

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LisiHEXAL 5            5 mg, tabletki

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**Jedna tabletki zawiera 5 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE****4.1 Wskazania do stosowania**

- Nadciśnienie tętnicze samoistne i naczyniowo-nerkowe, niezależnie od stopnia nasilenia.  
Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi.
- Zastoinowa niewydolność serca  
Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu oraz, w razie konieczności, z pochodnymi naparstnicy. Leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską (w przypadku ciężkiej niewydolności krążenia w warunkach szpitalnych).
- Ostry zawał serca u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez wstrząsu kardiogenego, z ciśnieniem tętniczym krwi większym niż 100 mmHg.  
Podawanie lizynoprylu można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca w celu zapobiegania wystąpieniu późniejszej dysfunkcji lewej komory lub niewydolności serca oraz poprawy ogólnej przeżywalności chorych. Pacjenci powinni otrzymywać w razie potrzeby leki przeciwzakrzepowe, kwas acetylosalicylowy i leki beta-adrenolityczne.
- Mikroalbuminuria w przebiegu cukrzycy.  
Lizynopryl jest wskazany u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą insulinozależną oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą insulinoniezależną oraz rozpoczynającą się nefropatią cukrzycową w celu zmniejszenia wydalania białka (albuminy) z moczem.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych jeden raz na dobę, LisiHEXAL 5 należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

**Nadciśnienie tętnicze**

- Pacjenci, którzy nie otrzymują leków moczopędnych  
Dawka początkowa wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę. Jeśli po upływie 2 do 4 tygodni nie uzyska się pożądanego działania leczniczego, dawkę produktu można zwiększyć. Dawka skuteczna mieści się na ogół w zakresie 10 do 20 mg na dobę. Zalecana dobową dawką maksymalną wynosi 40 mg, podawana jednorazowo. Ewentualne zwiększenie dawki leku należy ustalać w oparciu o pomiar ciśnienia tętniczego krwi bezpośrednio przed podaniem następnej dawki.

- Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Na początku leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, które częściej występuje u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Jeśli to możliwe, 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem LisiHEXAL 5 należy odstawić lek moczopędny lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Jeśli leczenie lizynoprylem w monoterapii jest nieskuteczne, można rozpocząć podawanie leku moczopędnego (najczęściej hydrochlorotiazynu w jednorazowej dawce dobowej 12,5 mg).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem nie można odstawić leku moczopędnego, podawanie lizynoprylu należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza od podania mniejszej jednorazowej dobowej dawki początkowej, wynoszącej 2,5 mg lub 5 mg. W takim przypadku należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi do czasu wystąpienia oczekiwanego obniżenia ciśnienia i dodatkowo przez jedną godzinę. Wielkość dawki podtrzymującej należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Mniejszą dawkę leku należy zastosować u pacjentów:

- z niewydolnością nerek (patrz tabela: Dawkowanie w niewydolności nerek),
  - u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych,
  - z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej, bez względu na przyczynę ich wystąpienia.
- Przed zastosowaniem leku należy uzupełnić niedobory płynów ustrojowych i wyrównać zaburzenia składu elektrolitów w surowicy (patrz punkt 4.4.),
- z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym.

### **Zastoinowa niewydolność krążenia**

#### Dawkowanie początkowe

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę i może być zwiększana w razie konieczności.

Leczenie zastoinowej niewydolności krążenia lizynoprylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą lekarską. Dotyczy to również pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (leczonych dużymi dawkami pętlowych leków moczopędnych (np. >80 mg furosemidu na dobę) lub kilkoma lekami moczopędnymi jednocześnie, pacjentów z hipowolemią, hiponatremią (stężenie sodu w surowicy <130 mEq/l) lub skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <90 mmHg, pacjentów otrzymujących duże dawki leków rozszerzających naczynia, pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >150 μmol/l oraz osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

U pacjentów, u których ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego jest zwiększone, konieczne jest wyrównanie zaburzeń przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Należy kontrolować wpływ pierwszej dawki lizynoprylu na ciśnienie tętnicze oraz zastosować małe dawki początkowe (2,5 mg na dobę), podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania dawki początkowej. Kontrolę czynności układu krążenia, szczególnie ciśnienia tętniczego, należy kontynuować do czasu stabilizacji wartości ciśnienia krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i czynność nerek, gdyż opisywano przypadki ciężkiej hipotonii i (rzadziej) wynikającej z niej niewydolności nerek podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wystąpienie hipotonii po podaniu początkowej dawki lizynoprylu nie wyklucza możliwości późniejszego, ostrożnego zwiększenia dawki leku po skutecznym wyrównaniu niedociśnienia.

#### Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym

Dawkę początkową należy zwiększać stopniowo w zależności od reakcji pacjenta na leczenie do uzyskania najczęściej stosowanej dawki podtrzymującej (od 5 do 20 mg). W badaniach klinicznych dawki były zwiększane co 4 tygodnie. Dobowe dawki podtrzymujące wynoszą zwykle od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo. Nie należy zwiększać kolejnych dawek lizynoprylu o więcej niż 10 mg. Wielkość dawki należy dostosowywać do skuteczności działania leku, oceniając nasilenie objawów niewydolności serca. Lizynopryl można stosować w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i preparatami naparstnicy.

### **Ostry zawał mięśnia sercowego**

Leczenie lizynoprylem można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów zawału. Początkowo należy podać 5 mg, po 24 godzinach kolejne 5 mg, po upływie 48 godzin 10 mg, a następnie utrzymywać dawkę 10 mg jeden raz na dobę. Pacjenci z ciśnieniem skurczowym 120 mmHg lub mniejszym powinni otrzymać mniejszą dawkę lizynoprylu, tj. 2,5 mg (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego (utrzymujące się ponad 1 godzinę ciśnienie skurczowe <90 mmHg), produkt należy odstawić.

Leczenie należy prowadzić przez 6 tygodni. Korzyść z leczenia jest prawdopodobnie największa u pacjentów z rozległym zawałem serca i objawami niewydolności lewej komory serca. Pacjenci, u których nasilają się objawy niewydolności serca, powinni kontynuować leczenie lizynoprylem, stosując dawkowanie, jak w niewydolności serca.

Lizynopryl można podawać w skojarzeniu z nitrogliceryną podawaną dożylnie lub przezskórnie oraz w skojarzeniu z lekami zwykle stosowanymi w zawałe serca (jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania u danego pacjenta): lekami przeciwzakrzepowymi, zapobiegającymi agregacji płytek, beta-adrenolitycznymi.

### Dawkowanie u pacjentów z ostrym zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ostrym zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi większe niż 2 mg/dl) leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać ostrożnie.

Nie ustalono zasad dawkowania lizynoprylu u pacjentów z ostrym zawałem serca i współwystępującą ciężką niewydolnością nerek.

### **Mikroalbuminuria w przebiegu nefropatii cukrzycowej**

Dawka początkowa wynosi 2,5 mg lizynoprylu na dobę. U chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą insulinozależną zwykle stosuje się 10 mg na dobę. Dawka dobową może być zwiększona do 20 mg w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego <75 mmHg.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą insulinoniezależną zwykle stosuje się 10 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 20 mg w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego <90 mmHg.

### Niewydolność nerek

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci poddawani dializie mogą otrzymywać zwykłą dawkę lizynoprylu w dniach wykonywania dializy. W dniach bez dializy dawkowanie powinno być ustalane w zależności od ciśnienia tętniczego krwi. Wielkość dawki podtrzymującej i (lub) odstępu między dawkami należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Dawki początkowe lizynoprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	
Klirens kreatyniny [ml/min]	Początkowa dawka dobową [mg]
$\leq 70 > 30$	5-10
$\leq 30 \geq 10$	2,5-5
<10 (także pacjenci poddawani dializie)*	2,5

\* Patrz punkt 4.4.

Maksymalna dobową dawkę podtrzymującą lizynoprylu u pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 40 mg.

### Stosowanie u dzieci

Nie badano stosowania lizynoprylu u dzieci.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na lizynopryl, na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie przy wcześniejszych próbach leczenia inhibitorami

- konwertazy angiotensyny.
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy.
  - Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Objawowe niedociśnienie tętnicze

Objawowe niedociśnienie tętnicze rzadko obserwuje się u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia u pacjentów otrzymujących lizynopryl jest większe w przypadku zmniejszonej objętości płynów na skutek np. leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów, bądź jeśli pacjent ma ciężkie nadciśnienie zależne od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca i niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Największe prawdopodobieństwo jego wystąpienia istnieje u pacjentów z wyższym stopniem niewydolności serca, wymagających stosowania dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, z hiponatremią lub czynnościowymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki powinny się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarską. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których ciężkie niedociśnienie tętnicze może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach i, w razie konieczności, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodowego. Przemijające niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego podawania leku, które można ponownie rozpocząć po przywróceniu efektywnej objętości krwi krążącej i normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi lizynopryl może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Działanie to można przewidzieć i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania leczenia. Jeśli wystąpią objawy hipotonii, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie lizynoprylu.

##### Niedociśnienie tętnicze w ostrym zawałe serca

Leczenia lizynoprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których występuje zwiększone ryzyko dalszego poważnego pogorszenia parametrów hemodynamicznych po podaniu leku rozszerzającego naczynia krwionośne. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym 100 mmHg lub mniejszym oraz pacjentów w stanie wstrząsu kardiogenego. W ciągu pierwszych 3 dni leczenia po zawałe serca dawkę produktu należy zmniejszyć, jeżeli ciśnienie skurczowe jest mniejsze lub równe 120 mmHg. Jeżeli ciśnienie tętnicze skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej dawka podtrzymująca powinna wynosić 5 mg lub przejściowo 2,5 mg. W przypadku utrzymującej się hipotonii (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), lizynopryl należy odstawić.

##### Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, lizynopryl należy podawać ostrożnie pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i utrudnionym odpływem z lewej komory serca, jak przy zwężeniu zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

##### Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min) początkową dawkę lizynoprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny pacjenta (patrz tabela w punkcie 4.2), a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Należy rutynowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny u tych pacjentów.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. W takim przypadku opisywano wystąpienie ostrej niewydolności nerek, zwykle przemijającej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwichnięciem tętnicy nerkowej lub ze zwichnięciem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po odstawieniu leku. Zmiany te są szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Przy współistniejącym nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, które należy ostrożnie zwiększać. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do występowania wymienionych działań niepożądanych, leki te należy odstawić i kontrolować czynność nerek w pierwszych tygodniach leczenia lizynoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez istniejącej wcześniej, jawnej choroby nerek, może dochodzić do niewielkiego i przemijającego zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest większe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego leczenia lizynoprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z udokumentowanymi zaburzeniami czynności nerek, tzn. ze stężeniem kreatyniny większym niż 177  $\mu\text{mol/l}$  i (lub) białkomoczem przekraczającym 500 mg/dobę. Jeżeli zaburzenia czynności nerek wystąpią podczas leczenia lizynoprylem (stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 265  $\mu\text{mol/l}$  lub zwiększy się dwukrotnie w stosunku do wartości przed leczeniem), lekarz powinien rozważyć odstawienie lizynoprylu.

#### Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

W związku z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym lizynoprylem, niezbyt często opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk może wystąpić w dowolnym czasie leczenia. W takich przypadkach stosowanie lizynoprylu należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta w celu upewnienia się przed wypisaniem pacjenta do domu, że objawy ustąpiły. Nawet gdy obrzęk ogranicza się do języka (nie obejmując układu oddechowego) może być konieczna dłuższa obserwacja pacjenta, gdyż leczenie produktami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko opisywano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem obejmującym język, głośnię lub krtani może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza w przypadku wcześniejszego zabiegu chirurgicznego w obrębie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono polegać na podaniu adrenaliny i (lub) mechanicznym utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym nie związanym z działaniem inhibitorów ACE w wywiadzie, ryzyko wystąpienia tego powikłania w trakcie leczenia inhibitorem ACE może być większe (patrz punkt 4.3).

### Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów dializowanych przy użyciu błon wysokoprzepływowych (np. AN69), leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu albo zastosowanie leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu dochodziło do groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Reakcji tych można uniknąć, wstrzymując czasowo leczenie inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

### Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny podczas leczenia odczulającego (np. z zastosowaniem jadu owadów błonkoskrzydłych) występowały uporczywe reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom takim zapobiegano przez czasowe odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, ale występowały one ponownie w przypadku nieumyślnego powtórnego podania leku.

### Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu chorobowego, który rozpoczyna się od żółtaczką cholestazy i postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znacznie zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, powinni odstawić lizynopryl i pozostawać pod odpowiednią kontrolą lekarza.

### Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Neutropenia rzadko występuje u pacjentów z prawidłową czynnością nerek bez innych czynników zaburzających. Neutropenia i agranulocytoza przemijają po odstawieniu inhibitora ACE. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania lizynoprylu u chorych na kolagenozę, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, bądź w przypadku współistnienia tych czynników, zwłaszcza jeżeli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek.

U niektórych pacjentów z tej grupy rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niewielkiej liczbie przypadków nie reagowały na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl stosowany jest w tej grupie pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

### Rasa

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak inne inhibitory ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami należącymi do innych ras, prawdopodobnie na skutek większego rozpowszechnienia małej aktywności reniny w populacji chorych na nadciśnienie należących do rasy czarnej.

### Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny opisywano występowanie kaszlu (zwykle nieproduktywnego, uporczywego i ustępującego po odstawieniu leku). Kaszel spowodowany przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny powinien być brany pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

### Zabieg operacyjny/znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych ciężkim zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia przy użyciu środków wywołujących niedociśnienie tętnicze, lizynopryl może hamować wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne wydzielanie reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane tym mechanizmem można skorygować przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

### Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym również lizynoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą lub pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, produkty potasu lub zamienniki soli zawierające potas, a także u pacjentów stosujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeżeli jednoczesne stosowanie wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

### Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle kontrolować wyrównanie glikemii w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

### Lit

Jednoczesne stosowanie litu i lizynoprylu zasadniczo nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### Leki moczopędne

Dodanie leku moczopędnego do schematu leczenia obejmującego lizynopryl powoduje zazwyczaj addytywny efekt przeciwnadciśnieniowy.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza od niedawna, może sporadycznie wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po wprowadzeniu lizynoprylu. Możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego po podaniu lizynoprylu można zminimalizować, przerywając stosowanie diuretyku przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkty 4,4 i 4.2).

### Leki zawierające potas i leki moczopędne oszczędzające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Wprawdzie w przebiegu badań klinicznych stężenie potasu w surowicy pozostawało zazwyczaj w granicach wartości uznanych za prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka dla hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, cukrzyca i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktanu, triamterenu lub amiloridu), produktów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas. Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, produktów potasu lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Podawanie lizynoprylu jednocześnie z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu może poprawić hipokaliemię wywołaną stosowaniem leku moczopędnego.

## Lit

W przypadku jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu i nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć ryzyko toksyczności litu oraz pogłębić toksyczność nasiloną już przez inhibitory ACE. Stosowanie lizynoprylu z litem nie jest zalecane, jednak w przypadku, gdy skojarzone stosowanie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce  $\geq 3$  g/dobę  
Długotrwałe stosowanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE. Działanie NLPZ i inhibitorów ACE na zwiększenie stężenia potasu w surowicy sumuje się i może powodować pogorszenie czynności nerek. Skutki tego działania są zwykle przemijające. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub odwodnieni.

## Złoto

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wstrzyknięcie produktu złota (np. aurotiojabłczanu sodu) częściej powodowało reakcje przypominające reakcję po podaniu azotanów (potencjalnie ciężkie objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, obejmujące nagłe zaczerwienienie skóry, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze).

## Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć hipotensyjne działanie lizynoprylu. Jednoczesne stosowanie z trinitroglicerolem (nitrogliceryna) i innymi azotanami lub z innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

## Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

## Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

## Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Prawdopodobieństwo jest większe w ciągu pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Lizynopryl może być stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe,

o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu LisiHEXAL 5 w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym czasie. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane obserwowane i zgłaszane podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE występowały 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 doniesienia.

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu  
Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia

##### Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: zawroty głowy, bóle głowy  
Niezbyt często: zmiany nastroju, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu  
Rzadko: splątanie  
Częstość nieznana: objawy depresji, omdlenie

##### Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: działanie ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)  
Niezbyt często: zawał serca lub udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, zjawisko Raynauda.

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel  
Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne/eozynofilowe zapalenie płuc

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty

Niezbyt często: nudności, ból brzucha, niestrawność

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczką i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)

Rzadko: pokrzywka, łysienie, łuszczyca

Bardzo rzadko: pocenie się, pecherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry

Opisano zespół chorobowy, który może obejmować jeden lub więcej spośród wymienionych objawów: gorączkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), zwiększony OB, eozynofilię i leukocytozę, wysypkę, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

#### 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: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs sercowo-naczyniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecanym sposobem leczenia przedawkowania jest dożylnie podanie roztworu soli fizjologicznej. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy umieścić w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli leki te są dostępne, należy także rozważyć zastosowanie inhibitora angiotensyny II w postaci wlewu dożylnego i (lub) podanych dożylnie katecholamin. Jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy zastosować metody zmierzające do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia ogólnego metodą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii nie poddającej się leczeniu należy zastosować rozrusznik serca. Należy stale kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny.  
Kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny. W warunkach *in vivo* obserwowano zależność między hamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny w osoczu a stężeniem lizynoprylu w surowicy. Korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca wynika przede wszystkim z hamowania osoczewego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem syntetyzowanym przez nerki i uwalnianym do krążenia, gdzie przekształca angiotensynogen do angiotensyny I, która jest względnie nieaktywnym decapeptydem. Angiotensyna I przekształcana jest następnie przez konwertazę angiotensyny (peptydyldipeptydazę) do angiotensyny II. Angiotensyna II jest silnym czynnikiem kurczącym naczynia krwionośne, który odpowiada za skurcz tętnic i zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, a także pobudza nadnercza do wydzielania aldosteronu. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do osłabionego działania skurczowego na naczynia i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Choć ten ostatni efekt jest niewielki, obok utraty sodu i płynów może spowodować nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza.

Inną funkcją konwertazy jest rozkład bradykininy (kininy peptydowej o silnym działaniu rozkurczowym na naczynia) do nieczynnych metabolitów. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zwiększenie aktywności układu kalikreinowo-kininowego w krążeniu ogólnoustrojowym oraz miejscowo, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń na obwodzie poprzez aktywację układu prostaglandynowego. Możliwe, że ten mechanizm odgrywa rolę w działaniu hipotensyjnym inhibitorów konwertazy angiotensyny i odpowiada za powstanie niektórych działań niepożądanych.

#### Działanie w nadciśnieniu tętniczym

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lizynopryl powoduje zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca. W badaniach hemodynamicznych lizynopryl powodował znaczące zmniejszenie oporu tętnic obwodowych. Na ogół nie obserwowano klinicznie istotnego działania na przepływ osocza przez nerki lub przesączanie kłębuszkowe. U większości pacjentów początek działania hipotensyjnego występuje po około 1 do 2 godzin po doustnym podaniu lizynoprylu, a maksymalne działanie obserwuje się zwykle po około 6 do 8 godzin. Maksymalne działanie hipotensyjne określonej dawki lizynoprylu występuje zazwyczaj po 3 do 4 tygodni. Przy zalecanej dawce dobowej efekt hipotensyjny utrzymuje się nawet podczas długotrwałego stosowania. Tymczasowe odstawienie lizynoprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi.

#### Działanie w niewydolności serca

Badania hemodynamiczne prowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wskazują, że lizynopryl zmniejsza opór obwodowy i zwiększa pojemność żylną. Dzięki temu zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze i zmniejsza się ciśnienie napełniania lewej komory. Ponadto podczas leczenia lizynoprylem zwiększa się rzut serca, wskaźnik wyrzutu i pojemność wysiłkowa.

#### Inne doświadczenia kliniczne

U pacjentów z ostrym zawałem serca i stabilną hemodynamiką krążenia lizynopryl może zapobiegać powstawaniu dysfunkcji lewej komory serca, zapobiegać lub hamować rozwój niewydolności krążenia oraz zwiększać przeżywalność, zwłaszcza, gdy jest stosowany w skojarzeniu z azotanami (badanie GISSI-III). W badaniu tym pacjenci, u których doszło do powstania ostrej niewydolności serca (klasa II lub III wg Killipa) w wyniku zawału, odnosili znacznie większe korzyści z leczenia lizynoprylem niż pacjenci bez tych powikłań (klasa I wg Killipa). Pacjenci zaliczani do klasy IV wg Killipa zostali wyłączeni z udziału w badaniu, dlatego brak jest danych dotyczących leczenia tej grupy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy występowało w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania doustnego. Zmniejszanie stężenia leku w surowicy było wolniejsze w końcowej fazie, jednak nie stwierdzono kumulacji leku. Wydłużenie końcowej fazy eliminacji jest niezależne od dawki i prawdopodobnie jest spowodowane wysyceniem wiązań lizynoprylu z konwertazą angiotensyny. Lizynopryl nie wiąże się z innymi białkami osocza krwi.

Lizynopryl nie jest metabolizowany w organizmie i jest wydalany w postaci niezmięnionej głównie przez nerki. W badaniach klinicznych wykazano, że około 25% przyjętej doustnie dawki lizynoprylu wchłania się z przewodu pokarmowego, przy czym obecność pokarmu nie ma wpływu na wchłanianie leku. Efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji po podaniu wielu dawek wynosi 12 godzin.

W badaniach z udziałem zdrowych osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), którym podano pojedynczą dawkę lizynoprylu wynoszącą 20 mg, stwierdzono większe stężenia leku w surowicy, niż u młodszych zdrowych osób dorosłych, którym podano lizynopryl w tej samej dawce. W innym badaniu pojedynczą dawkę dobową 5 mg lizynoprylu podawano przez 7 dni młodym, zdrowym ochotnikom, zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku oraz pacjentom w podeszłym wieku z niewydolnością serca. Maksymalne stężenia lizynoprylu w surowicy oznaczone w 7. dniu badania były większe u zdrowych ochotników w podeszłym wieku niż u młodych, zdrowych ochotników, a także większe niż stężenia występujące u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością serca. U osób w podeszłym wieku stwierdzono także mniejszy niż u osób młodszych klirens nerkowy lizynoprylu, szczególnie w przypadku niewydolności serca.

Rozmieszczenie lizynoprylu w tkankach pacjentów z niewydolnością nerek było podobne, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego nie przekraczał wartości 30 ml/min. Jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy, stwierdzano zwiększenie maksymalnego i średniego stężenia lizynoprylu, spowolnienie osiągnięcia maksymalnego stężenia i niekiedy wydłużenie czasu, po którym uzyskiwano stężenia stacjonarne leku w surowicy.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań ogólnej farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa leków, mają niepożądany wpływ na późny rozwój płodowy, prowadzący do śmierci płodów i wystąpienia wad wrodzonych. Lek wpływa zwłaszcza na rozwój czaszki. Opisywano również działanie fetotoksyczne, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwały przewod tętniczy. Uznaje się, że te zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo wynikiem niedokrwienia na skutek niedociśnienia u matki, zmniejszonego przepływu krwi przez łożysko i zmniejszonej podaży tlenu i substancji odżywczych do płodu.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Mannitol  
Skrobia kukurydziana  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Informacja dla chorych na cukrzyce

Jedna tabletką zawiera mniej niż 0,01 WW.

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

4 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 10133

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

23.12.2003/12.12.2008

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

2009-06-29

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