

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, PAREIŠKĖJŲ/
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Paraiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Bulgarija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija		Dironorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Čekijos Respublika		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Estija		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. Vengrija Hungary	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Vengrija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija		Lisonorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Latvija		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Lietuva		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Lenkija		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
Rumunija		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną

¹ Pavadinimo tvirtinimo laukiama

Slovakijos Respublika		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Vengrija	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletės	Vartoti per burną
--------------------------	--	--	----------	------------	----------	-------------------

II PRIEDAS

EMEA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR SPRENDIMO PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

LISONORM IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ PREPARATŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDRA SANTRAUKA (ŽR. I PRIEDĄ)

Lisonorm yra naujas fiksuotos dozės junginys, kurio sudėtyje yra 10 mg lisinoprilio (ACE inhibitoriaus) ir 5 mg amlodipino (kalcio antagonistų), skiriamas pacientams, kurių kraujospūdis tinkamai reguliuojamas tuo pat metu skiriant vienodas lisinoprilio ir amlodipino dozes. Pareiškėjas Gideon Richter siekė gauti rinkodaros teisę keliose valstybėse narėse (CZ, EE, LT, LV, LP, RO ir SK) taikant savitarpio pripažinimo procedūrą, kurios metu Vengrija veikia kaip referencinė valstybė narė. 29 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra pradėta CZ ir LV pareiškus susirūpinimą dėl galimo didelio pavojaus visuomenės sveikatai, susijusio su nepakankamais biologinio lygiavertiškumo įrodymais, nes iš pradžių pateiktame biologinio lygiavertiškumo tyrime kaip orientacinių gydymo būdus pareiškėjas naudojo ne pradinis produktus (Aulin Gel), o vienos medžiagos nepatentuosius vaistus.

Pagal teisės aktais nustatytus reikalavimus (CHMP/EWP/191583/2005), naujų fiksuotos dozės iš kelių medžiagų sudarytų preparatų, kurie, kaip teigiama, pasižymi pakaitinėmis savybėmis, atveju reikalingas oficialus biologinio lygiavertiškumo įrodymas, duomenys, kad preparatas buvo plačiai naudojamas terapijoje, ir tinkamai nustatytas jo naudos ir rizikos santykis. Lisonorm preparato (naujas lisinoprilio 10 mg ir amlodipino 5 mg junginys) teigiamas naudos ir rizikos santykis nebuvo nustatytas, atsižvelgiant į tai, kad pateikto pirminio biologinio lygiavertiškumo tyrimo kontrolė buvo netinkama ir kad pirminiai naujojo biologinio lygiavertiškumo tyrimo (Nr. 67289) rezultatai neleido išsamiai įvertinti naudos bei rizikos santykio.

Todėl pareiškėjas pripažino tyrimo trūkumus dėl vaisto parinkimo pirminiame pagrindiniame BE atliktame tyrime bei atliko tyrimą (Protokolo Nr. 67289), kad ištirtų preparato LISONORM FORTE (nekintančio 10 mg amlodipino ir 20 mg lisinoprilio junginio), kartu skiriamų 10 mg NORVASC (kuriame yra 10 mg amlodipino) ir 20 mg PRINIVIL (kuriame yra 20 mg lisinoprilio), bei LISONORM (nekintančio 5 mg amlodipino ir 10 mg lisinoprilio junginio) biologinį lygiavertiškumą nevalgant.

Farmakokinetinės amlodipino ir lisinoprilio savybės buvo apskaičiuotos naudojant Bioequiv 3.5 programinę įrangą taikant universalų metodą. Pareiškėjas pateikė šiuos amlodipino ir lisinoprilio farmakokinetinius duomenis kartu su pusiau logaritminiais plazmos, laiko ir koncentracijos kreivių santykių vidurkiais. Taip pat buvo pateikti amlodipino ir lisinoprilio C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ geometrinio vidurkio koeficientai, kai pasikliautini intervalai – 90 %, ir atitinkami asmeniniai klirensai.

CHMP manymu, pareiškėjas tinkamai reagavo pateikdamas papildomo tyrimo BES Nr. 67289 rezultatus, ir oficialiai įrodė biologinį lygiavertiškumą. Bendras tyrimo planas buvo tinkamai iš anksto apibūdintas ir laikomas priimtiniu. Tiriamieji buvo pasirinkti pagal atitinkamus įtraukimo kriterijus, o režimas buvo standartizuotas, pašalinant veiksnius, įtakančius farmakokinetines sąveikas. Bandinių ėmimo intervalas ir pasiūalinimo iš organizmo laikotarpis buvo įvertinti kaip pakankamai ilgi, o statistinis įvertinimas taip pat buvo tinkamas. Buvo patvirtinti abiejų junginių analizės LC-MS ir MS metodai, o mėginių stabilumas buvo dokumentuojamas per visą jų saugojimo laikotarpį.

Remiantis pateiktais duomenimis, galima būtų daryti išvadą, kad nustatytas 10 mg amlodipino ir 20 mg lisinoprilio biologinis lygiavertiškumas po vienkartinės geriamos LISINORM FORTE dozės, kartu skiriant 10 mg NORVASC ir 20 mg PRINIVIL, arba vartojant LISONORM (nekintantį 5 mg amlodipino ir 10 mg lisinoprilio junginį). 90 % pasikliautini intervalai apskaičiuoti $AUC(0-t)$, $AUC(0-inf)$ and C_{max} buvo 0,8-1,25 abiejų sudedamųjų dalių (lisinoprilio ir amlodipino) atveju.

Dėl saugumo buvo pašalinti 3 tiriamieji. Iš 48 tiriamųjų, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę, 35 tiriamieji pranešė apie 96 nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusius pavartojus preparato. Kaip ir tikėtasi, vartojant tokį vaistinį preparatą, dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys buvo galvos skausmas. Be to, 16,7 % tiriamųjų (n=8) atveju, nustatytas dažnai pasikartojantis QT intervalo pailgėjimas. Stebimas QT intervalo pailgėjimas buvo panašus taikant visas 3 skirtingas gydymo galimybes ir nepastebėta jokių statistiškai svarbių skirtumų tarp QTc verčių prieš išgeriant preparato dozę ir po to. Apskritai, nebuvo nustatyta jokių trijų tirtų gydymo būdų skirtumų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su amlodipino ir lisinoprilio vartojimu, atžvilgiu, o tyrimo rezultatai neparodė jokių papildomų saugumo problemų.

PRIEŽASTYS

Kadangi

- pareiškėjas pateikė biologinio lygiavertiškumo tyrimo Nr. 67289 rezultatus, kurie parodo, jog bandomasis preparatas sukelia panašius į lyginamųjų vaistų (vienos medžiagos vaistų) farmakokinetinius reiškinius, kai amlodipinas ir lisinoprilis yra fiksuotos dozės junginyje,

- biologinis lygiavertiškumas su vienos medžiagos vaistais buvo tinkamai įrodytas,

- nepageidaujamų reiškinių požiūriu, bandomojo vaisto saugumas nesiskiria nuo tų, kurie nustatomi vartojant amlodipiną ir lisinoprilį palyginti su bet kuriuo orientaciniu gydymo būdu,

CHMP rekomenduoja suteikti rinkodaros teisę (-es), kurios (-ių) preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikiami Lisonorm ir susijusių pavadinimų preparatams skirtame III priede. (žr. I priedą)

III PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lisonorm ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/5 mg tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 10 mg lizinoprilio (dihidrato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos ar beveik baltos, apvalios, plokščios, suapvalintais kraštais, su laužimo vagele vienoje pusėje ir įspaudu „A+L“ kitoje pusėje, diametras: apie 8 mm

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Sudėtiniu vaistiniu preparatu keičiamas gydymas pacientams, kurių kraujospūdis tinkamai kontroliuojamas kartu vartojamų atskirų lizinoprilio ir amlodipino vaistinių preparatų dozėmis, kurios atitinka Dironorm sudėtį.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Įprastinė paros dozė yra viena tabletė. Didžiausia paros dozė yra viena tabletė. Kadangi maistas neturi įtakos vaisto absorbcijai, Dironorm galima vartoti prieš valgį, valgant ar pavalgį.

Pacientai, kurių inkstų funkcija nepakankama

Pacientams, kurių inkstų funkcija nepakankama, optimali pradinė ir palaikomoji dozė nustatomos individualiai, skiriant lizinoprilio ir amlodipino preparatų derinį. Dironorm skiriama tik tiems pacientams, kuriems nustatoma optimali 10 mg lizinoprilio ir 5 mg amlodipino palaikomoji dozė. Gydymo Dironorm metu reikia nuolat tikrinti inkstų funkciją, nustatinėti kalio ir natrio koncentraciją kraujo serume. Pablogėjus inkstų funkcijai, gydymą Dironorm būtina nutraukti ir toliau skirti šių vaistų derinį atskirai nustačius kiekvieno iš jų dozę.

Pacientai, kurių kepenų funkcija nepakankama

Pacientams, kurių kepenų funkcija nepakankama, gali sulėtėti amlodipino šalinimas iš organizmo. Nėra tikslių dozavimo rekomendacijų tokiems atvejais, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija nepakankama, šis preparatas turi būti skiriamas atsargiai.

Vaikai ir paaugliai

Dironorm nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Senyvi pacientai (> 65 metų)

Klinikinių tyrimų metu lizinoprilio ar amlodipino veiksmingumo bei saugumo pokyčių, susijusių su amžiumi, nenustatyta. Senyviems pacientams optimali palaikomoji dozė turi būti nustatoma individualiai, skiriant lizinoprilio ir amlodipino preparatų derinį. Dironorm skiriama tik tiems pacientams, kuriems nustatoma optimali palaikomoji 10 mg lizinoprilio ir 5 mg amlodipino dozė (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas lizinopriliui ar bet kuriam kitam angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriui.
- Padidėjęs jautrumas amlodipinui ar bet kuriems kitiems dihidropiridino dariniams.
- Padidėjęs jautrumas bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Sunki hipotenzija.
- Buvusi angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu gydymu AKF inhibitoriais.
- Paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių).
- Hemodinamiškai reikšminga kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (aortos stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija), mitralinio vožtuvo stenozė ar kardiogeninis šokas.
- Širdies nepakankamumas po ūmaus miokardo infarkto (pirmąsias 28 paras).
- Nestabili krūtinės angina (išskyrus Prinzmetalio anginą).
- Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Simptominė hipotenzija

Pacientams, kuriems yra sumažėjęs kraujo tūris ir (arba) natrio kiekis dėl gydymo diuretikais ar dėl kitos priežasties netekus skysčių (ryški diaforezė, užsitęsęs vėmimas ir (arba) viduriavimas) gali ryškiai sumažėti kraujospūdis ir atsirasti simptominė hipotenzija (žr. 4.2 skyrių). Jei atsiranda hipotenzija, pacientas turi būti paguldomas ant nugaros ir, jei reikia, turi būti pradama skysčių terapija i.v. (fiziologinio tirpalo infuzija į veną). Prieš skiriant Dironorm gydymą turi būti koreguojamas natrio ir (arba) skysčių sumažėjimas. Paskyrus pradinę dozę, turi būti atidžiai stebimas antihipertenzinio poveikio stiprumas.

Aortos stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija ir mitralinio vožtuvo stenozė

Kaip ir visų kitų vazodilatorių, Lisonorm turi būti skiriamas atsargiai pacientams, kuriems yra kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija ir mitralinio vožtuvo stenozė.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nebuvo akivaizdžios inkstų kraujagyslių ligos, atsirado nežymus ir praeinantis šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino kiekio serume padidėjimas, ypač tais atvejais, kai angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius buvo vartojamas kartu su diuretiku. Tokie pokyčiai labiau tikėtini pacientams, kurių inkstų funkcija jau yra nepakankama. Kai kuriems pacientams, kuriems yra abipusė inkstų arterijos stenozė arba vienintelio inksto arterijos susiaurėjimas, gydymas AKFI sukelia šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino kiekio serume padidėjimą, kuris paprastai išnyksta nutraukus gydymą. Tokie pokyčiai labiau tikėtini pacientams, kurių inkstų funkcija jau yra nepakankama. Pacientams, kurių inkstų funkcija nepakankama, optimali palaikomoji dozė nustatoma individualiai, skiriant lizinoprilio ir amlodipino preparatų derinį ir nuolat tikrinant inkstų funkciją. Lisonorm skiriama tik tiems pacientams, kuriems nustatoma optimali 10 mg lizinoprilio ir 5 mg amlodipino palaikomoji dozė.

Pablogėjus inkstų funkcijai, gydymą Lisonorm būtina nutraukti ir toliau skirti šių vaistų derinį atskirai nustačius kiekvieno iš jų dozę. Gali tekti mažinti diuretikų dozę arba visai nutraukti pastarojo vartojimą.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie veido, galūnių, lūpų, liežuvio, liežuvėlio ir (arba) gerklų angioneurozinę edemą pacientams, gydytiems su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, įskaitant lizinoprilį. Tokiais atvejais gydymas Lisonorm turi būti nedelsiant nutraukiamas ir pacientas atidžiai stebimas medicinos personalo tol, kol šie simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks.

Tais atvejais, kai tinimas apsiriboja veidu, lūpomis ir galūnėmis, jis pranyksta savaime, tačiau antihistamininiai vaistiniai preparatai gali būti naudingi pašalinant simptomus.

Angioneurozinė edema esanti kartu su gerklų edema gali būti letali. Jei edeminis patinimas apima liežuvį, tikrąjį balso aparatą ir gerklas, arba jei yra galimybė, kad įvyks kvėpavimo takų obstrukcija, nedelsiant turi būti pradėta skubi pagalba. Skubios pagalbos priemonės yra 0,3-0,5 mg adrenalino po oda arba 0,1 mg adrenalino lėta injekcija į veną, po to skirti gliukokortikoidų ir antihistamininių preparatų bei kartu stebėti gyvybines funkcijas.

Angioneurozinė edema dažniau pasitaiko juodaodžiams nei ne juodaodžiams pacientams.

Gauta pranešimų, kad retais atvejais AKFI gydomiems pacientams atsirado žarnyno angioneurozinė edema. Šiems pacientams skaudėjo pilvą (kai kuriems atsirado pykinimas bei vėmimas); kai kuriems šių pacientų nebuvo ankstesnės veido angioneurozinės edemos ir C1 esterazės koncentracija buvo normali. Angioneurozinė edema buvo diagnozuota atlikus kompiuterinę tomografiją ar ištyrus ultragarsu arba operacijos metu; simptomai išnyko nutraukus AKFI vartojimą. Jei AKFI gydomiems pacientams pasireiškia pilvo skausmas, atliekant diferencinę diagnostiką, būtina turėti omenyje ir žarnyno angioneurozinę edemą.

Anafilaktoidinės reakcijos hemodializuojamiems pacientams

Gauta pranešimų, jog pacientams, kuriems atliekama dializė su poliakrilonitriline (pvz., AN 69) membrana ir kartu gydytiems AKF inhibitoriais, pasitaikė anafilaksinio šoko atvejų, dėl to šios kombinacijos reikia vengti. Šiems pacientams rekomenduojama naudoti kito tipo dializės membranas arba kitos grupės antihipertenzinius preparatus.

Anafilaktoidinės reakcijos mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu

AKFI gydomiems pacientams atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę dekstrano sulfatu, retkarčiais pasitaikė gyvybei pavojingų anafilaktoidinių reakcijų. Šių reakcijų išvengta, prieš kiekvieną aferezę laikinai nutraukus AKFI vartojimą.

Desensibilizavimas bičių/vapsvų nuodais

Pacientams, vartojantiems AKF inhibitorius desensibilizavimo su *Hymenoptera* (pvz. bičių, vapsvų) nuodais, retkarčiais pasireiškė anafilaktoidinės reakcijos. Šių gyvybei pavojingų reakcijų gali būti išvengiama laikinai nutraukiant gydymą AKF inhibitoriais.

Toksinis poveikis kepenims

Labai retai AKFI vartojimas buvo susijęs su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ar hepatitu, vėliau išsivysto staigi nekrozė, o kartais net mirtis. Šio sindromo mechanizmas neaiškus. Jeigu vartojant Lisonorm, atsiranda gelta ar ryškus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, būtina nutraukti preparato vartojimą ir pacientą tinkamai ištirti.

Kepenų nepakankamumas

Amlodipino pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Kadangi dozavimo rekomendacijų nebuvo nustatyta, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija nepakankama, šis preparatas turi būti skiriamas atsargiai, individualiai įvertinant laukiamą naudą ir galimą gydymo riziką.

Toksinis poveikis kraujui

Labai retai pacientams, gydomiems AKFI, atsirado neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija normali ar kuriems nėra kitų komplikuojančių veiksnių, neutropenija būna retai. Nutraukus gydymą AKFI, neutropenija ir agranulocitozė išnyksta. Lisonorm būtina ypač atsargiai skirti pacientams, sergantiems kolagenine kraujagyslių liga, gydomiems imunosupresantais, alopurinoliu ar prokainamidu, arba kuriems yra keli šie komplikuojančys veiksniai,

ypač jei inkstų funkcija jau yra pažeista. Kai kuriems tokiems pacientams atsiranda sunkios infekcijos, kurių intensyvus gydymas antibiotikais kartais būna neveiksmingas. Jei Lisonorm skiriamas tokiems pacientams, patariama periodiškai tirti leukocitų skaičių ir pacientams reikia pasakyti, jog jie praneštų apie pastebėtus bet kokius infekcijos požymius.

Kosulys

Gauta pranešimų, jog vartojant AKFI, atsiranda kosulys. Būdinga tai, kad kosulys yra sausas, pastovus ir pranyksta, nutraukus gydymą. Atliekant diferencinę kosulio diagnostiką, būtina turėti omenyje ir AKFI sukeltą kosulį.

Operacija/bendroji anestezija

Pacientams didelės apimties operacijos arba anestezijos metu vartojamais preparatais, sukeliančiais hipotenziją, dėl kompensacinio renino išsiskyrimo lizinoprilis gali blokuoti angiotenzino II susidarymą. Jei hipotenzija atsiranda kaip šio mechanizmo pasekmė, ją galima koreguoti cirkuliuojančio kraujo tūrio papildymu skysčiais.

Senyvo amžiaus pacientai

Senyvus pacientus, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, gydyti Lisonorm būtina atsižvelgiant į paciento inkstų pažeidimą (žr. 4.2 skyrių).

Hyperkalemija

Kai kuriems AKFI gydytiems pacientams padidėjo kalio koncentracija serume. Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista, sergantiesiems cukriniu diabetu, ir tiems, kuriems yra ūminė širdies dekomensacija, dehidratacija, metabolinė acidozė, ar kartu vartojantiems kalį sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar kalio turinčių druskų pakaitalų arba preparatų, didinančių kalio kiekį serume (pvz., heparino), gresia hiperkalemijos pavojus. Jei aukščiau minėtų preparatų vartoti būtina, rekomenduojama reguliariai tirti kalio koncentraciją serume (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika, susijusi su lizinopriiliu

Medžiagos, sulaikančios kalį: Vartojant AKFI kartu su kalį sulaikančiais diuretikais (pvz., spironolaktonu, amiloridu ir triamterenu), kalio papildais arba kalio turinčiais druskos pakaitalais ar kitais preparatais, galinčiais didinti kalio koncentraciją (pvz., heparinu), gali atsirasti hiperkalemija, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija nepakankama arba kuriems yra kitokia komplikuojanti būklė. Dėl to šių vaistų skyrimas kartu gydytojo turi būti gerai apsvarstytas, o paskyrus reikia reguliariai tirti kalio kiekį serume ir inkstų funkciją.

Diuretikai: Kai Lisonorm gydomas pacientas papildomai vartoja diuretikų, atihipertenzinis poveikis stiprėja (žr. 4.4 skyrių). Lizinoprilis sumažina diuretikų kaliuterinį poveikį.

Kiti antihipertenziniai preparatai, vartojami kartu, gali stiprinti hipotenzinį Lisonorm poveikį. Kartu vartojant nitroglicerino ar kitų vazodilatatorių, kraujospūdis gali dar labiau mažėti.

Tricikliai antidepresantai/antipsichoziniai preparatai/anestetikai/narkotiniai preparatai:

Vartojant šių vaistų kartu su AKFI, kraujospūdis gali dar labiau mažėti (žr. 4.4 skyrių).

Alkoholis stiprina antihipertenzinį poveikį.

Alopurinolis, prokainamidas, citostatikai ar imunosupresantai (sisteminio poveikio kortikosteroidai), vartojami kartu su AKFI, gali didinti leukopenijos riziką.

Antacidiniai preparatai mažina AKFI biologinį prieinamumą.

Simpatikomimetikai gali mažinti AKFI antihipertenzinį poveikį; pacientus būtina atidžiai stebėti, ar pasiektas norimas gydomasis poveikis.

Antidiabetiniai preparatai. Epidemiologinių tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad AKFI ir antidiabetinių preparatų (insulinų, geriamųjų antidiabetinių preparatų) kartu skiriant, gali stiprėti gliukozės kiekį mažinantis poveikis, sąlygojantis hipoglikemijos pavojų. Toks poveikis dažnesnis pirmosiomis gydymo savaitėmis ir pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Ilgalais NVNU vartojimas, įskaitant acetilsalicilo rūgštį ≥ 3 g per parą, gali mažinti antihipertenzinį AKFI poveikį. Ir AKFI, ir NVNU didina kalio kiekį serume ir gali pažeisti inkstų funkciją. Šis poveikis paprastai yra grįžtamojo pobūdžio. Retkarčiais gali atsirasti ūminis inkstų nepakankamumas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija jau susilpnėjusi (pvz., senyvi ar dehidratuoti pacientai).

Ličio preparatai. Vartojant kartu su AKFI, gali sumažėti ličio eliminacija ir dėl to turi būti stebimas ličio kiekis serume.

Saveika, susijusi su amlodipinu

CYP3A4 inhibitoriai. Tyrimais nustatyta, kad senyvų žmonių organizme diltiazemas slopina amlodipino metabolizmą, greičiausiai veikiant CYP3A4 (amlodipino plazmos koncentracija padidėja apie 50 proc. ir jo poveikis stiprėja). Negalima atmesti galimybių, jog stipresni CYP3A4 inhibitoriai (pvz., ketokonazolas, itraconazolas, ritonaviras) gali dar labiau didinti amlodipino plazmos koncentraciją. Šių vaistinių preparatų kartu vartojama atsargiai.

CYP3A4 induktoriai. Skiriant kartu su prieštraukuliniais preparatais, (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, fosfenitoinu, primidonu), taip pat rifampicinu, paprastosios jonažolės preparatais), gali mažėti amlodipino koncentracija plazmoje. Būtina klinikinė stebėsena, gali tekti koreguoti dozę gydymo metu vartojant induktorių ir po jo nutraukimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartojama atsargiai.

Kiti preparatai. Amlodipiną vartojant monoterapijai, saugu skirti tiazidinių diuretikų, beta adrenoblokatorių, AKFI, ilgo veikimo nitratų, poliežuvinį nitroglicerino preparatų, digoksino, varfarino, atorvastatino, sildenafilio, antacidinių preparatų (aluminio hidroksido gelio, magnio hidroksido, simetikono), cimetidino, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, antibiotikų ir geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių preparatų.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

AKFI nerekomenduojama vartoti pirmojo nėštumo trimestro metu, draudžiama jų vartoti antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu.

Epidemiologiniai duomenys apie teratogeninį AKFI, vartojamų pirmąjį nėštumo trimestrą, poveikį nėra galutiniai, tačiau negalima atmesti nežymiai padidėjusio pavojaus. AKFI inhibitoriai, skiriami nėščioms moterims antro ir trečio trimestro metu gali sukelti vaisiaus vystymosi sutrikimus (nepakankama inkstų funkcija, oligohidramnionas, sulėtėjusi kaukolės osifikacija) ir toksinį poveikį vaisiui (inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija).

Nors nustatyta, kad kai kurie dihidropiridiniai pasižymėjo teratogeniniu poveikiu gyvūnams, tačiau atliekant tyrimus su amlodipinu, skiriant jį žiurkėms ir triušiams, šie rezultatai nepasitvirtino (žr. 5.3 skyrių). Kadangi neturima amlodipino vartojimo nėštumo metu klinikinės patirties, todėl šio preparato nėštumo metu vartoti draudžiama.

Tinkamų kontroliuojamų klinikinių tyrimų Lisonorm vartojant nėščioms moterims patirties neturima. Dėl to Lisonorm draudžiama nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Jei nustatomas nėštumas, būtina nedelsiant nutraukti gydymą Lisonorm. Pastoti planuojančioms pacientėms gydymas turi būti pakeistas kitais antihipertenziniais vaistais, kurių saugumas nėštumo metu yra patvirtintas.

Žindymo laikotarpis

Lisonorm nerekomenduojamas žindančioms motinoms, nes lizinoprilis gali būti išskiriamas su motinos pienu (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar amlodipino patenka į motinos pieną.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lisonorm gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (ypatingai gydymo pradžioje).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų reakcijų dažnis nebuvo didesnis pacientams, gaunantiems dvi veikliąsias medžiagas kartu, nei pacientams, gydomiems monoterapija. Nepageidaujami poveikiai buvo tokie patys kaip ir anksčiau nustatyta vartojant amlodipiną ir (arba) lizinoprilį. Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo lengvos, laikinos ir retai sąlygojančios gydymo Lisonorm nutraukimą. Dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo galvos skausmas (8%), kosulys (5%) ir galvos svaigimas (3%).

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis nepageidaujami poveikiai, vartojant amlodipiną ir lizinoprilį kartu ar amlodipino arba lizinoprilio monoterapijos metu pasireiškė $\geq 1\%$ pacientų (žr. lentelę žemiau).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis (MedDRA 9.0)	Lisonorm (n=64)	amlodipinas (n=64)	lizinoprilis (n=68)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas	3%	1,5%	4,4%
	Galvos skausmas	8%	6%	8,8%
Širdies sutrikimai	Širdies plakimo pojūtis	1,5%	4,6%	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	5%	3%	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas		1,5%	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	1,5%		

Nepageidaujamo poveikio dažnio apibūdinimai:

Labai dažni ($\geq 1/10$), Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $<1/100$), Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $<1/1\,000$), Labai reti ($<1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Gydymo atskirai amlodipinu ir lizinopriliumu metu pasireiškė tokie nepageidaujami poveikiai:

Organų sistemų klasė	Dažnis	Lizinoprilio sukeltas nepageidaujamas poveikis	Amlodipino sukeltas nepageidaujamas poveikis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai reti	Kaulų čiulpų slopinimas, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, limfadenopatija	trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai reti	Autoimuninė liga	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai reti	Hipoglikemija	Hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nuotaikos pokyčiai, miego sutrikimai	Nemiga, nuotaikos pokyčiai

Organų sistemų klasė	Dažnis	Lizinoprilio sukeltas nepageidaujamas poveikis	Amlodipino sukeltas nepageidaujamas poveikis
	Reti	Psichikos sutrikimas	
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Svaigulys, galvos skausmas	Svaigulys, galvos skausmas, mieguistumas
	Nedažni	Parestezijos, skonio jutimo sutrikimas, galvos sukimasis	Tremoras, skonio jutimo pokyčiai, sinkopė, hipostezija, parestezija
	Labai reti		Periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Nedažni		Regos sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni		Spengimas
Širdies sutrikimai	Dažni		Palpitacijos
	Nedažni	Miokardo infarktas (žr. 4.4 skyrių), palpitacijos, tachikardija	
	Labai reti		Miokardo infarktas, aritmija, skilvelinė tachikardija ir prieširdžių virpėjimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Ortostatinė hipotenzija	Paraudimas
	Nedažni	Smegenų išemijos priepuoliai (žr. 4.4 skyrių)	Hipotenzija
	Labai reti	Raynaud fenomenas	Vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Kosulys	s
	Nedažni	Rinitas	Dusulys, rinitas
	Labai reti	Bronchų spazmas, sinusitas, alerginis alveolitas/eozinofilinė pneumonija	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Viduriavimas, vėmimas	Pilvo skausmas, pykinimas Vėmimas, skrandžio

Organų sistemų klasė	Dažnis	Lizinoprilio sukeltas nepageidaujamas poveikis	Amlodipino sukeltas nepageidaujamas poveikis
	Nedažni	Pykinimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas	veiklos sutrikimas, sutrikusi žarnyno veikla, burnos džiūvimas
	Reti	Burnos džiūvimas	
	Labai reti	Pankreatitas, žarnyno angioneurozinė edema	Pankreatitas, gastritas, dantenų hiperplazija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai reti	Hepatitas, cholestazinė gelta, kepenų pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)	Hepatitas, gelta, cholestazė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Bėrimas, niežulys Padidėjęs jautrumas/veido, galūnių, lūpų, liežuvio, balso plyšio, gerklų edema (žr. 4.4 skyrių)	Alopecija, purpura, odos spalvos pokyčiai, prakaitavimas Niežulys, bėrimas
	Reti	Dilgėlinė, alopecija, psoriazė	
	Labai reti	Prakaitavimas, pemphigus, toksinė epidermio nekrolizė, Stevens-Johnson sindromas, daugiaformė eritema. Pranešta apie simptomų kompleksą, kuriame gali būti vienas ar daugiau iš šių simptomų: karščiavimas, vaskulitas, mialgija, artralgija/artritas, teigiami antinukleariniai antikūnai (ANA), padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), eozinofilija ir leukocitozė, bėrimas, jautrumas saulės šviesai ar kiti dermatologiniai simptomai.	Angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni		Artralgija, mialgija, raumenų spazmai, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų funkcijos sutrikimas	

Organų sistemų klasė	Dažnis	Lizinoprilio sukeltas nepageidaujamas poveikis	Amlodipino sukeltas nepageidaujamas poveikis
	Nedažni		Šlapinimosi sutrikimai, naktinis šlapinimasis, padažnėjęs šlapinimasis
	Reti	Uremija, ūminis inkstų nepakankamumas	
	Labai reti	Oligurija/anurija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Impotencija	Impotencija, ginekomastija
	Reti	Ginekomastija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni		Edema, nuovargis
	Nedažni	Nuovargis, astenija	Krūtinės skausmas, astenija, skausmas, negalavimas
Tyrimai	Nedažni	Šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje, kreatinino kiekio padidėjimas serume, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperkalemija	Padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris
	Reti	Sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokritas, padidėjusi bilirubino koncentracija serume, hiponatremija	
	Labai reti		Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

4.9 Perdozavimas

Perdozavimas gali sukelti ryškią periferinę vazodilataciją su ryškia hipotenzija, cirkuliacinį šoką, elektrolitų balanso sutrikimą, inkstų nepakankamumą, hiperventiliaciją, tachikardiją, palpitacijas, bradikardiją, nerimą ir kosulį. Rekomenduojamas simptominis gydymas (paciento guldymas ant nugaros, stebėjimas ir, jei reikalinga, širdies funkcijos, kraujospūdžio, skysčių ir elektrolitų balanso palaikymas). Sunkios hipotenzijos atveju apatinės galūnės turėtų būti pakeltos ir, jei skysčių infuzija į veną nepakankamai veiksminga, gali būti reikalingas palaikomasis gydymas periferiniais vazopresoriais, nebent tai yra kontraindikuotina. Turėtina omenyje ir angiotenzino II infuzija. Kalcio glukonato skyrimas į veną gali būti naudingas kalcio kanalų blokatorių sukeltam poveikiui mažinti.

Kadangi amlodipino rezorbcija yra ilga, skrandžio plovimas kartais gali būti naudingas. Lizinoprilis iš sisteminės kraujotakos gali būti šalinamas hemodializės pagalba. Tačiau didžioji išgerto amlodipino dozės dalis jungiasi prie baltymų ir dėl to mažai tikėtina, kad dializė būtų naudinga (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: AKF inhibitoriai ir kalcio kanalų blokatoriai. ATC kodas: C09BB03

Lisonorm yra kombinuotas preparatas, susidedantis iš veikliųjų medžiagų lizinoprilio ir amlodipino.

Lizinoprilis

Lizinoprilis, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, mažina angiotenzino II ir aldosterono kiekį kraujyje bei didina vazodilatuojančio bradikinino kiekį. Jis mažina periferinį rezistentiškumą ir sisteminį kraujospūdį. Šie pakitimai gali vykti kartu su širdies išmetimo frakcijos padidėjimu, nekintant širdies dažniui, bei su inkstų kraujotakos padidėjimu. Pacientams, kuriems yra hiperglikemija, lizinoprilis padeda atstatyti sutrikusią endotelio funkciją.

Lizinoprilio antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per 1 valandą po pavartojimo ir pasiekia stipriausią poveikį po 6 valandų. Veikimo trukmė yra 24 valandos – ji priklauso nuo dozės. Hipertenzinis lizinoprilio veiksmingumas išlieka ilgalaikio vartojimo metu. Staigus gydymo lizinopriiliu nutraukimas nėra susijęs su jokia ryškiu rikošetiniu poveikiu (kraujospūdžio padidėjimu).

Nors jo pirminis poveikis yra sąlygotas renino-angiotenzino-aldosterono sistemos, lizinoprilis yra efektyvus ir tiems hipertenzija sergantiems pacientams, kurių renino aktyvumas plazmoje yra mažas. Be tiesioginio kraujospūdį mažinančio poveikio, lizinoprilis, keisdamas inkstų glomerulų hemodinamines sąlygas ir audinio struktūrą, mažina albuminuriją. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys diabetu, nebuvo nustatytas gliukozės kiekio kraujyje kitimas ir hipoglikemijos atvejų padažnėjimas.

Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius. Jis slopina kalcio patekimą į miokardo ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles, slopindamas lėtuosius ląstelių membranų kalcio jonų kanalus.

Amlodipinas slopina lygiųjų raumenų tonusą arteriolėse ir taip mažina periferinį kraujagyslių rezistentiškumą bei sisteminį kraujospūdį. Amlodipinas, plėsdamas periferines arterioles, taip pat sumažindamas širdies pokrūvį, pasižymi antiangininio poveikiu. Šie poveikiai nėra susiję su refleksine tachikardija ir tuo pačiu mažėja energijos sunaudojimas ir deguonies poreikis širdies raumenyje.

Amlodipinas gali išplėsti koronarines kraujagysles (arterijas ir arterioles), tai pagerina ir nepažeistų, ir išeminių miokardo plotų aprūpinimą deguonimi.

Amlodipiną vartojant vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams kraujospūdis, matuojamas ir pacientui gulint ant nugaros, ir stovint, būna sumažėjęs 24 valandas. Dėl lėtos veikimo pradžios ūmi hipotenzija neatsiranda.

Dėl kalcio kanalų blokavimo plečiasi arterijos, taip pat susilaiko natris ir vanduo. Tuomet reikia tikėtis, kad kaip kompensacinė reakcija pasireikš renino-angiotenzino-aldosterono sistemos aktyvėjimas, kurį AKFI sukelti pokyčiai sušvelnina ir padeda atkurti fiziologinį atsaką į padidėjusį druskų suvartojimą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Lizinoprilis

Išgerto preparato didžiausia koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 6 valandų; jo biologinis prieinamumas – 29 %. Lizinoprilis nesijungia su plazmos baltymų, išskyrus AKF; organizme nemetabolizuojamas ir nepakitęs pašalinamas pro inkstus. Lizinoprilio pusinės eliminacijos periodas yra 12,6 val. Su baltymais nesusijungusi preparato dalis pašalinama greičiau, nei su AKF susijungusioji, todėl antihipertenzinis poveikis trunka ilgai.

Esant inkstų nepakankamumui, lizinoprilis pašalinamas lėčiau, todėl tokiu atveju gali tekti mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Lizinoprilis gali būti pašalinamas iš plazmos hemodializės būdu.

Amlodipinas

Išgertas amlodipinas iš virškinimo trakto absorbuojamas lėtai ir beveik visas. Maistas neturi įtakos jo absorbcijai. Preparato išgėrus, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 6-10 valandų. Biologinis amlodipino prieinamumas yra 64-80 %; pasiskirstymo tūris- maždaug 20 l/kg. 95-98 % sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino susijungia su plazmos baltymais. Amlodipinas intensyviai metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, 10 % nemetabolizuoto preparato ir 60% metabolitų pašalinama pro inkstus. Eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinės pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 30-50 val. Preparato nuosekliai vartojant kasdien, pastovi jo koncentracija plazmoje susidaro po 7-8 dienų. Amlodipinas metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, 10 % nemetabolizuoto preparato pašalinama pro inkstus. Amlodipino neįmanoma iš organizmo pašalinti dializės būdu.

Didžiausia amlodipino koncentracija (t_{max}) jaunų ir senyvų asmenų plazmoje būna panaši. Amlodipino klirensas lėteja, AUC didėja, pusinės eliminacijos periodas ilgėja senyviems pacientams. Amlodipinas, vartojamas panašiomis dozėmis, jaunų ir senyvų pacientų toleruojamas vienodai gerai, todėl rekomenduojamos įprastinės dozės ir vartojimo dažnis.

Jei kepenų funkcija nepakankama, amlodipino pusinės eliminacijos periodas pailgėja.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, amlodipino koncentracijos plazmoje pokyčiai nėra susiję su inkstų funkcijos sutrikimo laipsniu.

Nustatytų dozių derinys

Jokios Lisonorm veikliųjų medžiagų farmakokinetinės tarpusavio sąveikos nenustatyta. Preparato ir jo kiekvieno atskiro komponento svarbiausi parametrai (tokie kaip koncentracijos-laiko kreivės ribojamas plotas [AUC], C_{max} , t_{max} , pusinės eliminacijos periodas) nesiskyrė.

Maistas neturi įtakos Lisonorm rezorbcijai iš virškinimo trakto.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lizinoprilis

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, remiantis šiuolaikiniais farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiskumo, genotoksinio ar kancerogeninio poveikio tyrimais, žmonėms preparatas specifinio pavojaus nesukelia. Žiurkių patinų bei patelių vaikingumui poveikio nesukėlė net 300 mg/kg dozės (33 kartus didesnės už didžiausias žmonėms rekomenduojamas paros dozes, lyginant su kūno paviršiaus plotu). Pelėms, žiurkėms ir triušiams lizinoprilio dozės, viršijančios didžiausias žmonėms rekomenduojamas paros dozes atitinkamai 55, 33 ir 0,15 karto, teratogeninio poveikio nesukėlė.

Amlodipinas

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, remiantis šiuolaikiniais farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksinio ar kancerogeninio poveikio tyrimais, žmonėms preparatas specifinio pavojaus nesukelia. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms iki 10 mg/kg amlodipino dozės (atitinkamai 8 ir 23 kartus didesnė už didžiausią žmonėms rekomenduojamą paros dozę – 10 mg/m² kūno paviršiaus ploto) nesukėlė teratogeninio ar kitokio toksinio poveikio embrionui ar vaisiui.

Tokia amlodipino dozė prailgino vaikingumo laikotarpį ir ilgino vaikavimąsi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė,
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

30 tablečių baltose, matinėse PVC/PE/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lisonorm (žr. I priedą) 10 mg/5 mg tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Lisinoprilum / Amlodipinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 10 mg lizinoprilio (dihidrato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

LT/1.../...

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lisonorm 10/5 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lisonorm 10 mg/5 mg tabletės
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Lisinoprilum / Amlodipinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Lisonorm ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/5 mg tabletės

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Lizinoprilis/Amlodipinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Lisonorm ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lisonorm
3. Kaip vartoti Lisonorm
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lisonorm
6. Kita informacija

1. KAS YRA LISONORM IR KAM JIS VARTOJAMAS

Lisonorm tabletės yra sudėtinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra amlodipino, priklausančio vaistų, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais, ir lizinoprilio, priklausančio vaistų, vadinamų angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais. Lisonorm gydoma hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis). Padidėjęs kraujospūdis nebūtinai pasireiškia kokiais nors simptomais, tačiau jis gali būti susijęs su didesne tam tikrų komplikacijų rizika (pvz., insultas, miokardo infarktas), jei Jūs reguliariai nevartosite kraujospūdį mažinančių vaistų.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT LISONORM

Lisonorm vartoti negalima

Nevartokite Lisonorm:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliosioms arba bet kuriai pagalbinei Lisonorm medžiagai;
- jeigu Jums anksčiau alerginę reakciją sukėlė kiti AKF inhibitoriai (pvz., enalaprilis, kaptoprilis ir ramiprilis) arba kiti kalcio kanalų blokatoriai (pvz., nifedipinas, felodipinas ar nimodipinas)
- jeigu anksčiau yra buvusi angioneurozinė edema (jos požymiai yra niežulys, dilgėlinė, švokštimas ir plaštakų, gerklės, burnos ar akių vokų patinimas), kuri atsirado vartojant AKF inhibitorių arba nebuvo susijusi su AKFI vartojimu
- jeigu Jūsų kraujospūdis yra labai žemas (sunki hipotenzija)
- jeigu Jums yra ryškus aortos susiaurėjimas (aortos stenozė), dviburio vožtuvo susiaurėjimas (mitralinė stenozė) arba labai sustorėjęs širdies raumuo (hipertrofinė kardiomiopatija) ar kardiogeninis šokas (būklė, kai organizmo audiniai nepakankamai aprūpinami krauju)
- jeigu Jums yra nestabili krūtinės angina (išskyrus Prinzmetalio anginą)
- Jeigu per paskutiniąsias 28 dienas Jus buvo ištikęs širdies priepuolis (miokardo infarktas)
- jeigu esate nėščia arba galvojate, jog pastojote
- jeigu žindote kūdikį.

Specialių atsargumo priemonių reikia:**Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju:**

- jeigu sergate širdies liga
- jeigu sergate inkstų liga
- jeigu sergate kepenų liga
- jeigu Jums atliekama hemodializė
- jeigu Jums numatyta atlikti vadinamąją mažo tankio lipidų aferezę (specialiu prietaisu iš kraujo pašalinti cholesterolį)
- jeigu esate vyresni kaip 65 metų
- jeigu Jums ribojamas druskos kiekis maiste arba vartojate kalio turinčių druskos pakaitalų ar papildų
- jeigu viduriuojate ar vemiate
- jeigu Jums numatytas desensibilizuojamasis gydymas (pvz., gydymas bičių ar vapsvų igėlimo sukeliama alergijai silpninti)
- jeigu vartojate bet kurių žemiau išvardytų vaistų
-

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kalį sulaikantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, amiloridas, triamterenas, vartojami šlapimo išsiskyrimui skatinti), gali būti vartojami tik gydytojui atidžiai prižiūrint.

Būtinas ypatingas atsargumas, kai kartu su Lisonorm vartojami šie vaistai:

- Diuretikai (šlapimo išsiskyrimą skatinantys vaistai)
- Kiti kraujospūdį mažinantys vaistai (antihipertenziniai vaistai)
- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., acetilsalicilo rūgštis (vaistai vartojami nuo artrito, raumenų, galvos skausmo, uždegimo, kaščiavimo).
- Vaistai psichikos ligoms gydyti, pvz., ličio preparatai, vaistai nuo psichozės.
- Vaistai cukraligei gydyti, pvz., insulinas arba geriamieji gliukozės kiekį mažinantys vaistai.
- Autonominę nervų sistemą stimuliuojantys vaistai (simpatomimetikai), pvz., efedrinas, fenilefrinas, ksilometazolas ir salbutamolis, kurie vartojami nuo nosies užburkimo, peršalimo ir bronchų astmos.
- Imunosupresantai (vaistai vartojami atmetimo reakcijai po organų transplantacijos išvengti).
- Alopurinolis (vaistas podagrai gydyti).
- Narkotiniai preparatai, morfino grupės vaistai, vartojami stipriam skausmui malšinti.
- Vaistai, vartojami vėžiui gydyti.

Antacidiniai vaistai, vartojami skrandžio rūgštingumui neutralizuoti.

Anestetikai, vartojami operacijų ir odontologinių procedūrų metu. Jei Jums numatoma taikyti vietinę ar bendrąją nejautrą, pasakykite savo gydytojui arba odontologui, kad vartojate Lisonorm, nes labai greitai gali trumpam sumažėti kraujospūdis.

- Vaistai nuo traukulių (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas), vartojami epilepsijai gydyti.
- Vaistai vartojami bakterijų (rifampicinas), ŽIV (ritonaviras) ar grybelių (ketokonazolas) sukeltoms ligoms gydyti.
- Vaistinės jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.

Lisonorm vartojimas su maistu ir gėrimais

Lisonorm galima gerti prieš valgį, valgant ar pavalgį, tačiau gydymo metu vengti alkoholio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo ir žindymo metu šio preparato vartoti draudžiama.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lisonorm gali trikdyti gebėjimą saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. KAIP VARTOTI LISONORM

Lisonorm visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Lisonorm veikia per stipriai arba per silpnai, pasitarkite su gydytoju.

Pavartojus per didelę LISONORM dozę

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pavartojus per didelę preparato dozę, gali ryškiai sumažėti kraujospūdis, kurį būtina atidžiai matuoti ir jei atsiranda būdingi simptomai - svaigulys ir galvos skausmas, būtina atsigulti ant nugaros. Jūsų gydytojas ims tolimesnių priemonių.

Pamiršus pavartoti Lisonorm

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę, nes tai gali sukelti perdozavimo pavojų. Kitą tabletę vartokite įprastu laiku.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Lisonorm, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinio poveikio dažnio apibūdinimai:

Labai dažni: pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartojusiųjų

Dažni: pasireiškia mažiau nei 1 iš 10, bet daugiau nei 1 iš 100 vartojusiųjų

Nedažni: pasireiškia mažiau nei 1 iš 100, bet daugiau nei 1 iš 1000 vartojusiųjų

Reti: pasireiškia mažiau nei 1 iš 1000, bet daugiau nei 1 iš 10 000 vartojusiųjų

Labai reti: pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 vartojusiųjų

Dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

Klinikiniuose Lisonorm tyrimuose dažnai pasireiškė šie šalutiniai poveikiai: galvos skausmas, kosulys, galvos svaigimas, širdies plakimo pojūtis (greitesnis ar nereguliarus širdies ritmas) ir niežėjimas.

Vartojant Lisonorm galimos alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.

Nutraukite Lisonorm vartojimą ir nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos, jei atsiranda šie angioedemos požymiai:

- pasunkėjęs kvėpavimas su ar be veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės tinimo.
- veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti.
- stiprus odos niežėjimas (su iškilusiais gumbais).

Kiti šalutiniai poveikiai buvo stebimi vartojant arba amlodipiną, arba lizinoprilį atskirai (dvi veikliosios Lisonorm medžiagos) ir gali pasireikšti vartojant Lisonorm:

Amlodipinas

Dažnas šalutinis poveikis

Galvos skausmas, edema (pavyzdžiui, kulkšnių patinimas), nuovargis, mieguistumas, blogavimas, galvos svaigimas, pilvo skausmas, širdies plakimo pojūtis (greitesnis ar nereguliarus širdies ritmas), pykinimas, paraudimas. Jei toks poveikis sukelia problemų arba trunka daugiau kaip vieną savaitę, pasakykite gydytojui.

Nedažnas šalutinis poveikis

Odos bėrimas, odos niežėjimas, sutrikęs virškinimas, dusulys, mėšlungis, pakitęs tuštinimasis, raumenų ar sąnarių skausmas, nugaros skausmas, krūtinės skausmas, nuotaikos kitimai, drebulys, regos sutrikimai, spengimas ausyse, sumažėjęs kraujospūdis, pasunkėjęs kvėpavimas, skonio jutimo pokyčiai, išskyros iš nosies, šlapinimosi padažnėjimas, burnos džiūvimas, troškulys, skausmo jutimo nebuvimas, padidėjęs prakaitavimas, alpulys, silpnumas, vyrams - krūtų padidėjimas, negalėjimas pasiekti erekcijos, kūno svorio padidėjimas ar sumažėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis

Alerginės reakcijos, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai, kepenų uždegimas (hepatitas), odos pageltimas, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, širdies priepuolis (miokardo infarktas), nereguliarus širdies ritmas (aritmija), kosulys, sunkios odos reakcijos, dantenų patinimas ar skausmas, raudonos dėmės ant odos.

Lisinoprilis

Dažnas šalutinis poveikis

Galvos skausmas, galvos svaigimas ar svaigulys, ypač staiga atsistojus, viduriavimas, kosulys, vėmimas, sumažėjęs šlapimo tūris.

Nedažnas šalutinis poveikis

Nuotaikos kitimai, angioneurozinė edema (padidėjusio jautrumo reakcija, pasireiškianti lūpų, veido ir kaklo, retkarčiais – pėdų ir plaštakų patinimu; angioneurozinė edema dažnesnė juodaodžiams nei nejuodaodžiams pacientams), odos spalvos kitimai (blyškiai pamėlusi, vėliau paraudusi) ir (arba) aptirpimo ar dilgčiojimo pojūtis rankų ar kojų pirštuose (Raynaud fenomenas), skonio jutimo pokyčiai, nuovargis, mieguistumas ar negalėjimas užmigti, keisti sapnai, greitas širdies ritmas, sloga, pykinimas, skrandžio skausmas ar nevirškinimas, odos bėrimas, niežėjimas, impotencija, nuvargimas, raumenų silpnumas.

Retas šalutinis poveikis

Minčių susipainiojimas, ūminis inkstų nepakankamumas, burnos džiūvimas, plaukų slinkimas, psoriazė, krūtų padidėjimas vyrams. Kraujo tyrimo rodmenų pokyčiai: sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių, trombocitų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija, leukopenija, agranulocitozė). Tai gali sąlygoti kraujavimo laiko pailgėjimą, nuovargį, silpnumą, limfmazgių ligą, autoimunines ligas (imunitinė sistema kovoja prieš savas organizmo ląsteles). Padidėja infekcijos galimybė.

Labai retas šalutinis poveikis

Sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje (hipoglikemija), sinusų skausmas, švokštimas, plaučių uždegimas, odos ir (arba) akių pageltimas (gelta), kepenų ar kasos uždegimas, sunkūs odos pažeidimai (pasireiškiantys šiais simptomais: paraudimu, pūslių susidarymu ir lupimusi), prakaitavimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI LISONORM

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Lisonorm vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

LISONORM sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra lizinoprilis ir amlodipinas. Vienoje tabletėje yra 10 mg lizinoprilio (dihidrato pavidalu) ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos: mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, karboksietilkrakmolo A natrio druska.

LISONORM išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lisonorm yra baltos ar beveik baltos, apvalios, plokščios, suapvalintais kraštais tabletės su laužimo vagele vienoje pusėje ir įspaudu „A+L“ kitoje pusėje. Skersmuo: apie 8 mm
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes. Tabletės yra baltose, matinėse PVC/PE/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje sekančiais pavadinimais:

<Šalies Narės pavadinimas> – <Vaisto pavadinimas>

<Šalies Narės pavadinimas> – <Vaisto pavadinimas>

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm-DD}

[Pildyti savo šalies kalba]