

Kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest inhibitorem peptydyldi-peptydaz. Hamuje aktywność konwertazy angiotensyny (KA), która katalizuje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II, peptyd zwężający naczynia. Angiotensyna II pobudza również wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Zahamowanie aktywności KA prowadzi do zmniejszenia stężeń angiotensyny II, co zmniejsza działanie zwężające na naczynia i wydzielanie aldosteronu. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu może powodować wzrost stężenia potasu w surowicy.

Uważa się, że mechanizm, w którym lizynopryl obniża ciśnienie krwi, polega głównie na zahamowaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, jednak lizynopryl ma działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. KA jest identyczna z kininazą II, enzymem powodującym rozpad bradykininy. To, czy zwiększone stężenie bradykininy, peptydu o silnym działaniu rozszerzającym naczynia, odgrywa jakąś rolę w terapeutycznym działaniu lizynoprylu, pozostaje nadal do wyjaśnienia.

Wpływ lizynoprylu na śmiertelność i powikłania niewydolności serca badano porównując dużą dawkę lizynoprylu (32,5 mg lub 35 mg raz na dobę) z małą dawką (2,5 mg lub 5 mg raz na dobę). W badaniu z udziałem 3 164 pacjentów, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 46 miesięcy u pacjentów którzy przeżyli, podanie dużej dawki lizynoprylu spowodowało zmniejszenie ryzyka o 12% w odniesieniu do złożonego punktu końcowego śmiertelności z wszelkich przyczyn i hospitalizacji z wszelkich przyczyn ($p = 0,002$) oraz zmniejszenie o 8% ryzyka śmiertelności z wszelkich przyczyn i hospitalizacji z powodu zaburzeń krążenia ($p=0,036$), w porównaniu z małą dawką leku. Obserwowano zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do śmiertelności z wszelkich przyczyn (8%; $p=0,128$) i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (10%; $p=0,073$). W analizie *post-hoc* liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się o 24% ($p=0,002$) u pacjentów leczonych dużymi dawkami lizynoprylu w porównaniu z małą dawką. Korzyści w zakresie objawów były podobne u pacjentów leczonych dużymi i małymi dawkami lizynoprylu.

Wyniki badania wskazują, że całkowity profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dużymi lub małymi dawkami lizynoprylu był podobny, zarówno w odniesieniu do rodzaju zdarzeń, jak i ich liczby. Przewidywalne zdarzenia będące skutkiem zahamowania aktywności KA, takie jak niedociśnienie lub zmiany czynności nerek poddawały się leczeniu i rzadko były przyczyną odstawienia leku. Kaszel występował rzadziej u pacjentów leczonych dużymi dawkami lizynoprylu w porównaniu z małymi dawkami.

W badaniu GISSI-3, w którym wykorzystano model 2x2-czynnikowy dla porównania działania lizynoprylu i triazotanu glicerolu podawanych osobno lub w skojarzeniu przez 6 tygodni z grupą kontrolną, u 19 394 pacjentów, którzy otrzymali leczenie w ciągu 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego, lizynopryl dał statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka śmiertelności wynoszące 11% w porównaniu z grupą kontrolną ($2p=0,03$). Zmniejszenie ryzyka dla triazotanu glicerolu nie było istotne, jednak skojarzenie lizynoprylu i triazotanu glicerolu dało istotne zmniejszenie ryzyka śmiertelności o 17% w porównaniu z grupą kontrolną ($2p=0,02$). W podgrupach pacjentów w podeszłym wieku (wiek > 70 lat) i kobiet, określonych jako pacjenci z grupy wysokiego ryzyka śmiertelności, znaczną korzyść obserwowano dla złożonego punktu końcowego śmiertelności i czynności serca. Złożony punkt końcowy dla wszystkich pacjentów, jak również dla podgrup wysokiego ryzyka, po 6 miesiącach również wykazał istotną korzyść u

pacjentów leczonych lizynoprylem lub lizynoprylem w skojarzeniu z triazotanem glicerolu przez 6 tygodni, wskazując na zachowanie korzystnego działania lizynoprylu. Jak można oczekiwać wobec wszystkich leków rozszerzających naczynia, leczenie lizynoprylem wiązało się ze wzrostem częstości występowania niedociśnienia i zaburzeń czynności nerek, jednak zdarzenia te nie miały związku z proporcjonalnym wzrostem śmiertelności.

W podwójnie ślepych, randomizowanym wieloośrodkowym badaniu, w którym porównywano lizynopryl z blokerem kanału wapniowego u 335 pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu II oraz początkami nefropatii charakteryzującej się mikroalbuminurią, lizynopryl w dawce 10 mg – 20 mg podawany raz na dobę przez 12 miesięcy zmniejszył skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 13/10 mmHg, a wydalanie albumin z moczem o 40%. W porównaniu z blokerem kanału wapniowego, który powodował podobne obniżenie ciśnienia krwi, pacjenci otrzymujący lizynopryl wykazali istotnie większe obniżenie wydalania albumin z moczem, co świadczy o tym, że hamowanie aktywności KA przez lizynoprylu, oprócz obniżenia ciśnienia krwi, zmniejszyło mikroalbuminurię w bezpośrednim mechanizmie działania na tkanki nerek.

Leczenie lizynoprylem nie ma wpływu na kontrolę glikemii, co wynika z braku istotnego wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lizynopryl jest doustnie czynnym inhibitorem KA nie zawierającym grupy sulfhydrylowej.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu lizynoprylu, maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu około 7 godzin, jednak obserwowano tendencję do niewielkich opóźnień w czasie do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Na podstawie odzysku leku w moczu, średni stopień wchłaniania lizynoprylu wynosi około 25% przy zmienności między pacjentami wynoszącej 6-60% w zakresie badanych dawek (5-80 mg). U pacjentów z niewydolnością serca bezwzględna biodostępność ulega zmniejszeniu o około 16%. Wchłanianie lizynoprylu jest niezależne od obecności pokarmu.

Dystrybucja

Wydaje się, że lizynopryl nie wiąże się z białkami surowicy, z wyjątkiem konwertazy angiotensyny (KA) w krwiobiegu. Badania na szczurach wskazują, że lizynopryl w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg.

Eliminacja

Lizynopryl nie jest metabolizowany i jest w całości wydalany w postaci niezmienionej z moczem. Po podaniu wielokrotnych dawek efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji wynosi 12,6 godzin. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Zmniejszające się stężenia w surowicy wskazują na przedłużoną fazę eliminacji, co nie przyczynia się do kumulacji leku. Ta faza końcowa prawdopodobnie odzwierciedla wysycalne wiązanie z KA i nie jest proporcjonalna do dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z marskością spowodowały zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (o około 30%, na podstawie oznaczenia stężenia leku w moczu), ale zwiększyły pole pod krzywą AUC (o około 50%) w porównaniu z osobami zdrowymi, z powodu zmniejszonego klirensu.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek zmniejszają eliminację lizynoprylu, który jest wydalany przez nerki, ale jest to klinicznie istotne jedynie wówczas, gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi poniżej 30 ml/min. W łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) średnie pole pod krzywą AUC zwiększało się zaledwie o 13%, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) obserwowano 4,5-krotny wzrost pola pod krzywą AUC.

Lizynopryl można usunąć z organizmu podczas dializy. W czasie 4-godzinnej hemodializy stężenia lizynoprylu w osoczu zmniejszyły się średnio o 60%, przy klirensie dializy wynoszącym 40-55 ml/min.

Niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są w większym stopniu narażeni na działanie lizynoprylu niż osoby zdrowe (wzrost wielkości AUC średnio o 125%), ale na podstawie wydalania lizynoprylu z moczem można stwierdzić, że wchłanianie lizynoprylu jest zmniejszone o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów starszych stężenia we krwi są większe, a powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu jest większa (o około 60%) w porównaniu z młodszymi pacjentami.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, wywołują działania niepożądane na późny rozwój płodu, powodując śmierć płodu i wady wrodzone, zwłaszcza dotyczące czaszki. Donoszono również o działaniach toksycznych na płód, wewnątrzmacicznych opóźnieniach wzrostu i drożnym przewodzie tętniczym. Uważa się, że te zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim działaniem inhibitorów KA na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo są wynikiem niedokrwienia spowodowanego niedociśnieniem u matki i zmniejszeniem przepływu krwi przez łożysko oraz zmniejszeniem podaży tlenu/substancji odżywczych dla płodu.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Magnezu stearynian

Talk

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Wapnia wodorofosforan. dwuwodny

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z lakierowanej twardej folii aluminiowej z nadrukiem i twardej folii PVC. Jeden blister zawiera 14 tabletek. W tekturowym pudełku znajdują się dwa blistry.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapeszt

Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 5 mg

Pozwolenie nr 4664

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Tabletki 10 mg
Pozwolenie nr 4665

Tabletki 20 mg
Pozwolenie nr 4666

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

16.12.1999 r./ 05.02.2005r/ 10.02.2006r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -09- 23