

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛИ / ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В
ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Държава-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
България	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария		Dironorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Република Чехия		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Естония		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария	Dironorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Унгария	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария		Lisonorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Латвия		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария	Dironorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Литва		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария	Dironorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Полша		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария	Dironorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение
Румъния		Gedeon Richter Plc.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	таблетки	перорално

¹ В процедура за одобрение на името

<u>Държава-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария				приложение
Република Словакия		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Унгария	Dironorm	10 mg/5 mg	таблетки	перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА LISONORM И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Lisonorm представлява нов комбиниран препарат с фиксирани дози, съдържащ 10 mg лизиноприл (АСЕ-инхибитор) и 5 mg амлодипин (калциев антагонист), който е показан при пациенти, чието кръвно налягане е контролирано в достатъчна степен с лизиноприл и амлодипин, приемани едновременно при еднакво ниво на дозиране. Заявителят Gideon Richter кандидатства за получаване на разрешение за употреба в няколко държави-членки (Чешка Република, Естония, Литва, Латвия, Полша, Румъния и Словакия) чрез процедурата за взаимно признаване, като Унгария е референтната държава-членка. Започната е процедура по отнасяне съгласно чл. 29 поради опасения, изразени от Чешката Република и Латвия, относно потенциалния сериозен риск за общественото здраве във връзка с недостатъчните доказателства за биоеквивалентност, тъй като в първоначално представеното проучване за биоеквивалентност заявителят не използва оригиналните продукти (Aulin Gel) като референтни лекарствени препарати, а монокомпонентни генерични препарати.

В съответствие с регулаторните изисквания (СНМР/ЕWP/191583/2005) за нови комбинирани продукти с фиксирани дози, за които се предявяват претенции за заместване на показание, трябва да се представят официални доказателства за биоеквивалентност, данни за богат терапевтичен опит и надлежно установено съотношение полза/риск. За Lisonorm (новата комбинация лизиноприл 10 mg/амлодипин 5 mg) не е установено положително съотношение полза/риск, тъй като представеното първоначално проучване за биоеквивалентност не е проведено с подходяща контролна група, а предварителните резултати от новото проучване за биоеквивалентност (№. 67289) не позволяват обстоен анализ на съотношението полза/риск.

Поради това заявителят признава ограниченията, произтичащи от избора на продукти в първоначалното основно проучване за биоеквивалентност, и провежда проучване (Протокол № 67289) за изследване на биоеквивалентността на LISONORM FORTE (фиксирана комбинация от амлодипин 10 mg и лизиноприл 20 mg), на едновременното приложение на NORVASC 10 mg (съдържащ амлодипин 10 mg) и PRINIVIL 20 mg (съдържащ лизиноприл 20 mg), и на LISONORM (фиксирана комбинация от амлодипин 5 mg и лизиноприл 10 mg) на гладно.

Фармакокинетичните показатели за амлодипин и лизиноприл са изчислени с помощта на софтуера Bioequiv 3.5 с използване на независим от модела подход. Заявителят представя посочените фармакокинетични резултати за амлодипин и лизиноприл заедно с полулогаритмични криви за средната плазмена концентрация във времето. Представени са също средните геометрични съотношения, 90% доверителните интервали и съответните интраиндивидуални коефициенти на вариация за C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ за амлодипин и лизиноприл.

Като цяло СНМР счита, че заявителят е отговорил адекватно, предоставяйки резултатите от допълнително проучване – BES No. 67289, и е показал официални доказателства за биоеквивалентност. Цялостната постановка на проучването е надлежно описана предварително в протокола и се счита за приемлива. Участниците са избирани съгласно подходящи критерии за включване и схемата на приложение е стандартизирана, като са изключени фактори, влияещи върху фармакокинетичните взаимодействия. Интервалът за вземане на проби и периодът на елиминиране се считат за достатъчно дълги, а статистическата оценка също е подходяща. LC-MS/MS методите са валидирани за анализ и на двете съединения, а стабилността на пробите е документирана за периода на тяхното съхранение.

Въз основа на предоставените данни би могло да се направи извод за биоеквивалентност на амлодипин 10 mg и лизиноприл 20 mg след прилагане на еднократни перорални дози LISONORM FORTE, едновременно прилагане на NORVASC 10 mg и PRINIVIL 20 mg или

прилагане на LISONORM (фиксирана комбинация от амлодипин 5 mg и лизиноприл 10 mg). 90% доверителните интервали, изчислени за AUC(0-t), AUC(0-inf) и C_{max}, са в рамките на диапазона 0,8–1,25 и за двата компонента (лизиноприл и амлодипин).

С оглед на безопасността са отпаднали 3-ма участници. Докладвани са общо 96 нежелани събития след прием на доза от 35 от 48-те участници, получили поне една доза от проучвания препарат. Както може да се очаква при този тип лекарствени продукти, главоболието е най-често съобщаваното нежелано събитие. В допълнение при 16,7% (n=8) се наблюдава висока честота на удължаването на QT сегмента. Видът на удължаването на QT сегмента е сходен и при 3-те различни варианта за лечение, като няма статистически значими разлики между стойностите на QTc преди и след прием на дозата. В резюме, няма различия между трите изследвани препарата по отношение на нежеланите събития, свързани с прилагането на амлодипин и лизиноприл, а резултатите от проучването не повдигат допълнителни въпроси относно безопасността.

ОСНОВАНИЯ

Като се има предвид, че

- заявителят е представил проучване за биоеквивалентност – №. 67289, което показва, че изследваният продукт предизвиква сравними ФК профили за амлодипин и лизиноприл в комбинацията с фиксирани дози спрямо тези на референтните продукти (монокомпонентни).

- биоеквивалентността с монокомпонентните продукти е демонстрирана в достатъчна степен.

- профилът на безопасност на изпитвания продукт не показва различия по отношение на нежеланите събития, свързани с прилагането на амлодипин и лизиноприл, в сравнение с който и да е от референтните лекарствени препарати.

СНМР препоръчва предоставяне на разрешение(я) за употреба, като за тази цел в Приложение III за Lisonorm и сродни имена (вж. Приложение I) са представени кратка характеристика на продукта, данни върху опаковката и листовка.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лизонорм 10/5 mg таблетки (Lisonorm 10/5 mg tablets) и свързани с него имена (вж. Приложение I)
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 милиграма лизиноприл (като дихидрат) и 5 милиграма амлодипин (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла или почти бяла, кръгла, плоска таблетка със скосени ръбове, с делителна черта на едната страна и с отпечатан надпис „A+L” на другата страна. Диаметър: около 8 мм.
Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Lisonorm е показан като заместителна терапия при пациенти с кръвно налягане, адекватно контролирано с лизиноприл и амлодипин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Максималната дневна доза е една таблетка. Тъй като храната не влияе на абсорбцията, Lisonorm може да се приема независимо от храненето.

Пациенти с бъбречно увреждане

За да се определи оптималната начална доза и поддържащата доза при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да бъде проведено индивидуално титриране за всеки пациент за отделните компоненти лизиноприл и амлодипин. Lisonorm е показан само за пациенти, при които оптималната поддържаща доза лизиноприл и амлодипин е титрирана съответно на 10 mg и 5 mg. По време на терапията с Lisonorm трябва да се проследяват бъбречната функция, серумните нива на калия и натрия. В случай на нарушаване на бъбречната функция, приложението на Lisonorm трябва да бъде прекратено и заменено с адекватно определени дози на отделните компоненти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Елиминирането на амлодипин може да бъде удължено при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са установени прецизни препоръки за дозиране при такива случаи и поради това този лекарствен продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане.

Деца и юноши

Lisonorm не се препоръчва за употреба при деца под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

При клинични изпитвания няма промяна на профилите на ефикасност или безопасност на амлодипин и лизиноприл, свързана с възрастта. За да се открие оптималната поддържаща доза за пациенти в старческа възраст, трябва да бъде проведено индивидуално титриране за тях, като се използва свободна комбинация от лизиноприл и амлодипин. Lisonorm е показан само при пациенти, при които оптималната поддържаща доза лизиноприл и амлодипин е титрирана съответно на 10 mg и 5 mg (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лизиноприл или към някой друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ).
- Свръхчувствителност към амлодипин или към някои други производни на дихидропиридин.
- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества.
- Тежка хипотония.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишна терапия с АСЕ инхибитор.
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.4).
- Хемодинамично значима обструкция на изходния тракт на лявото предсърдие (аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия), митрална стеноза и кардиогенен шок.
- Сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда (през първите 28 дни).
- Нестабилна ангина пекторис (с изключение на ангина на Prinzmetal).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Значително спадане на кръвното налягане и оттам симптоматична хипотония могат да се появят при пациенти с обезводняване и/или недостиг на натрий в резултат на терапия с диуретици, загуба на течности от друг произход, като например прекомерна диафореза, продължително повръщане и/или диария (вж. точка 4.2). Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и, ако е необходимо, да се приложи интравенозно вливане на течности (интравенозна инфузия на физиологичен разтвор). За предпочитане е да се коригира обезводняването и/или недостига на натрий, преди да започне лечението с Lisonorm. След прилагане на първоначалната доза трябва внимателно да се следи величината на антихипертоничния ефект.

Аортна и митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички вазодилататори, Lisonorm трябва да се прилага с внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявото предсърдие и със стеноза на митралната клапа.

Увреждане на бъбречната функция

При някои пациенти с хипертония без изявено преди това бъбречносъдово заболяване се развива увеличаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначителни и преходни, особено когато заедно с диуретика се дават инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Това е по-вероятно да се случи при пациенти със съществуващо преди това бъбречно увреждане.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, са наблюдавани увеличения на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратими при прекъсване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. За да се определи оптималната поддържаща доза при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се направи индивидуално титриране за пациента за отделните компоненти лизиноприл и амлодипин, като внимателно се следи бъбречната функция. Lisonorm е показан само при

пациенти с титрирани оптимални поддържащи дози лизиноприл и амлодипин съответно 10 mg и 5 mg.

В случай на влошаване на бъбречната функция, Lisinorm трябва да се спре и да се замени с терапия с адекватно определени отделни компоненти. Също така може да е необходимо намаляване на дозата и/или спиране на диуретика.

Ангиоедем

Съобщава се за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително лизиноприл. В тези случаи приемът на Lisinorm трябва да се прекрати незабавно и пациентът да остане под внимателно медицинско наблюдение до пълно и трайно изчезване на симптомите.

Когато отоците са ограничени в областта на лицето, устните и крайниците, те обикновено отшумяват спонтанно; независимо от това, може да е полезно да се използват антихистамини за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, придружен от ларингеален едем, е потенциално летален. Ако едематозното подуване включва езика, глотиса или ларинкса, или има вероятност да предизвика обструкция на дихателните пътища, бързо трябва да се започне спешна терапия. Подходящите мерки включват подкожно приложение на 0,3-0,5 mg адреналин или бавно интравенозно приложение на 0,1 mg адреналин, последвано от глюкокортикостероиди и антихистамини, с едновременно мониториране на жизнените функции.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим водят до по-голяма честота на ангиоедем при пациенти от черната раса, отколкото при пациенти, които не са от черната раса.

Рядко се съобщава за интестинален едем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При тези пациенти има коремна болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи няма преди това ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са нормални. Ангиоедем е диагностициран чрез процедури, включващи компютърна томография или ехография, или по време на хирургична операция, а симптомите изчезват след спирането на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза на пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, при които има коремна болка.

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Съобщава се за анафилактичен шок при пациенти, диализирани с полиакрилонитрилна (например AN 69) мембрана и едновременно с това лекувани с АСЕ инхибитор, затова тази комбинация трябва да се избягва. При тези пациенти се препоръчва да се използва различен вид диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Анафилактични реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза)

Рядко при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат, се наблюдават животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват, като временно се спира терапията с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Десенсибилизация за отрова от пчела/оса

Рядко при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с *Hymenoptera* (например оса, пчела), се появяват анафилактични реакции. Тези животозастрашаващи реакции могат да се избегнат, като временно се спира терапията с АСЕ инхибитор.

Хепатотоксичност

Много рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до внезапна и бързоразвиваща се некроза и (понякога)

смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, които получават Lisinorm таблетки и при които се развива жълтеница или има изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да спрат Lisinorm и да се подложат на подходящо медицинско проследяване.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като няма установена препоръчителна дозировка, този лекарствен продукт следователно трябва да се прилага с внимание, като индивидуално се преценяват очакваните ползи и потенциални рискове от лечението.

Хематологична токсичност

Много рядко се съобщава за неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори (вж. точка 4.8). При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се появява неутропения. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след спиране на АСЕ инхибитора. Lisinorm трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагеноза на съдовете, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако бъбречната функция е предварително увредена. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се поддават на интензивна антибиотична терапия. Ако се използва Lisinorm при такива пациенти, препоръчва се периодично следене на левкоцитите и пациентите трябва да се инструктират да съобщават за всеки признак на инфекция.

Кашлица

Често се съобщава за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата не е продуктивна, продължителна и отшумява при спиране на терапията. Предизвиканата от АСЕ инхибитор кашлица трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургия/обща анестезия

При пациенти, на които се правят големи хирургични операции или по време на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, лизиноприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното отделяне на ренин. При поява на хипотония, вероятно като резултат от този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на обема.

Пациенти в старческа възраст

Когато старческата възраст се свързва с намаляване на бъбречната функция, се прилага дозирането на Lisinorm при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Хиперкалиемия

Наблюдавано е повишение на серумните нива на калия при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Пациентите, при които има риск да развият хиперкалиемия, включват тези с бъбречно увреждане, захарен диабет, остра сърдечна декомпенсация, дехидратация, метаболитна ацидоза или едновременно приемане на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта или всякакви други лекарствени продукти, свързани с повишение на серумните нива на калия (например хепарин). Ако е наложителна употребата на горепосочените вещества, препоръчва се редовно наблюдение на серумните нива на калия (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с лизиноприл

Вещества, влияещи върху нивата на калия: Калий-съхраняващите диуретици (например спиронолактон, амилорид и триамтерен) калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта и други вещества, които могат да повишат серумните нива на калия (например хепарин) могат да доведат до хиперкалиемия в комбинация с АСЕ инхибитори, особено при пациенти с бъбречно увреждане и други съществуващи преди това състояния (вж. точка 4.4). Ако трябва да се предпише лекарствен продукт, който влияе на нивата на калия, в комбинация с лизиноприл, препоръчва се следене на серумните нива на калия. Затова трябва внимателно да се обмисля едновременното приемане и то да се осъществява само с **повишено внимание и редовно проследяване** и на серумните нива на калия, и на бъбречната функция.

Диуретици: При добавяне на диуретик към терапията на пациент, приемащ Lisinopril, антихипертензивният ефект обикновено е адитивен (вж. точка 4.4). Лизиноприл намалява калиуретичния ефект на диуретиците.

Други антихипертензивни средства: Едновременната употреба на тези средства може да увеличи хипотензивните ефекти на Lisinopril. Едновременната употреба с глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилатори може още повече да намали кръвното налягане.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици: Едновременната употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до по-голямо намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект.

Алопуринол, прокаинамид, цитостатиците или имunosупресиращите средства (системни кортикостероиди) могат да доведат до увеличен риск от левкопения, когато се приемат едновременно с АСЕ инхибитори.

Антиацидните средства намаляват бионаличността на едновременно приеманите АСЕ инхибитори.

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите; пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани, за да се потвърди, че се получава желаният ефект.

Антидиабетични средства: Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и антидиабетични лекарствени продукти (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика повишено намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Изглежда, че този феномен се наблюдава с по-голяма вероятност по време на първите седмици на комбинирано лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства: Хроничното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства, включително високи дози ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибитора. Нестероидните противовъзпалителни лекарства и АСЕ инхибиторите упражняват адитивен ефект върху увеличението на серумния калий и могат да доведат да силно влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречната функция, като например пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

Литий: Елиминирането на литий може да се намали при едновременна употреба с АСЕ инхибитор и поради това трябва да се проследяват серумните нива на лития.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

СYP3A4 инхибитори: Проучване при пациенти в старческа възраст показва, че дилтиазем инхибира метаболизма на амлодипин, вероятно чрез СYP3A4 (плазмената концентрация се увеличава приблизително с 50% и ефектът на амлодипин се увеличава). Вероятността по-

мощните инхибитори на СYP3A4 (т.е. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) да увеличат плазмената концентрация на амлодипин в по-голяма степен от дилтиазем не може да се изключи. Изисква се внимание при едновременна употреба.

Индуктори на СYP3A4: Съвместното прилагане с антиконвулсивни средства (например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до намалена плазмена концентрация на амлодипин. Показано е клинично проследяване с възможност за регулиране на дозата на амлодипин по време на лечението с индуктор и след неговото спиране. Изисква се повишено внимание при едновременна употреба.

Други: При монотерапия амлодипин е прилаган безопасно с тиазидни диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, нитрати с продължително действие, сублингвален нитроглицерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарства (алуминиев хидроксид гел, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, нестероидни противовъзпалителни лекарства, антибиотици и перорални хипогликемични лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър.

Няма категорични епидемиологични доказателства за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността; въпреки това, не може да се изключи слабо увеличение на риска. Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).

Въпреки данните, че някои съединения на дихидропиридин са тератогенни при животни, данните при плъхове и зайци за амлодипин не дават доказателства за тератогенен ефект (вж. точка 5.3). Няма клиничен опит обаче за употребата на амлодипин при бременност, затова амлодипин е противопоказан по време на бременност.

Няма опит за употребата на Lisonorm при бременни жени от адекватно контролирани клинични изпитвания. Поради това Lisonorm е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). При диагностициране на бременност лечението с Lisonorm трябва веднага да бъде прекратено. При пациентки, планиращи бременност, Lisonorm трябва да се замени с алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност.

Кърмене

Lisonorm не се препоръчва при кърмене, тъй като лизиноприл може да се екскретира в човешката кърма (вж. точка 4.3). Не е известно дали амлодипин се екскретира в човешката кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lisonorm може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини (главно през началния период на лечение).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирано клинично изпитване (n=195) случаите на нежелани реакции не са били повече при пациенти, приемащи едновременно и двете активни вещества, отколкото при пациенти на монотерапия. Нежеланите реакции съответстват на съобщаваните по-рано при

амлодипин и/или лизиноприл. Нежеланите реакции обикновено са леки, преходни и рядко са били основание за прекъсване на лечението с Lisonorm. Най-честите нежелани лекарствени реакции при тази комбинация са главоболие (8%), кашлица (5%) и замайване (3%).

При контролирани клинични изпитвания са съобщавани следните нежелани реакции при $\geq 1\%$ от пациентите, при които едновременно е прилаган амлодипин плюс лизиноприл или монотерапии с амлодипин и лизиноприл (вж. таблицата по-долу):

Системо-органна класификация	Нежелана реакция	Lisonorm (n=64)	Амлодипин (n=64)	Лизиноприл (n=64)
Нарушения на нервната система	Замайване	3%	1,5%	4,4%
	Главоболие	8%	6%	8,8%
Сърдечни нарушения	Палпитация	1,5%	4,6%	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	5%	3%	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене		1,5%	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	1,5%		

Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), не е известна (не може да се изчисли от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с лизиноприл и амлодипин независимо:

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Потискане на костния мозък, Агранулоцитоза, Левкопения, Неутропения, Тромбоцитопения, Хемолитична анемия, Анемия, Лимфаденопатии	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Автоимунни нарушения	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипогликемия	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести:	Промяна на настроението, Нарушения на съня	Безсъние, Промяна на настроението

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
	Редки:	Психични нарушения	
Нарушения на нервната система	Чести: Нечести: Много редки	Замайване, Главоболие Вертиго, Парестезия, Нарушения на вкуса	Сомнолентност, Замайване, Главоболие Синкоп, Трemor, Изменения на вкуса, Хипоестезия, Парестезия Периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести:		Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести:		Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Чести: Нечести: Много редки	Инфаркт на миокарда (вж. точка 4.4), Тахикардия, Палпитации	Палпитации Инфаркт на миокарда, Вентрикуларна тахикардия, Предсърдно мъждене, Аритмия
Съдови нарушения	Чести: Нечести: Много редки	Ортостатична хипотония Мозъчносъдов инцидент (вж. точка 4.4), Феномен на Рейно)	Енхизома Хипотония Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Нечести: Много редки	Кашлица Ринит Бронхоспазъм, Алергичен алвеолит/Еозинофилна пневмония, Синусит	Диспнея, ринит Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Нечести: Редки: Много редки	Диария, Повръщане Коремна болка, Гадене, Лошо храносмилане Сухота в устата Панкреатит, Интестинален ангиоедем	Коремна болка, Гадене Повръщане, Диспепсия, Изменения на ритъма на дефекация, Сухота в устата Панкреатит, Гастрит, Гингивална хиперплазия
Хепато-билиарни	Много редки	Чернодробна недостатъчност,	Хепатит, Жълтеница,

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
нарушения		Хепатит, Жълтеница (вж. точка 4.4)	Холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p>Нечести:</p> <p>Редки:</p> <p>Много редки</p>	<p>Свръхчувствителност /Ангиедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4), Обрив, Пруритус</p> <p>Псориазис, Уртикария, Алопеция</p> <p>Токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson, Еритема мултиформе, Пемфигус, Диафореза</p> <p>Съобщава се за синдром, който може да включва един или повече от следните симптоми: висока температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителен ANA, повишена стойност на СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви</p>	<p>Алопеция, Обрив, Пурпура, Промяна на цвета на кожата, Диафореза, Пруритус</p> <p>Еритема мултиформе , Ангиедем, Уртикария</p>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести:		Артралгия, Миалгия, Мускулни крампи, Болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p>Чести:</p> <p>Нечести:</p> <p>Редки:</p> <p>Много редки</p>	<p>Бъбречна дисфункция</p> <p>Остра бъбречна недостатъчност, Уремия</p> <p>Олигурия, Анурия</p>	Нарушения в уринирането, Ноктурия, Увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<p>Нечести:</p> <p>Редки:</p>	<p>Импотентност</p> <p>Гинекомастия</p>	Импотентност, Гинекомастия
Общи нарушения и	Чести:		Едема, Умора

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
ефекти на мястото на приложение	Нечести:	Умора, Астения	Гръдна болка, Болка, Физическо неразположение, Астения
Изследвания	Нечести:	Повишаване на уреята в кръвта, Повишаване на серумния креатинин, Хиперкалиемия, Повишаване на чернодробните ензими	Повишаване на теллото, Намалване на теллото
	Редки:	Намалване на хемоглобина, Намалване на хематокрита, Повишаване на серумния билирубин, Хипонатриемия	
	Много редки		Повишаване на чернодробните ензими

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация с изразена хипотония, циркулаторен шок, електролитни разстройства, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица. Препоръчва се провеждане на симптоматично лечение (поставяне на пациента в легнало положение, наблюдение и, ако е необходимо, поддържане на сърдечната функция, артериалното налягане, нивото на течностите и електролитния баланс). В случаи на тежка хипотония се налага повдигане на долните крайници и когато интравенозните вливания не показват задоволителен резултат, може да се наложи провеждане на поддържаща терапия чрез въвеждане на периферни вазопресорни средства, освен ако няма противопоказания за тяхното прилагане. Ако има възможност, трябва да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за възвръщане на ефекта от блокирането на калциевите канали.

Тъй като амлодипин се абсорбира бавно, в някои случаи може да се приложи стомашна промивка.

Лизиноприл може да бъде отстранен от системното кръвообръщение посредством хемодиализа. Амлодипин обаче е силно свързан с протеините и поради това е малко вероятно диализата да бъде от полза (вж. точка 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и блокери на калциевите канали, АТС код: C09BB03

Lisonorm е комбинация с фиксирана доза, съдържаща активните вещества лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл

Лизиноприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), който води до намаляване на плазмения ангиотензин II и оттам нивата на алдостерон, и повишава нивата на вазодилатора брадикинин. Той намалява периферното съдово съпротивление и системното кръвно налягане. Тези промени могат да бъдат съчетани с повишаване на сърдечния дебит при непроменена сърдечна честота, а така също и с увеличаване на бъбречния кръвен ток. При хипергликемични пациенти лизиноприл допринася за възстановяване на нарушената ендотелна функция.

Антихипертензивният ефект на лизиноприл обикновено настъпва 1 час след неговия прием и достига пик след 6 часа. Неговата продължителност на действие е 24 часа – също в зависимост от дозата. Антихипертензивната ефикасност на лизиноприл също се поддържа дългосрочно. Внезапното прекъсване на лечението с лизиноприл не се свързва със значителен възвратен (rebound) ефект (повишаване на кръвното налягане).

Въпреки че основният ефект се осъществява от ренин-ангиотензин-алдостерон системата, лизиноприл е ефикасен също при пациенти с хипертония, които имат ниска активност на плазмения ренин. В допълнение на своя директен ефект за понижаване на кръвното налягане, лизиноприл намалява албуминурията, като променя хемодинамичните условия и структурата на тъканта на бъбречните гломерули. При контролирани клинични изпитвания, проведени при пациенти с диабет, не са установени промени на нивото на кръвната захар и увеличаване на случаите на хипогликемия.

Амлодипин

Амлодипин е блокер на калциевите канали от дихидропиридинов тип. Той възпрепятства навлизането на калций в миокардните и гладкомускулните съдови клетки посредством инхибиране на бавните калциевийонни канали на клетъчните мембрани. Амлодипин понижава тона на гладката мускулатура на артериолите, а по този начин и периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на системното кръвно налягане. Амлодипин упражнява и антиангинозен ефект посредством разширяване на периферните артериоли, а така също и чрез понижаване на сърдечното следнатоварване, без да води до рефлексна тахикардия и съответно намалява енергийната консумацията и кислородната нужда на сърдечния мускул. Амлодипин може да разшири коронарните съдове (артерии и артериоли); той подобрява снабдяването с кислород на миокарда както в интактните, така и в исхемичните зони.

Дозирането на амлодипин веднъж дневно понижава кръвното налягане при пациенти с хипертония и в легнало, и в изправено положение, в целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието не настъпва остра хипотония.

Активността на блокиране на калциевите канали, например, води до разширяване на артериите, съпроводено от задържане на натрий и вода. Трябва да се очаква компенсаторно активиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и следователно контрарегулаторни механизми, активирани от АСЕ инхибиторите, могат да допринесат за възстановяване на физиологичния отговор към увеличаване на прием на сол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лизиноприл

След перорално приложение пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 6 часа; бионаличността му е 29%. Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини за разлика от АСЕ инхибиторите; не се метаболизира в организма и се екскретира непроменен в урината. Ефективният полуживот на лизиноприл е 12,6 часа. Основното елиминиране на несвързаната с протеините фракция се съпровожда от свързания в най-ниска степен с АСЕ лизиноприл и това може да доведе до удължено антихипертензивно действие.

Елиминирането на лизиноприл е удължено при бъбречно увреждане и поради това може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Лизиноприл може да бъде отделен от плазмата чрез диализа.

Амлодипин

Амлодипин бавно и почти напълно се абсорбира от гастроинтестиналния тракт след перорално приложение. Абсорбцията му не се повлиява от консумацията на храна. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) настъпва от 6 до 10 часа след прилагане на дозата. Бионаличността на амлодипин е 64 до 80%; степента на разпределение е приблизително 20 l/kg. В системното кръвообращение 95 до 98% от амлодипин е свързан с плазмените протеини. Амлодипин в голяма степен се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от непромененото изходно съединение и 60% от метаболитите се екскретират с урината. Елиминирането от плазмата е двуфазно с крайно време на полуживот от около 30-50 часа. Стабилни плазмени нива се достигат след 7 до 8 дни при последователно дневно дозиране. Амлодипин се преобразува в неактивни метаболити главно в черния дроб, като 10% непроменено изходно съединение се екскретира с урината. Амлодипин не може да бъде елиминиран от плазмата чрез диализа.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Клирънсът на амлодипин е по-нисък, което води до увеличаване на AUC и времето на полуживот при пациенти в старческа възраст. Амлодипин, приложен в сходни дози при пациенти в старческа възраст или по-млади пациенти, е с еднакво добра поносимост, поради което се препоръчва нормален дозов режим за пациенти в старческа възраст.

Времето на полуживот на амлодипин е удължено при пациенти с чернодробно увреждане.

При пациентите с бъбречно увреждане промените в плазмените концентрации на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане.

Комбинация с фиксирана доза

Не са описани фармакокинетични взаимодействия между активните вещества на Lisonorm. Фармакокинетичните параметри (AUC, C_{max} , t_{max} , време на полуживот) не са различни от наблюдаваните при прилагане на веществата поотделно.

Стомашно-чревната абсорбция на Lisonorm не се повлиява от приема на храна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лизиноприл

Предклиничните данни не показват специален риск за хората, основавайки се на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. При женски и мъжки плъхове, фертилитетът не е бил засегнат в дози до 300 mg/kg (33 пъти над максималната препоръчвана дневна доза при хора в сравнение с площта на тялото). Не са наблюдавани тератогенни ефекти на лизиноприл при мишки, плъхове и зайци, на които са прилагани дози, съответно 55 пъти, 33 пъти и 0,15 пъти над максималната препоръчвана дневна доза при хора.

Амлодипин

Предклиничните данни не показват специален риск за хората на базата на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. При плъхове и зайци, на които по време на гестацията е даван до 10 mg/kg амлодипин (съответно, 8 пъти и 23 пъти над максималната препоръчвана дневна доза при хора, която е 10 mg на база mg/m²), не са открити тератогенни

или други ембрио/фетотоксични ефекти. При това ниво на дозиране amlodipine е удължил продължителността на гестацията и на родовия процес.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

30 таблетки в бели, непрозрачни PVC/PE/PVDC алуминиеви блистери

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}
<{телефон}>
<{факс}>
<{e-mail}>

8. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лизонорм 10/5 mg таблетки (вж. приложение I)
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Лизиноприл/амлодипин

Lisonorm 10/5 mg
лизиноприл/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лизиноприл (като дихидрат) и 5mg амлодипин (като безилат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ДОСЕГА И ПОГЛЕДА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{телефон}>

<{факс}>

<{e-mail}>

12. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лизонорм 10/5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИТЕ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лизонорм 10/5 mg таблетки (вж. приложение I)
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
лизиноприл/амлодипин

Lisonorm 10/5 mg
лизиноприл/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

[Годен до:]

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

[Партида:]

5. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Лизонорм 10 mg/5mg таблетки и свързани с него имена (вж. Приложение I)
[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]
Лизиноприл/Амлодипин

Lisonorm and associated names (see Annex I) 10 mg/5mg tablets
[See Annex I - To be completed nationally]
Лизиноприл/Амлодипин

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Лизонорм и за какво се използва
2. Преди да приемете Лизонорм
3. Как да приемате Лизонорм
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лизонорм
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ЛИЗОНОРМ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Лизонорм таблетки е комбиниран продукт от амлодипин, който принадлежи към групата лекарства, наречени блокери на калциевите канали, и от лизиноприл, който принадлежи към групата лекарства, наречени инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Лизонорм се използва за лечение на хипертония (високо кръвно налягане). Повишеното кръвно налягане не винаги е симптомно проявено, но то може да бъде свързано с повишен риск за развитие на редица усложнения (напр. инсулт или инфаркт), ако Ви не приемате редовно Вашето антихипертензивно лекарство.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ЛИЗОНОРМ

Не приемайте Лизонорм

Не трябва да приемате това лекарство:

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или някоя от другите съставки на Лизонорм
- Ако сте алергични към други АСЕ инхибитори (като еналаприл, каптоприл и рамиприл) или други блокери на калциевите канали (като нифедипин, фелодипин или нимодипин)
- Ако сте имали ангиоедем (симптоми като сърбеж, копривна треска, свиркащо дишане и подуване на ръцете, гърлото, устата или клепачите), свързани или не с лечението с АСЕ инхибитор
- Ако кръвното Ви налягане е твърде ниско (тежка хипотония)
- Ако имате стеснение на аортата (аортна стеноза), стеснение на сърдечната клапа (митрална стеноза), увеличение на дебелината на сърдечния мускул (хипертрофична

- кардиомиопатия) или кардиогенен шок (недостатъчно кръвоснабдяване на Вашите тъкани)
- Ако имате нестабилна ангина (с изключение на ангина на Принцметал)
 - Ако сте имали инфаркт (инфаркт на миокарда) през последните 28 дни
 - Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна
 - Ако кърмите

Обърнете специално внимание при употребата на ЛИЗОНОРМ

Преди лечението трябва да информирате Вашия лекар, ако:

- имате сърдечни проблеми
- имате бъбречни проблеми
- имате чернодробни проблеми
- сте на диализа
- Ви предстои лечение, наречено LDL афереза, за отстраняване на холестерол
- сте над 65 години
- ако сте на диета с ниско съдържание на сол и употребявате калий-съдържащи заместители на солта или добавки
- имате диария или повръщате
- провеждате десенсибилизиращо лечение за намаляване на алергията към ужилване от пчела или оса
- приемате някое от лекарствата, изброени по-долу

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Калий-съхраняващи диуретици (като спиронолактон, амилорид, триамтерен, използвани за намаляване на задържането на течности) могат да се приемат заедно с Лизонорм само под непосредствено медицинско наблюдение.

Необходимо е специално внимание, когато Лизонорм се приема заедно със следните лекарства:

- диуретици (използвани за намаляване на задържането на течности)
- други лекарства, използвани за понижаване на кръвното налягане (антихипертонични средства)
- нестероидни противовъзпалителни лекарства като ацетилсалицилова киселина (използвана за лечение на артрит, болки в мускулите, главоболие, възпаление, висока температура)
- литий, антипсихотични средства, използвани за лечение на психични разстройства
- инсулин и противодиабетни средства, приемани през устата
- автономни стимуланти на нервната система (симпатомиметици), като ефедрин, фенилефрин, ксилометазолин и салбутамол, използвани за лечение на запушване на носа, кашлица, настинка и астма.
- имunosупресори, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантат
- алупуринол, използван за лечение на подагра
- наркотични вещества, морфин и свързани с тях лекарства, използвани за лечение на силна болка
- лекарства срещу рак
- антиацидни средства, използвани за лечение на стомашни киселини
- упойващи вещества, използвани в хирургията или при някои стоматологични процедури. Кажете на вашия лекар или зъболекар, че приемате Лизонорм, преди поставяне на местна или обща упойка, поради риск от бързо понижаване на кръвното налягане
- антиконвулсанти (като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), използвани за лечение на епилепсия
- лекарства, използвани за лечение на бактериални (рифампицин), HIV (ритонавир) или гъбични инфекции (кетоконазол).
- билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Прием на Лизонорм с храни и напитки

Лизонорм може да се приема със или без храна, но употребата на алкохол трябва да се избягва по време на лечението.

Бременност и кърмене

Лизонорм **не трябва** да се използва по време на бременност и кърмене.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете каквото и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Лизонорм може да окаже влияние на способността Ви за безопасно шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ЛИЗОНОРМ

Винаги приемайте Лизонорм точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Ви се струва, че ефектът от Лизонорм е прекалено силен или прекалено слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Лизонорм

Свържете се незабавно с Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката болница.

Има вероятност предозирането да доведе до силно понижаване на кръвно налягане, което трябва да бъде непосредствено наблюдавано, и ако се появят характерни симптоми като замаяване и главоболие, трябва да легнете с лицето нагоре. Вашият лекар ще вземе по-нататъшни мерки.

Ако сте пропуснали да приемете Лизонорм

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка, и така ще избегнете риск от предозиране. Приемете следващата доза в обичайното време.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Лизонорм може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата се определя, както следва:

- много чести: засягат повече от 1 на 10 пациенти
- чести: засягат от 1 до 10 на 100 пациенти
- нечести: засягат от 1 до 10 на 1 000 пациенти
- редки: засягат от 1 до 10 на 10 000 пациенти
- много редки: засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти
- неизвестна: честотата не може да се определи от наличните данни.

Честите нежелани лекарствени реакции при клинично изпитване с Лизонорм таблетки са: главоболие, кашлица, замаяване, палпитации (учестен или неравномен сърдечен ритъм) и сърбеж.

При употребата на Лизонорм могат да възникнат алергични реакции (реакции на свръхчувствителност). Трябва да прекратите приема на Лизонорм и незабавно да потърсите медицинска помощ, ако развие някои от следните симптоми на *ангиоедем*:

- затруднено дишане със или без отоци по лицето, устните, езика и/или гърлото.
- отоци по лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да причинят затруднения при преглъщане.

- силен сърбеж по кожата (с изпъкнал обрив)

Други нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава при самостоятелната употреба на амлодипин или лизиноприл (двете активни вещества) и които могат да се появят при Лизонорм, са следните:

Амлодипин

Чести нежелани лекарствени реакции

Главоболие, оток (например подуване в глезена), чувство на умора, сънливост, неразположение, замаяване, коремна болка, палпитации (учестен или неравномерен сърдечен ритъм), гадене, горещи вълни.

Кажете на Вашия лекар, ако тези реакции Ви причиняват проблеми или ако продължат повече от една седмица.

Нечести нежелани лекарствени реакции

Обрив по кожата, сърбеж по кожата, лошо храносмилане, задух, мускулни спазми, нарушен ритъм на изхождане, болки в мускулите или ставите, болка в гърба, болка в гърдите, промени в настроението, тремор, зрителни нарушения, шум в ушите, ниско кръвно налягане, затруднено дишане, вкусови изменения, хрема, повишена нужда от уриниране, сухота в устата, жажда, загуба на усещане за болка, повишено изпотяване, прималвяване, слабост, уголемяване на гърдите при мъже, импотентност, увеличаване на теглото, намаляване на теглото.

Много редки нежелани лекарствени реакции

Алергични реакции, анормални показатели на чернодробната функция, възпаление на черния дроб (хепатит), пожълтяване на кожата (жълтеница), повишаване на кръвната захар, инфаркт (инфаркт на миокарда), неправилен ритъм на сърцето (аритмия), кашлица, тежки кожни реакции, отичане или болезненост на венците, зачервени участъци по кожата.

Лизиноприл

Чести нежелани лекарствени реакции

Главоболие, замаяване или виене на свят, особено при бързо изправяне, диария, кашлица, повръщане, намаляване на количеството на урината.

Нечести нежелани лекарствени реакции

Променливо настроение, ангиоедем (реакция на свръхчувствителност с внезапно подуване на устните, лицето и врата, и понякога на стъпалата и ръцете; по-висок процент на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти), промяна на цвета (бледосиньо, последвано от почервяване) и/или скованост или изтръпване на пръстите на ръцете или краката (феномен на Рейно), вкусови промени, умора, сънливост или затруднения при заспиване, необичайни сънища, ускорен сърдечен ритъм, хрема, гадене, болка в стомаха или лошо храносмилане, обриви по кожата, сърбеж, импотентност, изтощение, мускулна слабост).

Редки нежелани лекарствени реакции

Объркване, остри бъбречни проблеми, сухота в устата, косопад, псориазис, уголемяване на гърдите при мъжете.

Влошаване на кръвната картина: намаляване на червените кръвни клетки, на тромбоцитите (тромбоцитопения), на белите кръвни клетки (неутропения, левкопения, агранулоцитоза). Това може да доведе до удължено кървене, изтощение, слабост, заболяване на лимфните възли, автоимунни заболявания (при които тялото се самоатакува). Инфекции са по-вероятни.

Много редки нежелани лекарствени реакции

Понижаване на кръвната захар (хипогликемия), болка в синусите, хрипове, възпаление на белите дробове, жълта кожа и/или очи (жълтеница), възпаление на черния дроб или панкреаса, тежки кожни заболявания (чиито симптоми включват зачервяване, образуване на мехури и белене), изпотяване.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ЛИЗОНОРМ

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Лизонорм таблетки след изтичане на срока на годност, отбелязан върху блистерите и картонената опаковка след надписа „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа ЛИЗОНОРМ

- Активните вещества са лизиноприл и амлодипин. Всяка таблетка съдържа 10 mg лизиноприл (като дихидрат) и 5 mg амлодипин (като безилат).
- Другите съставки са целулоза микрокристална, натриев нишестен гликолат (тип А) и магнезиев стеарат.

Как изглежда ЛИЗОНОРМ и какво съдържа опаковката

Таблетките са бели или почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, с делителна черта от едната страна и с надпис „A+L” от другата страна. Диаметър: около 8 mm.

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Опаковките съдържат таблетки в бели, непрозрачни PVC/PE/PVDC алуминиеви блистери.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕЕА под следните имена:

{Име на държавата-членка} {Име на лекарствения продукт}

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно одобрение на листовката {мм/гггг}.

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]