

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ, ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βουλγαρία	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία		Dironorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Δημοκρατία της Τσεχίας		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Εσθονία		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία.	Dironorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Ουγγαρία	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία.		Lisonorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Λετονία		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία.	Dironorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Λιθουανία		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία.	Dironorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Πολωνία		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία.	Dironorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος
Ρουμανία		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.	Lisonorm 10 mg/5 mg	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος

¹ Εκκρεμεί η έγκριση της ονομασίας

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
		Ουγγαρία.				
Δημοκρατία της Σλοβακίας		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ουγγαρία.	Dironorm	10 mg/5 mg	δισκία	χρήση από του στόματος

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ LISONORM ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Lisonorm είναι ένας νέος συνδυασμός σταθερής δόσης που περιέχει 10mg λισινοπρίλη (αναστολέας ACE) και 5mg αμλοδιπίνη (ανταγωνιστής του ασβεστίου) και ο οποίος ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με ταυτόχρονη χορήγηση λισινοπρίλης και αμλοδιπίνης στο ίδιο επίπεδο δόσης. Ο αιτών, Gideon Richter, υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε διάφορα κράτη μέλη (Τσεχική Δημοκρατία, ΕΕ, Λιθουανία, Λετονία, Πολωνία, Ρουμανία και Σλοβακία) μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, με την Ουγγαρία ως κράτος μέλος αναφοράς. Η διαδικασία παραπομπής με βάση το άρθρο 29 κινήθηκε λόγω των ανησυχιών που εξέφρασαν η Τσεχική Δημοκρατία και η Λετονία για τους πιθανούς σοβαρούς κινδύνους για τη δημόσια υγεία που ενέχει η έλλειψη επαρκών αποδείξεων για τη βιοϊσοδυναμία, δεδομένου ότι ο αιτών δεν χρησιμοποίησε ως θεραπείες αναφοράς τα αρχικά προϊόντα (Aulin Gel), αλλά στην αρχική υποβληθείσα μελέτη βιοϊσοδυναμίας χρησιμοποίησε γενόσημα προϊόντα ενός συστατικού.

Σύμφωνα με τις νομοθετικές απαιτήσεις (CHMP/EWP/191583/2005), πρέπει να καταδειχθεί επίσημη απόδειξη βιοϊσοδυναμίας, απόδειξη ευρείας θεραπευτικής εμπειρίας, και μια δεόντως καθορισμένη σχέση οφέλους/κινδύνου για τα νέα προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης για τα οποία διεκδικείται αντικατάσταση της ένδειξης. Για το Lisonorm (νέος συνδυασμός λισινοπρίλης 10mg/ αμλοδιπίνης 5mg), δεν καθορίστηκε θετική σχέση οφέλους/κινδύνου λόγω του ότι η αρχική υποβληθείσα μελέτη βιοϊσοδυναμίας δεν διεξήχθη με κατάλληλο μάρτυρα, και ότι τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας (αριθμός 67289) δεν επέτρεπαν πλήρη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Κατά συνέπεια, ο αιτών αναγνώρισε τους περιορισμούς που προκύπτουν από την επιλογή του προϊόντος στην αρχική μελέτη βιοϊσοδυναμίας και διεξήγαγε μια μελέτη (αριθμός πρωτοκόλλου 67289) για τον προσδιορισμό βιοϊσοδυναμίας του LISONORM FORTE (σταθερός συνδυασμός αμλοδιπίνης 10mg και λισινοπρίλης 20mg), σε σχέση με την ταυτόχρονη χορήγηση των NORVASC 10mg (που περιέχει αμλοδιπίνη 10mg) και PRINIVIL 20mg (που περιέχει λισινοπρίλη 20mg), καθώς και του LISONORM (σταθερός συνδυασμός αμλοδιπίνης 5mg και λισινοπρίλης 10mg) σε συνθήκες νηστείας.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για την αμλοδιπίνη και τη λισινοπρίλη υπολογίστηκαν με τη βοήθεια ενός λογισμικού βιοϊσοδυναμίας, το Bioequin 3.5, το οποίο χρησιμοποιεί μια προσέγγιση ανεξάρτητη από το μοντέλο. Ο αιτών παρέσχε τα εν λόγω φαρμακοκινητικά αποτελέσματα για την αμλοδιπίνη και τη λισινοπρίλη μαζί με ένα ημιλογαριθμικό διάγραμμα που αναπαριστά τις καμπύλες της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου. Παρασχέθηκαν επίσης οι μέσοι γεωμετρικοί λόγοι, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% και οι αντίστοιχοι συντελεστές μεταβλητότητας για τις τιμές C_{max} , AUC_{0-t} και $AUC_{0-\infty}$ στο ίδιο άτομο για την αμλοδιπίνη και τη λισινοπρίλη.

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι ο αιτών απάντησε επαρκώς παρέχοντας τα αποτελέσματα μιας επιπρόσθετης μελέτης, της υπ' αριθμόν 67289 μελέτης βιοϊσοδυναμίας, και παρουσίασε επίσημη απόδειξη βιοϊσοδυναμίας. Ο συνολικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν επαρκώς προκαθορισμένος στο πρωτόκολλο και κρίθηκε αποδεκτός. Τα άτομα επιλέχθηκαν βάσει κατάλληλων κριτηρίων συμμετοχής και το δοσολογικό σχήμα τυποποιήθηκε, αποκλείοντας παράγοντες που επηρεάζουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Το διάστημα δειγματοληψίας και η περίοδος καθαρσης θεωρήθηκαν επαρκείς διάρκειας και η στατιστική αξιολόγηση ήταν επίσης κατάλληλη. Επικυρώθηκαν οι μέθοδοι υγρής χρωματογραφίας με φασματομετρία μάζας και φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS) για την ανάλυση αμφοτέρων των ενώσεων και τεκμηριώθηκε η σταθερότητα των δειγμάτων κατά την περίοδο αποθήκευσής τους.

Με βάση τα παρασχεθέντα δεδομένα, κρίνεται ότι μπορεί να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία της αμλοδιπίνης 10mg και της λισινοπρίλης 20mg μετά την από του στόματος χορήγηση μεμονωμένων δόσεων του LISONORM FORTE, σε σχέση με την ταυτόχρονη χορήγηση του NORVASC 10mg και του PRINIVIL 20mg ή τη χορήγηση του LISONORM (σταθερός συνδυασμός αμλοδιπίνης 5mg και λισινοπρίλης 10mg). Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% που υπολογίστηκαν για τα AUC(0-t), AUC(0-inf) και C_{max} ήταν εντός του εύρους τιμών 0,8-1,25 και για τα δύο συστατικά (λισινοπρίλη και αμλοδιπίνη).

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, 3 άτομα εγκατέλειψαν τη θεραπεία. Μετά από τη χορήγηση της δόσης αναφέρθηκαν συνολικά 96 ανεπιθύμητες ενέργειες από 35 ασθενείς σε σύνολο 48 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής. Όπως αναμενόταν για τον συγκεκριμένο τύπο φαρμακευτικού προϊόντος, ο πονοκέφαλος ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Επιπλέον, υπήρχε υψηλή συχνότητα εμφάνισης της επιμήκυνσης του διαστήματος QT, όπως παρατηρήθηκε σε ποσοστό 16,7% των ατόμων (n = 8). Η επιμήκυνση του διαστήματος QT ήταν παρόμοια και στις 3 διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές και δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών QTc πριν και μετά τη δόση. Εν περιλήψει, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών εξεταζόμενων θεραπειών όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση αμλοδιπίνης και λισινοπρίλης και, από τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν τέθηκαν επιπρόσθετα ζητήματα ασφάλειας.

ΛΟΓΟΙ

Εκτιμώντας ότι,

- ο αιτών υπέβαλε την υπ' αριθμόν 67289 μελέτη βιοϊσοδυναμίας η οποία καταδεικνύει ότι το υπό δοκιμή προϊόν επάγει φαρμακοκινητικά προφίλ για την αμλοδιπίνη και τη λισινοπρίλη στον συνδυασμό σταθερής δόσης συγκρίσιμα με εκείνα των προϊόντων αναφοράς (προϊόντα ενός συστατικού).
- η βιοϊσοδυναμία με προϊόντα ενός συστατικού έχει επαρκώς καταδειχθεί.
- το προφίλ ασφάλειας του υπό δοκιμή προϊόντος δεν παρουσιάζει διαφορές σε σύγκριση με άλλες θεραπείες αναφοράς σε ό,τι αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση αμλοδιπίνης και λισινοπρίλης.

η CHMP εισηγήθηκε την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III για το Lisonorm και τις συναφείς ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lisonorm και σχετικές ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 10/5 mg δισκία
[Βλ. παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λισινοπρίλης (σε διένυδρη μορφή) και 5 mg αμλοδιπίνης (σε βεσυλική μορφή).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό ή υπόλευκο, στρογγυλό, επίπεδο δισκίο με λοξοτμημένο άκρο, γραμμή εντομής στη μία πλευρά και με χαραγμένη την ένδειξη «A+L» στην αντίθετη πλευρά. Διάμετρος: περίπου 8 mm. Η γραμμή εντομής προορίζεται μόνο για τη διευκόλυνση της θραύσης για ευκολία κατάποσης και όχι για τη διαίρεση σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία σημαντικής υπέρτασης.

Το Lisonorm ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση που ελέγχεται επαρκώς με λισινοπρίλη και αμλοδιπίνη οι οποίες συγχωρηγούνται στο ίδιο επίπεδο δόσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο. Εφόσον η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση, το Lisonorm είναι δυνατό να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για να βρεθεί η βέλτιστη δόση έναρξης και συντήρησης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξατομικευμένη τιτλοποίηση των ασθενών με χρήση των επιμέρους συστατικών της λισινοπρίλης και της αμλοδιπίνης. Το Lisonorm ενδείκνυται μόνο για ασθενείς στους οποίους η βέλτιστη δόση συντήρησης της λισινοπρίλης και της αμλοδιπίνης έχει τιτλοποιηθεί στα 10 mg και 5 mg, αντίστοιχα. Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου και νατρίου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lisonorm. Σε περίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει να διακόπτεται η χρήση του Lisonorm και να αντικαθίσταται από τα επιμέρους συστατικά με επαρκή ρύθμιση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η αποβολή της αμλοδιπίνης ενδέχεται να είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν τεκμηριωθεί ακριβείς συστάσεις δοσολογίας για τέτοιες περιπτώσεις και, επομένως, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Το Lisinorm δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 65 ετών)

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρξε μεταβολή στο προφίλ ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας της αμλοδιπίνης ή της λισινοπρίλης που να σχετίζεται με την ηλικία. Για να βρεθεί η βέλτιστη δόση συντήρησης για ηλικιωμένους ασθενείς, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξατομικευμένη τιτλοποίηση με χρήση ελεύθερου συνδυασμού λισινοπρίλης και αμλοδιπίνης. Το Lisinorm ενδείκνυται μόνο για ασθενείς στους οποίους η βέλτιστη δόση συντήρησης της λισινοπρίλης και της αμλοδιπίνης έχει τιτλοποιηθεί στα 10 mg και 5 mg, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη λισινοπρίλη ή σε οποιονδήποτε αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (AMEA).
- Υπερευαισθησία στην αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο παράγωγο διϋδροπυριδίνης.
- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Σοβαρή υπέρταση.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμοδυναμικά σημαντική απόφραξη στην οδό εξόδου ροής της αριστερής κοιλίας (αορτική στένωση, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια), στένωση μιτροειδούς ή καρδιογενής καταπληξία.
- Καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών).
- Ασταθής στηθάγχη (εκτός από τη στηθάγχη Prinzmetal).
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, και συνεπώς η συμπτωματική υπόταση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαμια που προκύπτουν από θεραπεία με διουρητικά, απώλεια υγρών άλλης αιτίας όπως υπερβολική εφίδρωση, παρατεταμένοι έμετοι και/ή διάρροιες (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά αντικατάστασης (ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού), εάν είναι απαραίτητο. Κατά προτίμηση, η υπονατρίαμια και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Lisinorm. Το μέγεθος της αντιυπερτασικής δράσης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μετά τη χορήγηση της αρχικής δόσης.

Στένωση αορτής και μιτροειδούς, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με όλους του αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, το Lisinorm θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη της οδού εξόδου της ροής της αριστερής κοιλίας και με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας.

Βλάβη της νεφρικής λειτουργίας

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο παρουσιάζουν αυξήσεις στην ουρία αίματος και την κρεατινίνη ορού, συνήθως ήπιες και παροδικές, ειδικά σε συγχρόνηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ορισμένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή με στένωση της αρτηρίας σε μονήρη νεφρό, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ουρία αίματος και την κρεατινίνη ορού, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες κατά τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Για να βρεθεί η βέλτιστη δόση συντήρησης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξατομικευμένη τιτλοποίηση των ασθενών με χρήση των επιμέρους συστατικών της λισινοπρίλης και της αμλοδιπίνης, καθώς και στενή παρακολούθηση

της νεφρικής λειτουργίας. Το Lisinorm ενδείκνυται μόνο για ασθενείς στους οποίους η βέλτιστη δόση συντήρησης της λισινοπρίλης και αμλοδιπίνης έχει τιτλοποιηθεί στα 10 mg και 5 mg, αντίστοιχα. Σε περίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει να διακόπτεται το Lisinorm και να αντικαθίσταται από θεραπεία με τα επιμέρους συστατικά με επαρκή ρύθμιση. Ενδέχεται επίσης να απαιτηθεί μείωση και/ή διακοπή της δόσης του διουρητικού.

Αγγειοοίδημα

Έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα προσώπου, άκρων, χειλιών, γλώσσας, επιγλωττίδας και/ή λάρυγγα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, συμπεριλαμβανομένης της λισινοπρίλης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, το Lisinorm θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να διατηρείται ο ασθενής υπό στενή ιατρική επίβλεψη έως ότου επέλθει πλήρη και παρατεταμένη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Σε περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο, τα χείλη και τα άκρα, συνήθως υποχωρεί αυτόματα. Παρόλα αυτά, τα αντιισταμινικά ενδέχεται να είναι χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το αγγειοοίδημα που συνοδεύεται από οίδημα λάρυγγα είναι δυνητικά θανατηφόρο. Εάν η οιδηματώδης διόγκωση περιλαμβάνει τη γλώσσα, την επιγλωττίδα ή το λάρυγγα, ή είναι πιθανό να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών, θα πρέπει να εφαρμοστεί αμέσως επείγουσα θεραπεία. Στα κατάλληλα μέτρα συμπεριλαμβάνεται η υποδόρια χορήγηση 0,3-0,5 mg αδρεναλίνης ή η βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση 0,1 mg αδρεναλίνης, ακολουθούμενη από γλυκοκορτικοειδή και αντιισταμινικά, με ταυτόχρονη παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών.

Οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγιοτενσίνης προκαλούν υψηλότερο ποσοστό αγγειοοιδήματος σε έγχρωμους ασθενείς παρά σε μη έγχρωμους ασθενείς.

Σπάνια, έχει αναφερθεί εντερικό οίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς MEA. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία και έμετο). Σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που συμπεριλάμβαναν την αξονική τομογραφία, το υπερηχογράφημα ή κατά τη χειρουργική επέμβαση και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή του αναστολέα MEA. Το εντερικό οίδημα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς MEA οι οποίοι παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Έχει αναφερθεί αναφυλακτική καταπληξία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνη πολυακρυλονιτριλίου (π.χ. AN 69) και ταυτόχρονα λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα MEA, επομένως, αυτός ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η χρήση διαφορετικού τύπου μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL)

Σπάνια, οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη παρουσιάζουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που είναι απειλητικές για τη ζωή. Αυτές οι αντιδράσεις αποτράπηκαν με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MEA πριν από κάθε αφαίρεση.

Απευαισθητοποίηση από δηλητήριο μέλισσας/σφήκας

Περιστασιακά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης με δηλητήριο υμενόπτερων (π.χ. σφήκα, μέλισσα) παρουσίασαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις μπορούν να αποτραπούν με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MEA.

Ηπατοτοξικότητα

Πολύ σπάνια, οι αναστολείς ΜΕΑ έχουν συσχετιστεί με ένα σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο ή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο νέκρωση και (μερικές φορές) θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν δισκία Lisonorm οι οποίοι εκδηλώνουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να διακόψουν το Lisonorm και να τεθούν σε κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Εφόσον δεν έχουν τεκμηριωθεί συστάσεις δόσεων, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει, συνεπώς, να χορηγείται με προσοχή, σταθμίζοντας μεμονωμένα τα αναμενόμενα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας.

Αιματολογική τοξικότητα

Πολύ σπάνια, έχει αναφερθεί ουδετεροπενία, ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοπενία και αναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες που δημιουργούν επιπλοκές, η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια. Η ουδετεροπενία και η ακοκκιοκυττάρωση είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του αναστολέα ΜΕΑ. Το Lisonorm θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο κολλαγόνου, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαΐναμide ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων που προκαλούν επιπλοκές, ιδιαίτερα εάν προϋπάρχει νεφρική δυσλειτουργία. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες σε λίγες περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν χρησιμοποιείται Lisonorm σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν σημεία λοίμωξης.

Βήχας

Συχνά, έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από αναστολέα ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/γενική αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η λισινοπρίλη ενδέχεται να αποκλείσει το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II που ακολουθεί την αντισταθμιστική απελευθέρωση της ρενίνης. Εάν εμφανιστεί υπόταση, πιθανώς ως συνέπεια αυτού του μηχανισμού, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Ηλικιωμένοι

Όταν η προχωρημένη ηλικία συσχετίζεται με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, εφαρμόζονται οι τροποποιήσεις των δόσεων Lisonorm για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπερκαλιαιμία

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στα επίπεδα καλίου ορού σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αφυδάτωση, μεταβολική οξέωση ή συγχρόνηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο ή οποιαδήποτε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυξήσεις στα επίπεδα καλίου ορού (π.χ. ηπαρίνη). Εάν απαιτείται συγχρόνηση των προαναφερθέντων ουσιών, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη λισινοπρίλη

Ουσίες που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου: Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, αμιλορίδη και τριαμερένη), τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν

κάλιο και άλλες ουσίες που είναι δυνατόν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη) μπορούν να οδηγήσουν σε υπερκαλιαιμία σε συνδυασμό με αναστολείς ΜΕΑ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και άλλες προϋπάρχουσες παθήσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν πρόκειται να συνταγογραφηθεί ένα φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου σε συνδυασμό με λισινοπρίλη, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου ορού. Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο της συγχωρήγησης και να εφαρμόζεται μόνο με **αυξημένη προσοχή και τακτική παρακολούθηση** τόσο των επιπέδων καλίου ορού όσο και της νεφρικής λειτουργίας.

Διουρητικά: Όταν προστίθεται ένα διουρητικό στη θεραπεία ενός ασθενούς που λαμβάνει Lisinopril, η αντιυπερτασική δράση είναι συνήθως αθροιστική (βλ. παράγραφο 4.4). Η λισινοπρίλη μετριάξει την καλιουρητηρική δράση των διουρητικών.

Άλλα αντιυπερτασικά: Η συγχωρήγηση αυτών των παραγόντων ενδέχεται να αυξήσει τις υποτασικές δράσεις του Lisinopril. Η συγχωρήγηση με τρινιτρική γλυκερόλη και άλλα νιτρικά ή άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, ενδέχεται να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά/αναισθητικά/ναρκωτικά: Η συγχωρήγηση με αναστολείς ΜΕΑ ενδέχεται να προκαλέσει περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Το *αλκοόλ* ενισχύει την υποτασική δράση.

Η αλοπουρινόλη, η προκαϊναμίδη, τα κυτταροστατικά ή οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (συστηματικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας σε συγχωρήγηση με αναστολείς ΜΕΑ.

Τα *αντιόξινα* μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των συγχωρηγούμενων αναστολέων ΜΕΑ.

Τα *συμπαθητικομιμητικά* ενδέχεται να μειώσουν τις αντιυπερτασικές δράσεις των αναστολέων ΜΕΑ. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ώστε να επιβεβαιώνεται ότι λαμβάνεται η επιθυμητή δράση.

Αντιδιαβητικά: Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η συγχωρήγηση αναστολέων ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων (ινσουλίνες, υπογλυκαιμικοί παράγοντες από του στόματος) ενδέχεται να προκαλέσουν αυξημένη δράση μείωσης της γλυκόζης αίματος με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε περισσότερο πιθανό να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η χρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ≥ 3 g/ημέρα, ενδέχεται να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα ΜΕΑ.

Τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς ΜΕΑ ασκούν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου ορού και ενδέχεται να προκαλέσουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπάνια, ενδέχεται να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία όπως οι ηλικιωμένοι ή οι αφυδατωμένοι ασθενείς.

Λίθιο: Η αποβολή του λιθίου ενδέχεται να μειωθεί κατά τη διάρκεια συγχωρήγησης αναστολέα ΜΕΑ και συνεπώς, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα λιθίου ορού.

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την αμλοδιπίνη

Αναστολείς κυτοχρώματος CYP3A4: Μια μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς κατέδειξε ότι η διλτιαζέμη αναστέλλει το μεταβολισμό της αμλοδιπίνης, πιθανώς μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4 (η συγκέντρωση στο πλάσμα παρουσιάζει αύξηση κατά 50% περίπου και αυξάνεται η δράση της αμλοδιπίνης). Η πιθανότητα ότι πιο ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος CYP3A4 (δηλ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα σε βαθμό μεγαλύτερο από τη διλτιαζέμη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Απαιτείται προσοχή σε συγχωρήγηση.

Επαγωγείς κυτοχρώματος CYP3A4: Η συγχορήγηση με αντιεπιληπτικούς παράγοντες (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, φωσφαϊνοτοΐνη, πριμιδόνη), ριφαμπικίνη, φυτικά σκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο/*Hypericum perforatum*) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Ενδείκνυται η κλινική παρακολούθηση, με πιθανή προσαρμογή της δόσης της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον επαγωγέα και μετά τη διακοπή της. Απαιτείται προσοχή σε συγχορήγηση.

Άλλα: Σε μονοθεραπεία, η αμλοδιπίνη συγχορηγήθηκε με ασφάλεια με θειαζιδικά διουρητικά, βήτα αποκλειστές, αναστολείς MEA, νιτρικά μακράς δράσης, υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιλντεναφίλη, αντιόξινα φάρμακα (γέλη υδροξειδίου αλουμινίου, υδροξείδιο μαγνησίου, σιμετικόνη), σιμετιδίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αντιβιοτικά και υπογλυκαιμικά φάρμακα από του στόματος.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση αναστολέων MEA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.

Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι οριστικά. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Μολονότι κάποιες διυδροπυριδινικές ουσίες διαπιστώθηκε πως ήταν τερατογόνες σε ζώα, τα δεδομένα στους αρουραίους και τα κουνέλια για την αμλοδιπίνη δεν παρέχουν στοιχεία τερατογόνου δράσης (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχει, ωστόσο, κλινική εμπειρία με τη χρήση της αμλοδιπίνης στην κύηση. Αναλόγως, η αμλοδιπίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δεν διατίθεται εμπειρία σχετικά με τη χρήση Lisinorm σε έγκυες γυναίκες από επαρκώς ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Συνεπώς, το Lisinorm αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Όταν διαγνωσθεί η κύηση, η θεραπεία με Lisinorm θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Σε ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να γίνει αλλαγή του Lisinorm σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες διαθέτουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση σε κύηση.

Γαλουχία

Το Lisinorm δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν, καθώς η λισινοπρίλη είναι δυνατόν να απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Lisinorm είναι δυνατόν να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου θεραπείας).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια μιας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης (n=195), η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα και τις δύο δραστικές ουσίες σε σχέση με ασθενείς σε μονοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συμβατές με αυτές που αναφέρθηκαν προηγουμένως για την αμλοδιπίνη και/ή τη λισινοπρίλη. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες, παροδικές και σπάνια δικαιολογούσαν διακοπή της θεραπείας με το Lisinorm. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το συνδυασμό ήταν η κεφαλαλγία (8%), ο βήχας (5%) και η ζάλη (3%).

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σε $\geq 1\%$ ασθενών είτε με συγχορήγηση αμλοδιπίνης και λισινοπρίλης είτε με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης και λισινοπρίλης (βλ. παρακάτω πίνακα):

Τάξη συστήματος οργάνων	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Lisonorm (n=64)	Αμλοδιπίνη (n=64)	Λισινοπρίλη (n=68)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	3%	1,5%	4,4%
	Κεφαλαλγία	8%	6%	8,8%
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	1,5%	4,6%	
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	Βήχας	5%	3%	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία		1,5%	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	1,5%		

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), όχι γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λισινοπρίλη και αμλοδιπίνη ανεξάρτητα:

Τάξη συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη λισινοπρίλη	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην αμλοδιπίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Καταστολή μυελού των οστών, ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία Αναιμία, λεμφαδενοπάθειες	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αυτοάνοσες διαταραχές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπογλυκαιμία	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Μεταβολή της διάθεσης, διαταραχές ύπνου	Αϋπνία, μεταβολή της διάθεσης
	Σπάνιες	Ψυχικές διαταραχές	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία
	Όχι συχνές	Τλιγγος, παραισθησία, διαταραχή γεύσης	Συγκοπή, τρόμος, διαστολή γεύσης,

Τάξη συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη λισινοπρίλη	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην αμλοδιπίνη
	Πολύ σπάνιες		υπαισθησία, παραισθησία Περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές		Διαταραχές της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές		Εμβοές ώτων
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.4), ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών	Αίσθημα παλμών Έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Ορθοστατική υπόταση Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.4), φαινόμενο Raynaud	Ερύθημα Υπόταση Αγγειίτιδα
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Βήχας Ρινίτιδα Βρογχόσπασμος, αλλεργική κυψελίτιδα/ηωσινοφιλική πνευμονία, ιγμορίτιδα	 Δύσπνοια, ρινίτιδα Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Διάρροια, έμετος Κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία Ξηροστομία Παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοοίδημα	Κοιλιακό άλγος, ναυτία Έμετος, δυσπεψία, αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, ξηροστομία Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος (βλ. παράγραφο 4.4)	Ηπατίτιδα, ίκτερος, χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα προσώπου, άκρων, χειλιών, γλώσσας, επιγλωττίδας και/ή λάρυγγα	Αλωπεκία, εξάνθημα, πορφύρα, αποχρωματισμός δέρματος, εφίδρωση,

Τάξη συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη λισινοπρίλη	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην αμλοδιπίνη
	Σπάνιες Πολύ σπάνιες	(βλ. παράγραφο 4.4), εξάνθημα, κνησμός Ψωρίαση, κνίδωση, αλωπεκία Τοξική επιδερμονεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα. Πέμφιγα, εφίδρωση. Έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που ενδέχεται να συμπεριλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετό, αγγειίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικά ANA, αυξημένη τιμή ΤΚΕ, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση, εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.	κνησμός Πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα, κνίδωση
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές		Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ουραιμία Ολιγουρία/ανουρία	 Διαταραχή διούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	Όχι συχνές Σπάνιες	Ανικανότητα Γυναικομαστία	Ανικανότητα, γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές Όχι συχνές	 Κόπωση, αδυναμία	Οίδημα, κόπωση Θωρακικό άλγος, άλγος, αδιαθεσία, αδυναμία
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση κρεατινίνης ορού, υπερκαλιαιμία, αύξηση ηπατικών ενζύμων	Αύξηση βάρους, μείωση βάρους

Τάξη συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη λισινοπρίλη	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην αμλοδιπίνη
	Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη Αύξηση χολερυθρίνης ορού, υπονατριαιμία	Αύξηση ηπατικών ενζύμων

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία, διαταραχές ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα. Συνιστάται συμπτωματική θεραπεία (τοποθέτηση του ασθενούς σε ύπτια θέση, παρακολούθηση – και, όποτε είναι απαραίτητο, υποστήριξη – της καρδιακής λειτουργίας, της αρτηριακής πίεσης και της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών). Σε περίπτωση σοβαρής υπέρτασης, τα κάτω άκρα θα πρέπει να ανυψώνονται και όταν η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών δεν αποσπά επαρκή ανταπόκριση, είναι δυνατόν να απαιτηθεί συμπληρωματική υποστηρικτική θεραπεία με χορήγηση περιφερικών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, εκτός εάν αντενδείκνυται. Εάν διατίθεται, ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με έγχυση αγγειοτενσίνης II. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου ενδέχεται να είναι ωφέλιμη στην αντιστροφή των δράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου. Εφόσον η αμλοδιπίνη απορροφάται βραδέως, η γαστρική πύση μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η λισινοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη συστηματική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Η αμλοδιπίνη, ωστόσο, δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες και, επομένως, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποφέρει όφελος (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αναστολείς MEA και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09BB03.

Το Lisonorm είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης που περιέχει τις δραστικές ουσίες λισινοπρίλη και αμλοδιπίνη.

Λισινοπρίλη

Η λισινοπρίλη είναι ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), με αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα και συνεπώς των επιπέδων της αλδοστερόνης και την αύξηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Μειώνει την περιφερική αγγειακή αντίσταση και τη συστηματική αρτηριακή πίεση. Αυτές οι μεταβολές ενδέχεται να συνοδεύονται από αύξηση της καρδιακής παροχής με αμετάβλητη καρδιακή συχνότητα, καθώς και αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής. Σε υπογλυκαιμικούς ασθενείς, η λισινοπρίλη συμβάλλει στην αποκατάσταση της μειωμένης λειτουργίας του ενδοθελίου.

Η αντιυπερτασική δράση της λισινοπρίλης επέρχεται συνήθως 1 ώρα μετά τη χορήγηση και κορυφώνεται μετά από 6 ώρες. Η διάρκεια δράσης της είναι 24 ώρες – εξαρτώμενη επίσης από τη δόση. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της λισινοπρίλης διατηρείται επίσης μακροπρόθεσμα. Η απότομη διακοπή της θεραπείας με λισινοπρίλη δεν σχετίζεται με κάποιο σημαντικό φαινόμενο αναπήδησης (rebound) (αύξηση της πίεσης του αίματος).

Μολονότι η κύρια δράση της ρυθμίζεται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η λισινοπρίλη είναι επίσης αποτελεσματική σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή δραστικότητα ρενίνης πλάσματος. Εκτός από την άμεση δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης, η λισινοπρίλη μετριάξει την αλβουμινουρία τροποποιώντας τις αιμοδυναμικές συνθήκες και την ιστική δομή στα νεφρικά σπειράματα. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε διαβητικούς ασθενείς, δεν επιβεβαιώθηκαν μεταβολές στο επίπεδο γλυκόζης αίματος και αύξηση στην επίπτωση υπογλυκαιμίας.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αποκλειστής διαύλων ασβεστίου του τύπου της διυδροπυριδίνης. Αναστέλλει την εισροή ασβεστίου στα μυοκαρδιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσα της αναστολής των βραδέων διαύλων ιόντων ασβεστίου των κυτταρικών μεμβρανών. Η αμλοδιπίνη μειώνει τον τόνο των λείων μυών στα αρτηρίδια και επομένως την περιφερική αγγειακή αντίσταση, μειώνοντας τη συστηματική αρτηριακή πίεση. Η αμλοδιπίνη ασκεί αντιστηθαγχική δράση μέσω διαστολής των περιφερικών αρτηριολίων, καθώς και μέσω μείωσης του καρδιακού μεταφορτίου, χωρίς να προκαλεί αντανάκλαστική ταχυκαρδία και, αναλόγως, μειώνεται η κατανάλωση ενέργειας και οι απαιτήσεις σε οξυγόνο του καρδιακού μυός. Η αμλοδιπίνη ενδέχεται να προκαλεί διαστολή των στεφανιαίων αγγείων (αρτηρίες και αρτηριόλια). Βελτιώνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο τόσο σε ανέπαφες όσο και σε ισχαιμικές περιοχές.

Η χορήγηση δόσης αμλοδιπίνης μία φορά την ημέρα μειώνει την αρτηριακή πίεση των υπερτασικών ασθενών σε ύπτια και όρθια θέση ολόκληρο το 24ωρο διάστημα. Λόγω της βραδείας έναρξης δράσης, δεν παρουσιάζεται οξεία υπόταση.

Η δραστηριότητα αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου, για παράδειγμα, προκαλεί άμεση αρτηριακή διαστολή συνοδευόμενη από κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Θα πρέπει να αναμένεται αντισταθμιστική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και επομένως, οι αντισταθμιστικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται από αναστολείς ΜΕΑ ενδέχεται να συμβάλλουν στην αποκατάσταση των φυσιολογικών ανταποκρίσεων στην αυξημένη πρόσληψη άλατος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Λισινοπρίλη

Μετά από χορήγηση από του στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται μετά από περίπου 6 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 29%. Η λισινοπρίλη δεν δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πλάσματος εκτός από το ΜΕΑ, δεν μεταβολίζεται στον οργανισμό και απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της λισινοπρίλης είναι 12,6 ώρες. Η κύρια αποβολή του κλάσματος που δεν είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες συνοδεύεται από αυτή της λισινοπρίλης που είναι δεσμευμένη με το ΜΕΑ σε βραδύτερο ρυθμό και αυτό μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη αντιυπερτασική δράση.

Η αποβολή της λισινοπρίλης παρατείνεται σε νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, είναι δυνατόν να απαιτηθεί μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η λισινοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από το πλάσμα με αιμοκάθαρση.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη απορροφάται βραδέως και σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά από χορήγηση από του στόματος. Η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα παρουσιάζεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης είναι 64 έως 80%, ο όγκος κατανομής της είναι περίπου 20 l/kg. Στη συστηματική κυκλοφορία ποσοστό ίσο με 95 έως 98% αμλοδιπίνης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ σε αδρανείς μεταβολίτες και 10% αμετάβλητη μητρική ουσία και 60% των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Η αποβολή από το πλάσμα είναι διφασική με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής αποβολής περίπου 30-50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 7 έως 8 ημέρες συνεχόμενης ημερήσιας χορήγησης δόσης. Η αμλοδιπίνη μετατρέπεται σε αδρανείς μεταβολίτες κυρίως στο ήπαρ και 10%

αμετάβλητης μητρικής ουσίας απεκκρίνεται στα ούρα. Η αμλοδιπίνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί από το πλάσμα με αιμοκάθαρση.

Ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων (t_{max}) της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να είναι χαμηλότερη με επακόλουθη αύξηση της AUC και του χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής στους ηλικιωμένους. Η αμλοδιπίνη, χρησιμοποιούμενη σε παρόμοιες δόσεις σε ηλικιωμένους ή νεότερους ασθενείς, είναι εξίσου καλά ανεκτή και επομένως, συνιστάται φυσιολογική δόση για μεγαλύτερους σε ηλικία ανθρώπους.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Συνδυασμός σταθερής δόσης

Δεν έχουν περιγραφεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δραστικών ουσιών του Lisinorm. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι (AUC, C_{max} , t_{max} , χρόνος ημίσειας ζωής) δεν ήταν διαφορετικές από αυτές που παρατηρούνται μετά τη μεμονωμένη χορήγηση των επιμέρους συστατικών.

Η γαστρεντερική απορρόφηση του Lisinorm δεν επηρεάζεται από την τροφή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λισινοπρίλη

Προκλινικά δεδομένα βάσει συμβατικών μελετών ασφάλειας, φαρμακολογίας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας και δυναμικού καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε σε θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις έως και 300 mg/kg (33 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο σε σύγκριση με το εμβαδόν επιφάνειας σώματος). Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις της λισινοπρίλης σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια, στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις 55 φορές, 33 φορές υψηλότερες και 0,15 φορές χαμηλότερες, αντίστοιχα, από τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο.

Αμλοδιπίνη

Προκλινικά δεδομένα βάσει συμβατικών μελετών ασφάλειας, φαρμακολογίας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας και δυναμικού καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους. Δεν διαπιστώθηκαν τερατογόνες ή άλλες τοξικές δράσεις για το έμβρυο/κύημα σε αρουραίους και κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε δόση αμλοδιπίνης έως και 10 mg/kg (8 φορές και 23 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 10 mg με βάση mg/m² στον άνθρωπο) κατά τη διάρκεια της κύησης. Η αμλοδιπίνη σε αυτό το επίπεδο δόσης παρέτεινε τόσο τη διάρκεια της κύησης όσο και τη διάρκεια του τοκετού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπος A)
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη από 25°C

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30 δισκία σε λευκά, αδιαφανή blister από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{αρ. τηλ.}>

<{φαξ}>

<{ηλεκτρονική διεύθυνση}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Αναδιπλωμένο χάρτινο κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lisonorm (βλ. παράρτημα Ι) 10/5 mg δισκία
[Βλ. παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
λισινοπρίλη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λισινοπρίλης (σε διένυδρη μορφή) και 5 mg αμλοδιπίνης (σε βεσυλική μορφή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από του στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

Λήξη

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη από 25 °C.
Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλ. παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{αρ. τηλ.}>

<{φαξ}>

<{ηλεκτρονική διεύθυνση}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lisonorm 10/5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lisonorm (βλ. παράρτημα Ι) 10/5 mg δισκία
[Βλ. παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
λισινοπρίλη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Λήξη]

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Παρτίδα]

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

Lisonorm και σχετικές ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 10 mg/5 mg δισκία
[Βλ. παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Λισινοπρίλη/αμλοδιπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Στο φυλλάδιο αυτό υπάρχουν οι εξής πληροφορίες:

1. Τι είναι το Lisonorm και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Lisonorm
3. Πώς να πάρετε το Lisonorm
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Lisonorm
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ LISONORM ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το δισκίο Lisonorm είναι ένα προϊόν συνδυασμού αμλοδιπίνης, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και λισινοπρίλης, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (AMEA). Το Lisonorm χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης (υψηλής αρτηριακής πίεσης). Ενδέχεται να μην έχετε κανένα σύμπτωμα από την πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, αλλά είναι δυνατόν να αυξηθεί ο κίνδυνος ορισμένων επιπλοκών (όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή) εάν δεν παίρνετε τακτικά το αντιυπερτασικό σας φάρμακο.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LISONORM

Μην πάρετε Lisonorm

Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Lisonorm,
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλους αναστολείς MEA (όπως η εναλαπρίλη, η καπτοπρίλη και η ραμιπρίλη) ή σε άλλους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (όπως η νιφεδιπίνη, η φελοδιπίνη ή η νιμοδιπίνη),
- σε περίπτωση που εμφανίσατε αγγειοοίδημα (συμπτώματα όπως φαγούρα, κνησμούς, εξάνθημα, συριγμό και οίδημα στα χέρια, το λαιμό, το στόμα ή τα βλέφαρα), τα οποία σχετίζονται ή δεν σχετίζονται με αναστολέα MEA,
- εάν η αρτηριακή σας πίεση είναι πολύ χαμηλή (σοβαρή υπόταση),
- σε περίπτωση που πάσχετε από στένωση αορτής (αορτική στένωση), μιας βαλβίδας της καρδιάς (στένωση μιτροειδούς), αύξηση του πάχους του καρδιακού μυός (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια) ή καρδιογενή καταπληξία (δεν παρέχεται αρκετό αίμα στους ιστούς σας),
- σε περίπτωση που πάσχετε από ασταθή στηθάγχη (εκτός από τη στηθάγχη Prinzmetal),
- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει καρδιακή προσβολή (έμφραγμα μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 28 ημερών,

- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι πιθανόν να είστε έγκυος,
- σε περίπτωση που θηλάζετε.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το LISONORM

Θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο εάν:

- έχετε καρδιακά προβλήματα
- έχετε νεφρικά προβλήματα
- έχετε ηπατικά προβλήματα
- υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση
- πρόκειται να λάβετε μια θεραπεία που ονομάζεται LDL αφαίρεση για απομάκρυνση της χοληστερόλης
- είστε μεγαλύτεροι από 65 ετών
- είστε σε δίαιτα χαμηλή σε αλάτι και χρησιμοποιείτε υποκατάστατα ή συμπληρώματα άλατος που περιέχουν κάλιο
- παρουσιάζετε διάρροια ή έμετο
- λαμβάνετε θεραπεία απενυαισθητοποίησης για τη μείωση της αλλεργίας σε τσίμπημα μέλισσας ή σφήκας
- παίρνετε οποιαδήποτε από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (όπως σπιρονολακτόνη, αμιλορίδη, τριαμετερένη, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της κατακράτησης υγρών) είναι δυνατόν επίσης να ληφθούν μαζί με Lisinorm υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν λαμβάνετε το Lisinorm μαζί με τα ακόλουθα φάρμακα:

- διουρητικά (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της κατακράτησης υγρών)
 - άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά)
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας, των μυϊκών πόνων, του πονοκεφάλου, της φλεγμονής, του πυρετού)
 - λίθιο, αντιψυχωσικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών
 - ινσουλίνη και αντιδιαβητικά από του στόματος
 - διεγερτικά του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθομιμητικά), όπως εφεδρίνη, φαινυλεφρίνη, ξυλομεταζολίνη και σαλβουταμόλη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία συμφόρησης, βήχα, κρυολογήματος και άσθματος
 - ανοσοκατασταλτικά, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μοσχεύματος
 - αλλοπουρινόλη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ουρικής αρθρίτιδας
 - ναρκωτικά, μορφίνη και σχετικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρού πόνου
 - αντικαρκινικά φάρμακα
 - αντιόξινα, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οξύτητας του στομάχου
 - αναισθητικά, που χρησιμοποιούνται σε χειρουργικές ή σε ορισμένες οδοντιατρικές επεμβάσεις
- Ενημερώστε το γιατρό ή τον οδοντογιατρό σας ότι παίρνετε Lisinorm προτού σας χορηγηθεί τοπικό ή γενικό αναισθητικό, δεδομένου του κινδύνου βραχυπρόθεσμης πτώσης της αρτηριακής πίεσης
- αντιεπιληπτικά (όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
 - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών (ριφαμπικίνη), HIV (ριτοναβίρη) ή μυκητιασικών λοιμώξεων (κετοконаζόλη)
 - φυτικά σκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)

Λήψη Lisinorm με τροφές και ποτά

Το Lisonorm μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται το αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση και θηλασμός

Το Lisonorm **δεν πρέπει** να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Lisonorm μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές με ασφάλεια.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LISONORM

Πάντοτε να παίρνετε το Lisonorm αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Lisonorm είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, συζητήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lisonorm από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή μεταβείτε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Η υπερδοσολογία είναι πιθανό να προκαλέσει πολύ χαμηλή πίεση, η οποία πρέπει να παρακολουθείται στενά και εάν εμφανιστούν χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως ζάλη και πονοκέφαλος, θα πρέπει να σας τοποθετήσουν σε οριζόντια θέση με το πρόσωπο προς τα πάνω. Ο γιατρός σας θα λάβει περαιτέρω μέτρα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lisonorm

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε ένα ξεχασμένο δισκίο, ώστε να αποφύγετε τον κίνδυνο υπερδοσολογίας. Πάρετε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Lisonorm μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

- πολύ συχνές: προσβάλλουν περισσότερους από 1 χρήστες στους 10
- συχνές: προσβάλλουν 1 έως 10 χρήστες στους 100
- μη συχνές: προσβάλλουν 1 έως 10 χρήστες στους 1000
- σπάνιες: προσβάλλουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες: προσβάλλουν λιγότερους από 1 χρήστες στους 10.000
- άγνωστη: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Οι συχνές παρενέργειες μιας κλινικής δοκιμής με δισκία Lisonorm ήταν: πονοκέφαλος, βήχας, ζάλη, αίσθημα παλμών (πιο γρήγορος ή άτακτος καρδιακός παλμός) και κνησμός.

Ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) με τη χρήση του Lisonorm. Πρέπει να διακόψετε τη λήψη του Lisonorm και να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα *αγγειοοιδήματος*:

- δυσκολία στην αναπνοή με ή χωρίς πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και/ή το λαιμό.
- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και/ή το λαιμό το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση.
- σοβαρή φαγούρα στο δέρμα (με επηρμένα εξογκώματα).

Πρόσθετες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί μεμονωμένα με την αμλοδιπίνη ή τη λισινοπρίλη (οι δύο δραστικές ουσίες) και ενδέχεται να εμφανιστούν επίσης με το Lisinorm είναι οι εξής:

Αμλοδιπίνη

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πονοκέφαλος, οίδημα (για παράδειγμα, πρήξιμο αστραγάλων), αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, αίσθημα αδιαθεσίας, ζάλη, κοιλιακός πόνος, αίσθημα παλμών (πιο γρήγορος ή άτακτος καρδιακός παλμός), ναυτία, ερύθημα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν αυτές οι επιδράσεις σας προκαλούν τυχόν προβλήματα ή εάν διαρκούν περισσότερο από μία εβδομάδα.

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εξάνθημα δέρματος, κνησμώδες δέρμα, δυσπεψία, δύσπνοια, μυϊκές κράμπες, μεταβολή των συνηθειών του εντέρου, μυϊκός πόνος ή πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στη ράχη, θωρακικός πόνος, μεταβολές στη διάθεση, τρόμος, οπτικές διαταραχές, εμβοές ώτων, υπόταση, δυσκολία στην αναπνοή, διαστολή της γεύσης, ρινική καταρροή, αυξημένη ανάγκη για ούρηση, ξηροστομία, δίψα, απώλεια αίσθησης πόνου, αυξημένη εφίδρωση, λιποθυμία, αδυναμία, διόγκωση μαστών στους άνδρες, ανικανότητα, αύξηση βάρους, μείωση βάρους.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αλλεργικές αντιδράσεις, παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος), αύξηση της γλυκόζης αίματος, καρδιακή προσβολή (έμφραγμα μυοκαρδίου), άτακτος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία), βήχας, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, πρήξιμο ή πόνος των ούλων, ερυθρές κηλίδες δέρματος.

Λισινοπρίλη

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πονοκέφαλος, ζάλη ή τάση λιποθυμίας ειδικά όταν σηκώνεστε γρήγορα σε όρθια θέση, διάρροια, βήχας, έμετος, μείωση του όγκου των ούρων.

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αλλαγές διάθεσης, αγγειοοίδημα (αντίδραση υπερευαισθησίας με ξαφνικό πρήξιμο των χειλιών, προσώπου και αυχένα, και περιστασιακά των ποδιών και των χεριών, υψηλότερο ποσοστό αγγειοοιδήματος σε έγχρωμους ασθενείς σε σχέση με τους μη έγχρωμους ασθενείς), αλλαγή χρώματος (ανοιχτό μπλε ακολουθούμενο από ερυθρό χρώμα) και/ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάκτυλα ποδιών ή χεριών (φαινόμενο Raynaud), αλλαγές στη γεύση των πραγμάτων, κόπωση, αίσθημα υπνηλίας ή δυσκολίας στο να κοιμηθείτε, παράξενα όνειρα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, ρινική καταρροή, ναυτία, πόνος στο στομάχι ή δυσπεψία, εξάνθημα δέρματος, κνησμός, ανικανότητα, κόπωση, μυϊκή αδυναμία).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύγχυση, οξεία νεφρικά προβλήματα, ξηροστομία, απώλεια μαλλιών, ψωρίαση, διόγκωση των μαστών στους άνδρες.

Επιδείνωση της εικόνας του αίματος: μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυττάρωση). Αυτό είναι δυνατό να προκαλέσει παρατεταμένη αιμορραγία, κόπωση, αδυναμία, νόσο των λεμφαδένων, αυτοάνοση νόσο (στην οποία το σώμα επιτίθεται στον εαυτό του). Οι λοιμώξεις είναι πιο πιθανές.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μείωση της γλυκόζης αίματος (υπογλυκαιμία), πόνος στους παραρρίνιους κόλπους, συριγμός, φλεγμονή των πνευμόνων, κίτρινο δέρμα και/ή μάτια (ίκτερος), φλεγμονή του ήπατος ή του παγκρέατος, σοβαρές δερματικές διαταραχές (συμπτώματα στα οποία συμπεριλαμβάνονται η ερυθρότητα, η δημιουργία φυσαλίδων και η απολέπιση), εφίδρωση.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ LISONORM

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη από 25°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε δισκία Lisonorm αφότου παρέλθει η ημερομηνία λήξης η οποία αναγράφεται στα blister και το χάρτινο κουτί μετά την ένδειξη «Λήξη» Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το LISONORM

- Οι δραστικές ουσίες είναι η λισινοπρίλη και η αμλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λισινοπρίλης (σε διένυδρη μορφή) και 5 mg αμλοδιπίνης (σε βεσυλική μορφή).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπος Α) και στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του LISONORM και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία είναι λευκά ή υπόλευκα, στρογγυλά, επίπεδα, με λοξομημένο άκρο, γραμμή εντομής στη μία πλευρά και με χαραγμένη την ένδειξη «Α+L» στην αντίθετη πλευρά. Διάμετρος: περίπου 8 mm. Η γραμμή εντομής προορίζεται μόνο για τη διευκόλυνση της θραύσης για ευκολία κατάποσης και όχι για τη διαίρεση σε ίσες δόσεις.

Οι συσκευασίες περιέχουν 30 δισκία σε λευκά, αδιαφανή blister από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παρασκευαστής

[Βλ. παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

{Ονομασία του Κράτους-Μέλους} {Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος}

[Βλ. παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]