

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Bolgarija	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska		Dironorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Češka republika		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska	Lisonorm*	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Estonija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska	Dironorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska		Lisonorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Latvija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska	Dironorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Litva		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska	Dironorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Poljska		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska	Dironorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Romunija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba
Slovaška republika		Gedeon Richter Plc.	Dironorm	10 mg/5 mg	tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
		1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Madžarska				

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA LISONORM IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Lisonorm je nova kombinacija s točno določenim odmerkom, ki vsebuje 10 mg lizinopрила (zaviralca angiotenzinske konvertaze – zaviralca ACE) in 5 mg amlodipina (selektivnega zaviralca kalcijevih kanalčkov) ter je indicirano pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki je ustrezno nadzorovan s sočasnim jemanjem lizinopрила in amlodipina z enakim odmerkom. Predlagatelj, družba Gideon Richter, je s postopkom medsebojnega priznavanja, pri čemer je Madžarska imela vlogo referenčne države članice, vložil vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom v več državah članicah (CZ, EE, LT, LV, PL, RO in SK). Napotitveni postopek v skladu s členom 29 sta zaradi zadržkov sprožili CZ in LV zaradi možnega tveganja za javno zdravje na podlagi nezadostnih dokazov o biološki enakovrednosti, saj predlagatelj v prvotno predloženi študiji o biološki enakovrednosti ni uporabil originatornega zdravila (Aulin Gel) kot referenčnega zdravila, ampak je namesto tega uporabil generično zdravilo z eno samo učinkovino (monokomponentno).

V skladu s pravnimi predpisi (CHMP/EWP/191583/2005) so za nova zdravila s točno določenim odmerkom učinkovin, za katera se zahteva nadomestno indiciranje, potrebni uradni dokaz biološke enakovrednosti, dokaz o obsežnih izkušnjah z zdravljenjem in ustrezno ugotovljeno razmerje med koristmi in tveganji. Za zdravilo Lisonorm (nova kombinacija 10 mg lizinopрила/5 mg amlodipina) razmerje med koristmi in tveganji ni bilo ustrezno ugotovljeno, saj prvotno predložena študija biološke enakovrednosti ni bila izvedena v skladu z ustreznim nadzorom, predhodni rezultati nove študije biološke enakovrednosti (št. 67289) pa ne omogočajo popolne ocene razmerja med koristmi in tveganji.

Predlagatelj je prepoznal omejitve, ki izhajajo iz izbire zdravil, uporabljenih v prvotni osrednji študiji biološke enakovrednosti, ter izvedel študijo (št. protokola 67289), s katero je želel preučiti biološko enakovrednost zdravil LISONORM FORTE (kombinacija s točno določenim odmerkom, ki vsebuje 10 mg amlodipina in 20 mg lizinopрила), sočasno uporabo zdravila NORVASC 10 mg (ki vsebuje 10 mg amlodipina) in zdravila PRINIVIL 20 mg (ki vsebuje 20 mg lizinopрила) ter zdravila LISONORM (kombinacija s točno določenim odmerkom, ki vsebuje 5 mg amlodipina in 10 mg lizinopрила) v pogojih postenja.

Za amlodipin in lizinopril so bili z uporabo programske opreme Bioequiv 3.5, ki uporablja od vzorca neodvisen pristop, izračunani farmakokinetični parametri. Predlagatelj je te farmakokinetične rezultate predložil za učinkovini amlodipin in lizinopril skupaj s časovno krivuljo pollogaritemskega povprečja koncentracije v plazmi. Predstavljeni so bili tudi geometrično povprečno razmerje, 90-odstotni intervali zaupanja in pripadajoči intraindividualni CV-ji za C_{max} , AUC_{0-t} in $AUC_{0-\infty}$ za amlodipin in lizinopril.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je menil, da se je predlagatelj ustrezno odzval z zagotovitvijo rezultatov dodatne študije biološke enakovrednosti št. 67289 in predložil uradni dokaz biološke enakovrednosti zdravil. Celotna zasnova študije je bilo ustrezno predhodno opredeljena v protokolu in je bila sprejemljiva. Bolniki, ki so sodelovali v študiji, so bili izbrani z ustreznimi merili za sodelovanje, režim odmerjanja pa je bil standardiziran in je izključeval vse dejavnike, ki bi lahko vplivali na farmakokinetično medsebojno delovanje. Interval vzorčenja in obdobje izpiranja sta bila dovolj dolga, pa tudi statistična ocena je bila ustrezna. Metode LC-MS/MS so bile potrjene za analizo obeh sestavin, stabilnost vzorcev pa je bila dokumentirana v obdobju shranjevanja vzorcev.

Na podlagi predloženih podatkov je mogoče potrditi biološko enakovrednost za amlodipin 10 mg in lizinopril 20 mg po uporabi enkratnega peroralnega odmerka zdravila LISONORM FORTE, sočasne uporabe zdravila NORVASC 10 mg in zdravila PRINIVIL 20 mg ali uporabo zdravila LISONORM

(kombinacija s točno določenim odmerkom, ki vsebuje 5 mg amlodipina in 10 mg lizinopрила). 90-odstotni intervali zaupanja, izračunani za AUC(0-t), AUC(0-nes) in C_{max}, so bili za obe sestavini (lizinopril in amlodipin) v okviru 0,8–1,25.

Kar zadeva varnost zdravila, so iz študije izstopili trije bolniki. 35 od 48 sodelujočih v študiji, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila v preskušanju, je skupaj prijavilo 96 neželenih učinkov po odmerku. Kot je mogoče pričakovati za to vrsto zdravila, je bil najpogostejše prijavljeni neželeni učinek glavobol. Poleg tega je bila opažena tudi visoka pojavnost podaljšanega intervala QT, ki se je pojavil pri 16,7 % sodelujočih (n=8). Pojav podaljšanega intervala QT je bil podoben pri uporabi vseh treh možnostih zdravljenja, prav tako pa ni bilo statistično bistvenih razlik v vrednosti podaljšanega intervala QTc pred in po zaužitju odmerka. Zato med tremi uporabljenimi različnimi zdravljenji z amlodipinom in lizinoprilom ni bilo bistvenih razlik v pojavnosti neželenih učinkov, rezultati študije pa niso pustili nobenih odprtih vprašanj glede varnosti zdravila.

PODLAGA

Ob upoštevanju:

- da je predlagatelj predložil študijo biološke enakovrednosti št. 67289, iz katere je razvidno, da ima zdravilo v preskušanju primerljiv farmakokinetični profil za amlodipin in lizinopril v kombinaciji s točno določenim odmerkom v primerjavi z referenčnimi zdravili (monokomponentnimi zdravili);
- da je bila biološka enakovrednost zdravila v primerjavi z monokomponentnimi zdravili ustrezno dokazana;
- da varnostni profil zdravil v preskušanju ne kaže nobenih razlik glede neželenih učinkov, povezanih z uporabo amlodipina in lizinopрила, v primerjavi z referenčnimi zdravljenji,

je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Lisonorm in z njim povezana imena, za katera so v Dodatku III določeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (glejte Dodatek I).

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lisonorm in povezana imena (glejte Dodatek I) 10/5 mg tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg lizinopрила (kot dihidrata) in 5 mg amlodipina (kot besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela ali sivo bela, okrogla, sploščena tableta s poševnim robom in razdelilno zarezo na eni strani ter vtisnjenim znakom »A+L« na drugi strani. Premer: približno 8 mm.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Lisonorm je indicirano kot nadomestno zdravljenje za bolnike, pri katerih se krvni tlak zadostno nadzoruje z lizinoprilom in amlodipinom, ki se dajeta sočasno v enakem odmerku.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Največji dnevni odmerek je ena tableta. Ker hrana ne vpliva na absorpcijo, se lahko zdravilo Lisonorm jemlje ne glede na obroke.

Bolniki z ledvično okvaro

Da bi ugotovili optimalni začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z okvaro ledvic, je treba pri bolniku opraviti titracijo, pri čemer se lizinopril in amlodipin uporabita posamezno. Zdravilo Lisonorm je indicirano samo za bolnike, pri katerih je optimalni vzdrževalni odmerek lizinopрила in amlodipina titriran na 10 oziroma 5 mg. Med zdravljenjem z zdravilom Lisonorm je treba spremljati ledvično delovanje ter ravni kalija in natrija v serumu. Če se ledvično delovanje poslabša, je treba uporabo zdravila Lisonorm prekiniti in ga zamenjati z ustrezno prilagojenim odmerkom posamezne zdravilne učinkovine.

Bolniki z jetrno okvaro

Izločanje amlodipina je lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter podaljšana. Za take primere niso določili nobenih natančnih priporočil za odmerjanje, zato je treba to zdravilo pri bolnikih z jetrno okvaro uporabljati previdno.

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti se uporaba zdravila Lisonorm ne priporoča pri otrocih, mlajših od 18 let.

Starejši bolniki (> 65 let)

V kliničnih študijah ni bilo spremembe v profilu učinkovitosti ali varnosti amlodipina ali lizinopрила, ki bi bila povezana s starostjo. Da bi ugotovili optimalni vzdrževalni odmerek za starejše bolnike, je pri

njih treba opraviti titracijo, pri čemer se kombinacija lizinopрила in amlodipina uporablja v obliki posameznih zdravilnih učinkovin. Zdravilo Lisonorm je indicirano samo za bolnike, pri katerih je optimalni vzdrževalni odmerek lizinopрила in amlodipina titriran na 10 oziroma 5 mg (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za lizinopril ali kateri koli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Preobčutljivost za amlodipin ali katere koli druge derivate dihidropiridina.
- Preobčutljivost za katero koli pomožno snov.
- Huda hipotenzija.
- Angioedem v anamnezi, povezanega s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE.
- Dedni ali idiopatični angioedem (glejte poglavje 4.4).
- Hemodinamično pomembna obstrukcija izhodnega trakta levega prekata (aortna stenoza, hipertrofična kardiomiopatija), mitralna stenoza ali kardiogeni šok.
- Srčna odpoved po akutnem miokardnem infarktu (v prvih 28 dneh).
- Nestabilna angina pectoris (razen Prinzmetalove angine).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Veliko znižanje krvnega tlaka in posledična simptomatska hipotenzija se lahko pojavita pri bolnikih z zmanjšanjem prostornine in/ali znižanjem natrija, ki jo povzročijo zdravljenje z diuretiki, izguba tekočine drugega izvora, kot je čezmerna diaforeza, dolgotrajno bruhanje in/ali driska (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti v ležeč položaj na hrbet in po potrebi uvesti nadomeščanje z intravensko tekočino (intravensko infundiranje fiziološke raztopine). Najbolje je, da se znižanje natrija in/ali zmanjšanje prostornine popravi pred zdravljenjem z zdravilom Lisonorm. Po uporabi začetnega odmerka je treba skrbno spremljati obseg antihipertenzivnega učinka.

Aortna in mitralna stenoza, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri vseh vazodilatatorjih je treba zdravilo Lisonorm uporabljati previdno pri bolnikih z obstrukcijo v izhodnem traktu levega prekata in stenozo mitralne zaklopke.

Okvara ledvičnega delovanja

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez ledvične vaskularne bolezni se je pojavilo povečanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo navadno majhno in prehodno, predvsem kadar so se zaviralci angiotenzinske konvertaze dajali sočasno z diuretiki. To se lahko bolj verjetno pojavi pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije ene ledvice, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so opazili povečanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki pa je bilo navadno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. To je še posebno verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Da bi ugotovili optimalni vzdrževalni odmerek pri bolnikih z ledvično okvaro, je treba pri bolniku opraviti titracijo, pri čemer se lizinopril in amlodipin uporabljata posamezno in pri čemer je treba skrbno spremljati ledvično delovanje. Zdravilo Lisonorm je indicirano samo za bolnike, pri katerih je optimalni vzdrževalni odmerek lizinopрила in amlodipina titriran na 10 oziroma 5 mg.

Če se ledvično delovanje poslabša, je treba uporabo zdravila Lisonorm prekiniti in ga zamenjati z ustreznimi prilagojenimi odmerki posamezne zdravilne učinkovine. Morda bo potrebno tudi zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve uporabe diuretika.

Angioedem

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z lizinoprilom, so poročali o angioedemu obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. V takih primerih je treba uporabo zdravila Lisonorm takoj prekiniti in bolnika skrbno zdravniško nadzorovati, dokler simptomi popolnoma ne izginejo.

Kadar je otekanje omejeno na obraz, ustnice in ude, navadno izgine spontano, vendar pa bodo za lajšanje simptomov morda kljub temu primerni antihistaminiki.

Angioedem v kombinaciji z laringealnim edemom je potencialno smrten. Če edematozna oteklina vključuje jezik, glotis ali grlo ali je verjetno, da povzroča obstrukcijo dihal, je treba takoj uvesti nujno zdravljenje. Ustrezni ukrepi vključujejo subkutano dajanje 0,3–0,5 mg adrenalina ali počasno intravensko dajanje 0,1 mg adrenalina, čemur sledi dajanje glukokortikoidov in antihistaminikov, pri čemer se sočasno spremljajo vitalne funkcije.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri temnopoltih bolnikih kot pri belcih.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so redko poročali o črevesnem edemu. Ti bolniki so imeli abdominalno bolečino (s slabostjo in bruhanjem ali brez nju); v nekaterih primerih predhodni angioedem obraza ni bil prisoten, raven esteraze C1 pa je bila normalna. Angioedem so diagnosticirali s postopki, ki vključujejo slikanje CT ali ultrazvok, ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so izginili po prekinitvi uporabe zaviralca ACE. Črevesni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnozo bolnikov, ki jemljejo zaviralci ACE in imajo abdominalno bolečino.

Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi

O anafilaktičnem šoku so poročali pri bolnikih na dializi z membrano iz poliakrilonitrila (na primer AN 69), ki so se sočasno zdravili z zaviralcem ACE, zato se je treba tej kombinaciji izogibati. Pri teh bolnikih se priporoča uporaba druge vrste membrane za dializo ali drug razred zdravil proti hipertenziji.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom prejemajo zaviralce ACE, redko nastopijo smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred posamezno aferezo.

Desenzibilizacija proti strupu čebele/ose

Bolniki, ki prejemajo zaviralce ACE, so imeli med desenzibilizacijo proti strupu *Hymenoptera* (na primer ose, čebele) občasne anafilaktoidne reakcije. Tem smrtno nevarnim reakcijam se lahko izognete z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE.

Hepatotoksičnost

Zaviralci ACE so bili zelo redko povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom ter napreduje v fulminantno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Pri bolnikih, ki prejemajo tablete Lisonorm, pri katerih se razvije ikterus ali znatno povečanje koncentracije jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zdravilom Lisonorm prekiniti in jih ustrezno zdravniško nadzorovati.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem je razpolovni čas amlodipina podaljšan. Ker priporočil za odmerjanje ni, je treba to zdravilo previdno uporabljati, pri čemer je treba pretehtati pričakovane koristi in morebitna tveganja zdravljenja.

Hematološka toksičnost

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so zelo redko poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov za zaplete je nevtropenija redka. Nevtropenija in agranulocitoza sta po prekinitvi uporabe zaviralca ACE reverzibilni. Pri bolnikih s kolagensko vaskularno boleznijo, bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, alopurinol ali prokainamid, ali s kombinacijo teh dejavnikov je treba zdravilo Lisonorm uporabljati izjemno previdno, zlasti če obstaja predhodna okvara delovanja ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se zdravilo Lisonorm uporablja pri teh bolnikih, se

priporoča periodično spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je treba svetovati, naj zdravnika obvestijo o vsakršnih znakih okužbe.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Najpogostejše je neproduktiven, perzistenten in po prenehanju zdravljenja izgine. Pri diferencialni diagnozi kašlja je treba upoštevati kašelj, ki ga izzovejo zaviralci ACE.

Kirurški poseg/splošna anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večje kirurške posege ali so pod anestezijo s snovmi, ki povzročajo hipotenzijo, lizinopril lahko blokira nastanek angiotenzina II po kompenzacijskem izločanju renina. Če se pojavi hipotenzija, ki je verjetno posledica tega mehanizma, se lahko popravi s zvečanjem prostornine.

Starejši bolniki

Kadar je zmanjšano ledvično delovanje povezano s starostjo, je treba pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditi odmere zdravila Lisonorm (glejte poglavje 4.2).

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so opazili zvišanje ravni kalija v serumu. Med bolniki s tveganjem za razvoj hiperkaliemije so bolniki z ledvično okvaro, sladkorno boleznijo, akutno dekompenzacijo srca, dehidracijo, presnovno acidozo ali bolniki, ki sočasno uporabljajo diuretike, ki varčujejo s kalijem, nadomestke kalija ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ali bolniki, ki uporabljajo katera koli zdravila, povezana z zvečanjem koncentracije kalija v serumu (na primer heparin). Če je potrebna sočasna uporaba zgoraj naštetih snovi, se priporoča redno spremljanje ravni kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane z lizinoprilom

Snovi, ki vplivajo na raven kalija: Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (na primer spironolakton, amilorid in triamteren), nadomestki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko zvišajo raven kalija (na primer heparin), lahko v kombinaciji z zaviralci ACE povzročijo hiperkaliemijo, predvsem pri bolnikih z ledvično okvaro in drugimi stanji (glejte poglavje 4.4). Če je treba zdravilo, ki vpliva na raven kalija, predpisati v kombinaciji z lizinoprilom, se priporoča spremljanje ravni kalija v serumu. Zato je treba skrbno razmisliti o sočasnem dajanju, ki se lahko izvaja samo ob **povečani pozornosti in rednem spremljanju** ravni kalija v serumu in ledvičnega delovanja.

Diuretiki: Kadar se zdravljenju bolnika, ki prejema zdravilo Lisonorm, doda diuretik, se antihipertenzivni učinek navadno poveča (glejte poglavje 4.4). Lizinopril ublaži kalijuretične učinke diuretikov.

Drugi antihipertenzivi: Sočasna uporaba teh snovi lahko poveča hipotenzivne učinke zdravila Lisonorm. Sočasna uporaba z gliceriltrinitratom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki: Sočasna uporaba z zaviralci ACE lahko povzroči nadaljnje znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Alkohol poveča hipotenzivni učinek.

Alopurinol, prokainamid, citostatiki ali imunosupresivne zdravilne učinkovine (sistemski kortikosteroidi) lahko povzročijo povečano tveganje levkopenije, kadar se uporabljajo sočasno z zaviralci ACE.

Antacidi zmanjšajo biološko uporabnost sočasno uporabljenih zaviralcev ACE.

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo anhipertenzivne učinke zaviralcev ACE; bolnike je treba skrbno spremljati, da potrdite, ali se je dosegel želeni učinek.

Antidiabetiki: Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravilnih učinkovin) okrepi učinek zmanjševanja koncentracije glukoze v krvi in povzroči tveganje za hipoglikemijo. Ta pojav je verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z velikim odmerki acetilsalicilne kisline ≥ 3 g/dan, lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE.

Nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE prispevajo k zvečanju kalija v serumu in lahko povzročijo poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so navadno reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

Litij: Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE se lahko izločanje litija zmanjša, zato je treba spremljati ravni litija v serumu.

Interakcije, povezane z amlodipinom

Zaviralci CYP3A4: Študija pri starejših bolnikih je pokazala, da diltiazem zavira presnovo amlodipina, verjetno prek encima CYP3A4 (koncentracija v plazmi se zveča za približno 50 %, zveča pa se tudi učinek amlodipina). Ne moremo izključiti, da močnejši zaviralci encima CYP3A4 (na primer ketokonazol, itraconazol, ritonavir) bolj povečajo koncentracijo amlodipina v plazmi kot diltiazem. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Induktorji CYP3A4: Sočasna uporaba antikonvulzivov (na primer karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, fosfenitoinom, primidonom), rifampicina, pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjša koncentracijo amlodipina v plazmi. Indicirano je klinično spremljanje z morebitno prilagoditvijo odmerka amlodipina med zdravljenjem z induktorjem in po njegovi prekinitvi. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Drugo: Med monoterapijo se je amlodipin varno uporabljal s tiazidnimi diuretiki, beta blokatorji, zaviralci ACE, dolgo delujočimi nitrati, sublingvalnim nitroglicerinom, digoksinom, varfarinom, atorvastatinom, sildenafilom, antacidi (gelom z aluminijevim hidroksidom, magnezijevim hidroksidom, simetikonom), cimetidinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki in peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva, v drugem in tretjem trimesečju pa je njihova uporaba kontraindicirana.

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija).

Čeprav so ugotovili, da so nekatere dihidropiridinske spojine teratogene pri živalih, podatki pri podganah in zajcih ne kažejo nikakršnih dokazov o teratogenih učinkih amlodipina (glejte poglavje 5.3). Ker pa kliničnih izkušenj z uporabo amlodipina med nosečnostjo ni, je amlodipin med nosečnostjo kontraindiciran.

Pri nosečnicah ni izkušenj z uporabo zdravila Lisonorm iz ustrezno nadzorovanih kliničnih študij. Zato je zdravilo Lisonorm v nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti, in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti.

Dojenje

Zdravilo Lisonorm se ne priporoča pri doječih materah, saj se lahko lizinopril izloča v materino mleko (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se amlodipin izloča v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Lisonorm lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (predvsem v začetnem obdobju zdravljenja).

4.8 Neželeni učinki

Med nadzorovano klinično študijo (n = 195) incidenca neželenih učinkov pri preizkovancih, ki so sočasno prejeli obe zdravilni učinkovini, ni bila večja kot pri preizkovancih na monoterapiji. Neželeni učinki so bili skladni s tistimi, o katerih so že prej poročali pri amlodipinu in/ali lizinoprilu. Neželeni učinki so bili navadno blagi, prehodni in so redko povzročili prekinitev zdravljenja z zdravilom Lisonorm. Najpogostejši neželeni učinki pri tej kombinaciji so bili glavobol (8 %), kašelj (5 %) in omotica (3 %).

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so o naslednjih neželenih učinkih poročali pri ≥ 1 % bolnikov, ki so sočasno prejeli amlodipin in lizinopril ali monoterapijo z amlodipinom oziroma lizinoprilom (glejte spodnjo preglednico):

Organski sistem	Neželeni učinek	Lisonorm (n = 64)	Amlodipin (n = 64)	Lizinopril (n = 68)
Bolezni živčevja	Omotica	3 %	1,5 %	4,4 %
	Glavobol	8 %	6 %	8,8 %
Srčne bolezni	Palpitacije	1,5 %	4,6 %	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Kašelj	5 %	3 %	
Bolezni prebavil	Slabost		1,5 %	
Bolezni kože in podkožja	Pruritus	1,5 %		

Njihova pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Med zdravljenjem samo z lizinoprilom ali amlodipinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki pri lizinoprilu	Neželeni učinki pri amlodipinu
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	Depresija kostnega mozga, agranulocitoza, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, hemolitična anemija,	Trombocitopenija

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki pri lizinoprilu	Neželeni učinki pri amlodipinu
		anemija, limfadenopatije	
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki	Avtoimunske motnje	Preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	Hipoglikemija	Hiperglikemija
Psihiatrične motnje	Občasni	Spremenjeno razpoloženje, motnje spanja	Nespečnost, spremenjeno razpoloženje
	Redki	Duševne motnje	
Bolezni živčevja	Pogosti	Omotica, glavobol	Somnolenca, omotica, glavobol
	Občasni	Vertigo, parestezija, motnja okusa	Sinkopa, tremor, spremenjeno okušanje, hipoestezija, parestezija
	Zelo redki		Periferna nevropatija
Očesne bolezni	Občasni		Motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni		Tinitus
Srčne bolezni	Pogosti		Palpitacije
	Občasni	Miokardni infarkt (glejte poglavje 4.4), tahikardija, palpitacije	
	Zelo redki		Miokardni infarkt, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, aritmija
Žilne bolezni	Pogosti	Ortostatska hipotenzija	Rdečica
	Občasni	Cerebrovaskularni inzult (glejte poglavje 4.4), Raynaudov fenomen	Hipotenzija
	Zelo redki		Vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Kašelj	
	Občasni	Rinitis	Dispneja, rinitis
	Zelo redki	Bronhospazem, alergijski alveolitis/eozinofilna pnevmonija, sinuzitis	Kašelj
Bolezni prebavil	Pogosti	Driska, bruhanje	Abdominalna bolečina, slabost
	Občasni	Abdominalna bolečina, slabost, dispepsija	Bruhanje, dispepsija, spremenjene črevesne navade, suha usta

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki pri lizinoprilu	Neželeni učinki pri amlodipinu
	Občasni	Utrujenost, astenija	Bolečina v prsnem košu, bolečina, slabotnost, astenija
Preiskave	Občasni	Povečana sečnina v krvi, povečan kreatinin v serumu, hiperkaliemija, povečane vrednosti jetrnih encimov	Povečanje telesne teže, zmanjšanje telesne teže
	Redki	Zmanjšan hemoglobin, zmanjšan hematokrit, povečan bilirubin v serumu, hiponatriemija	
	Zelo redki		Povišanje ravni jetrnih encimov

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo, cirkulatornim šokom, motnjami elektrolitov, ledvično odpovedjo, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacijami, bradikardijo, omotico, anksioznostjo in kašljem. Priporoča se simptomatsko zdravljenje (bolnik naj leži na hrbtu, spremljanje (in po potrebi podpora) srčnega delovanja, krvnega tlaka, ravnovesja tekočine in elektrolitov). Če se pojavi huda hipotenzija, je treba dvigniti spodnje ude, in kadar intravensko dajanje tekočine ne sproži zadostnega odziva, bo morda treba dodati tudi podporno zdravljenje s perifernimi vazopresorji, razen če je to kontraindicirano. Če je na razpolago, lahko razmislite tudi o zdravljenju z infundiranjem angiotenzina II. Pri zdravljenju učinka blokatorjev kalcijevih kanalčkov je lahko koristno intravensko dajanje kalcijevega glukonata.

Ker se amlodipin absorbira počasi, je lahko v nekaterih primerih koristna gastrična lavaža.

Lizinopril se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo. Amlodipin pa se v veliki meri veže na beljakovine, zato dializa verjetno ni koristna (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci ACE in blokatorji kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09BB03.

Zdravilo Lisonorm je kombinacija s fiksnim odmerkom, ki vsebuje zdravilni učinkovini lizinopril in amlodipin.

Lizinopril

Lizinopril je zaviralec angiotenzinske konveraze (ACE), ki zmanjša koncentracijo angiotenzina II v plazmi in posledično tudi raven aldosterona ter poveča koncentracijo vazodilatatornega bradikina. Zmanjša periferni vaskularni upor in sistemski krvni tlak. Te spremembe lahko spremljata povečanje srčnega iztisa pri nespremenjeni srčni frekvenci in povečanje ledvičnega krvnega pretoka. Pri hiperglikemičnih bolnikih lizinopril prispeva k ponovni vzpostavitvi okvarjenega endotelijskega delovanja.

Antihipertenzivni učinek lizinoprila se navadno pojavi eno uro po uporabi in je največji po šestih urah. Trajanje njegovega delovanja je 24 ur, kar je odvisno tudi od odmerka. Antihipertenzivna učinkovitost

lizinopril se vzdržuje tudi dolgotrajno. Takojšnja prekinitev zdravljenja z lizinoprilom ni povezana z nobenim posledičnim povratnim učinkom (zvišanjem krvnega tlaka).

Čeprav njegov primarni učinek povzroča sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je lizinopril prav tako učinkovit pri bolnikih s hipertenzijo in majhno aktivnostjo renina v plazmi. Poleg njegovega neposrednega učinka zniževanja krvnega tlaka lizinopril ublaži albuminurijo, saj spremeni hemodinamične pogoje in tkivno strukturo v ledvičnih glomerulih. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, ki so se opravila pri bolnikih s sladkorno boleznijo, niso ugotovili nobenih sprememb ravni glukoze v krvi in nobenega zvečanja incidence hipoglikemije.

Amlodipin

Amlodipin je blokator kalcijevih kanalčkov dihidropiridinske skupine. Zavira dotok kalcija v miokardne in vaskularne gladke mišice, saj zavira počasne kanalčke kalcijevih ionov v celičnih membranah. Amlodipin zmanjša tonus gladkih mišic v arteriolah, zato se zmanjša periferni vaskularni upor, kar zmanjša sistemski krvni tlak. Antianginozni učinek amlodipina povzročata dilatacija perifernih arteriol in zmanjšanje srčnega bremena, ne da bi se ob tem pojavile refleksna tahikardija in poraba energije ter potreba po kisiku zaradi zmanjšanja srčne mišice. Amlodipin lahko razširi koronarne žile (arterije in arteriole); izboljša dovod kisika v nepoškodovane in ishemične regije miokardija.

Odmerjanje amlodipina enkrat na dan zniža krvi tlak bolnikov s hipertenzijo v ležečem in stoječem položaju v štiriindvajseturnem presledku. Zaradi počasnega začetka delovanja se akutna hipotenzija ne pojavi.

Blokiranje kalcijevih kanalčkov na primer sproži neposredno arterijsko dilatacijo, ki jo spremlja retencija natrija in vode. Pričakuje se kompenzacijska aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zato lahko nasprotno regulacijski mehanizmi, ki jih aktivirajo zaviralci ACE, prispevajo k obnovitvi fizioloških odzivov na povečan vnos soli.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lizinopril

Po peroralni uporabi so koncentracije v plazmi največje po približno šestih urah, biološka uporabnost lizinopрила pa je 29-odstotna. Lizinopril se ne veže na druge beljakovine v plazmi razen na ACE; organizem ga ne presnovi, zato se v urinu izloča nespremenjen. Učinkoviti razpolovni čas lizinopрила je 12,6 ure. Izločanje večine frakcije, ki ni vezana na beljakovine, spremlja počasnejše izločanje lizinopрила, vezanega na ACE, kar lahko povzroči podaljšano antihipertenzivno delovanje.

Pri ledvični okvari je izločanje lizinopрила podaljšano, zato bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Lizinopril se lahko iz plazme odstrani s hemodializo.

Amlodipin

Amlodipin se po peroralni uporabi počasi in skoraj popolnoma absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Vnos hrane ne vpliva na njegovo absorpcijo. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) se pojavi šest do deset ur po odmerjanju. Biološka uporabnost amlodipina je od 64- do 80-odstotna; njegov volumen porazdelitve je približno 20 l/kg. V sistemskem obtoku se 95 do 98 % amlodipina veže na beljakovine v plazmi. Amlodipin jetra v veliki meri presnovijo na neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % nespremenjene osnovne zdravilne učinkovine in 60 % presnovkov izloči z urinom. Izločanje iz plazme je dvofazno, pri čemer je končni razpolovni čas izločanja približno 30–50 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi se doseže po sedmih do osmih dneh neprekinjenega dnevnega odmerjanja. Amlodipin se primarno pretvori v neaktivne presnovke v jetrih, pri čemer se 10 % nespremenjene osnovne zdravilne učinkovine izloči z urinom. Amlodipina iz plazme ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Čas, potreben za doseganje največje koncentracije amlodipina v plazmi, (t_{max}) je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Očistek amlodipina je manjši, kar povzroči povečanje AUC in eliminacijskega razpolovnega časa pri starejših bolnikih. Amlodipin, ki se pri starejših in mlajših bolnikih uporablja v podobnih odmerkih, se enako dobro prenaša, zato se pri starejših osebah priporoča normalen odmerek.

Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovni čas amlodipina podaljšan.

Pri bolnikih z ledvično okvaro spremembe koncentracije amlodipina v plazmi niso v korelaciji s stopnjo ledvične okvare.

Fiksna kombinacija

Pri zdravilnih učinkovinah zdravila Lisonorm niso opisali nobenih farmakokinetičnih interakcij. Farmakokinetični parametri (AUC, C_{max} , t_{max} , razpolovni čas) se niso razlikovali od parametrov, ki so jih opazili po dajanju posameznih zdravilnih učinkovin v monoterapiji.

Hrana ne vpliva na gastrointestinalno absorpcijo zdravila Lisonorm.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lizinopril

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganjih samicah in samcih plodnost ni bila prizadeta pri odmerkih do 300 mg/kg (33-kratni največji priporočeni dnevni odmerek pri človeku glede na telesno površino). Pri miših, podganah in zajcih niso opazili nobenih teratogenih učinkov, pri čemer so bili odmerki 55-, 33- oziroma 0,15-krat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka pri človeku.

Amlodipin

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah in zajcih, ki so jim dajali do 10 mg/kg amlodipina (8- oziroma 23-kratni največji priporočeni dnevni odmerek pri človeku, ki je 10 mg na podlagi mg/m^2), niso ugotovili teratogenih in toksičnih učinkov na zarodek/plod. Amlodipin je pri tem odmerku podaljšal nosečnost in trajanje poroda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza
Natrijev karboksimetilškrob (vrste A)
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 tablet v belih, neprozornih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC/aluminija.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica.]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica.]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica.]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zložena škatla

1. IME ZDRAVILA

Lisonorm (glejte Dodatek I) 10/5 mg tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]
lizinopril/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg lizinopрила (kot dihidrata) in 5 mg amlodipina (kot besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica.]

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica.]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lisonorm 10/5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Lisonorm (glejte Dodatek I) 10/5 mg tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]
lizinopril/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica.]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

[Uporabno do]

4. ŠTEVILKA SERIJE

[Serija]

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Lisonorm in povezana imena (glejte Dodatek I) 10/5 mg tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]
lizinopril/amlodipin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Lisonorm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lisonorm
3. Kako jemati zdravilo Lisonorm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lisonorm
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO LISONORM IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Lisonorm so kombinirano zdravilo z amlodipinom, ki spada v skupino zdravil, imenovanih blokatorji kalcijevih kanalčkov, in lizinoprilom, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE). Zdravilo Lisonorm se uporablja za zdravljenje hipertenzije (visokega krvnega tlaka). Morda zaradi previsokega krvnega tlaka nimate nobenih simptomov, vendar pa lahko poveča tveganje nekaterih zapletov (kot je možganska kap ali srčni napad), če zdravil proti hipertenziji ne jemljete redno.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO LISONORM

Ne jemljite zdravila Lisonorm

Tega zdravila ne smete jemati:

- če ste alergični (preobčutljivi) na zdravilni učinkovini ali katero koli sestavino zdravila Lisonorm;
- če ste alergični na druge zaviralce ACE (kot so enalapril, kaptopril in ramipril) ali druge blokatorje kalcijevih kanalčkov (kot so nifedipin, felodipin ali nimodipin);
- če ste imeli ali imate angioedem (simptomi kot je srbenje, koprivnica, sopenje in otekanje dlani, grla, ust ali očesnih vek), ki je povezan ali nepovezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE;
- če je vaš krvni tlak prenizek (huda hipotenzija);
- če imate zoženo aorto (aortno stenozo), zoženo srčno zaklopko (mitralno stenozo), povečano debelino srčne mišice (hipertrofično kardiomiopatijo) ali kardiogeni šok (nezadostno dovajanje krvi v tkiva);
- če imate nestabilno angino pectoris (razen Prinzmetalove angine);
- če ste imeli v zadnjih 28 dneh srčni napad (miokardni infarkt);
- če ste noseči ali menite, da ste morda noseči;
- če dojite.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila LISONORM

Pred jemanjem tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate težave s srcem,
- imate težave z ledvicami,

- imate težave z jetri;
- ste na dializi;
- se boste zdravili z aferezo LDL za odstranjevanje holesterola,
- ste starejši od 65 let,
- ste na dieti z majhnim vnosom soli in uporabljate nadomestke ali dodatke soli, ki vsebujejo kalij,
- imate drisko ali bruhanje,
- pri vas opravljajo desenzibilizacijo za zmanjšanje alergije na pike čebel ali os,
- jemljete zdravila, navedena spodaj.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (kot so spironolakton, amilorid, triamteren, ki se uporabljajo za zmanjšanje zadrževanja tekočine), se lahko jemljejo v kombinaciji z zdravilom Lisonorm samo pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Posebno je treba biti previden, kadar se zdravilo Lisonorm jemlje skupaj z naslednjimi zdravili:

- diuretiki (za zmanjševanje zadrževanja tekočine),
- druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzivi),
- nesteroidna protivnetna zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (za zdravljenje artritisa, mišičnih bolečin, glavobola, vnetja, zvišane telesne temperature),
- litij, antipsihotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj,
- insulin in peroralni antidiabetiki,
- stimulansi avtonomnega živčevja (simpatikomimetiki), kot so efedrin, fenilefrin, ksilometazolin in salbutamol, ki se uporabljajo za zdravljenje zamašenega nosu, kašlja, prehlada in astme,
- imunosupresivna zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presadkov,
- alupurinol, ki se uporablja za zdravljenje putike,
- narkotiki, morfin in sorodna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje hude bolečine,
- zdravila proti raku,
- antacidi, ki se uporabljajo za zdravljenje zvečane kislosti v želodcu,
- anestetiki, ki se uporabljajo pri kirurških in nekaterih zobozdravstvenih posegih. Obvestite zdravnika ali zobozdravnika, da jemljete zdravilo Lisonorm, preden vam da lokalni ali splošni anestetik, saj obstaja tveganje kratkotrajnega padca krvnega tlaka,
- antikonvulzivi (kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin), ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije,
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb (rifampicin), okužb s HIV (ritonavir) in glivičnih okužb (ketokonazol),
- pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Jemanje zdravila Lisonorm skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Lisonorm se lahko jemlje s hrano ali brez nje, alkoholu pa se je treba med zdravljenjem izogibati.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Lisonorm **ne smete** uporabljati med nosečnostjo in dojenjem.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo lahko vpliva na sposobnost varnega upravljanja vozil in strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO LISONORM

Pri jemanju zdravila Lisonorm natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Lisonorm premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lisonorm, kot bi smeli

Takoj se obrnite na zdravnika ali obiščite nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Preveliko odmerjanje bo verjetno povzročilo zelo nizek krvni tlak, ki ga je treba skrbno spremljati. Če pa se pojavijo značilni simptomi, kot sta omotica in glavobol, se namestite v ležeč položaj z obrazom navzgor. Nadaljnje ukrepe bo uvedel zdravnik.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lisonorm

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto, da se izognete tveganju prevelikega odmerjanja. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Lisonorm neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Njihova pogostnost je opredeljena na naslednji način:

- zelo pogosti: prizadenejo več kot 1 od 10 uporabnikov,
- pogosti: prizadenejo 1 do 10 od 100 uporabnikov,
- občasni: prizadenejo 1 do 10 od 1.000 uporabnikov,
- redki: prizadenejo 1 do 10 od 10.000 uporabnikov,
- zelo redki: prizadenejo manj kot 1 od 10.000 uporabnikov,
- neznana: na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti pogostosti.

Pogosti neželeni učinki v kliničnem preskušanju zdravila Lisonorm so bili: glavobol, kašelj, omotica, palpitacije (hitrejši ali neredni srčni utrip) in srbenje.

Pri uporabi zdravila Lisonorm se lahko pojavijo alergijske (preobčutljivostne) reakcije. Prenehajte jemati zdravilo Lisonorm in takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas razvijejo kateri koli simptomi angioedema:

- težave pri dihanju z otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali grla ali brez njega;
- otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, ki lahko povzroči težave pri požiranju;
- hudo srbenje kože (z izboklinami).

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri samostojni uporabi amlodipina ali lizinopрила (zdravilnih učinkovinah) in ki se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Lisonorm, so naslednji:

Amlodipin

Pogosti neželeni učinki

Glavobol, edem (na primer otekanje gležnjev), občutek utrujenosti, zaspanost, občutek slabosti, omotica, bolečina v trebuhu, palpitacije (hitrejši ali neredni srčni utrip), slabost, rdečica.

Če ti učinki povzročajo težave ali trajajo več kot teden dni, o tem obvestite zdravnika.

Občasni neželeni učinki

Kožni izpuščaj, srbeča koža, prebavne motnje, kratka sapa, mišični krči, spremenjena črevesna navada, bolečine v mišicah ali sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v prsnem košu, spremembe razpoloženja, tresenje, motnje vida, piskanje v ušesih, hipotenzija, težave pri dihanju, spremenjeno okušanje, izcedanje iz nosu, povečana potreba po uriniranju, suha usta, žeja, izguba občutka za bolečino, povečano potenje, omedlevica, šibkost, povečanje prsi pri moških, impotenca, povečanje telesne teže, zmanjšanje telesne teže.

Zelo redki neželeni učinki

Alergijske reakcije, nenormalni testi jetrnega delovanja, vnetje jeter (hepatitis), porumenelost kože (zlatenica), povečana koncentracija glukoze v krvi, srčni napad (miokardni infarkt), neredni srčni utrip (aritmija), kašelj, hude kožne reakcije, otekanje ali občutljivost dlesni, rdeče lise na koži.

Lizinopril

Pogosti neželeni učinki

Glavobol, omotica ali vrtoglavica, predvsem kadar hitro vstanete, driska, kašelj, bruhanje, zmanjšanje prostornine urina.

Občasni neželeni učinki

Spremembe razpoloženja, angioedem (preobčutljivostna reakcija z nenadnim otekanje ustnic, obraza in vratu ter občasno stopal in dlani; angioedem je pogostejši pri temnopoltih bolnikih kot pri belcih), sprememba barve (bledo modra, ki ji sledi rdečica) in/ali otrplost ali mravljinčenje v prstih na rokah ali nogah (Raynaudov fenomen), spremembe okušanja, utrujenost, zaspanost ali nespečnost, čudne sanje, hiter srčni utrip, izcedanje iz nosu, slabost, bolečina v želodcu ali prebavne motnje, kožni izpuščaj, srbenje, impotenca, utrujenost, mišična šibkost.

Redki neželeni učinki

Zmedenost, akutne ledvične težave, suha usta, izguba las, luskavica, povečanje prsi pri moških.

Poslabšanje krvne slike: zmanjšano število rdečih krvnih celic, trombocitov (trombocitopenija), belih krvnih celic (nevtropenija, levkopenija, agranulocitoza). To lahko povzroči dolgotrajno krvavitev, utrujenost, šibkost, bolezen bezgavk, avtoimunske bolezni (pri kateri telo napade samo sebe). Verjetnejše so okužbe.

Zelo redki neželeni učinki

Zmanjšana koncentracija glukoze v krvi (hipoglikemija), sopenje ob bolečini v sinusih, vnetje pljuč, rumena koža in/ali oči (zlatenica), vnetje jeter in trebušne slinavke, hude kožne motnje (simptomi, ki vključujejo rdečico, mehurje in luščenje), potenje.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA LISONORM

Shranjujte pri temperaturi do 25°C!

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tablet Lisonorm ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnih omotih in škatli poleg oznake Rok uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo LISONORM

– Zdravilni učinkovini sta lizinopril in amlodipin. Ena tableta vsebuje 10 mg lizinoprila (kot dihidrata) in 5 mg amlodipina (kot besilata).

– Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrste A) in magnezijev stearat.

Izgled zdravila LISONORM in vsebina pakiranja

Tablete so bele ali skoraj bele, okrogle, sploščene s poševnim robom in razdelilno zarezo na eni strani ter vtisnjenim znakom »A+L« na drugi strani. Premer: približno 8 mm.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Pakiranje vsebuje 30 tablet v belih, neprozornih pretisnih oмотih iz PVC/PE/PVDC/aluminija.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

{Ime države članice} {Ime zdravila}

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica.]

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

[Izpolni država članica.]