

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI, TAOTLEJA,
MÜÜGILOA HOIDJA LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Bulgaaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari		Dironorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Tšehhi		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Eesti		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Ungari	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.		Lisonorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Läti		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Leedu		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Poola		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne
Rumeenia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne

¹ Nime kooskõlastamine on pooleli

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Slovakkia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungari.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletid	suukaudne

II LISA

EMEA POOT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LISONORMI JA SEOTUD NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Lisonorm on uus fikseeritud annusekombinatsiooniga ravim, mis sisaldab 10 mg lisinopriili (ACE-inhibiitor) ja 5 mg amlodipiini (kaltsiumi antagonist) ning mille kasutamine on näidustatud patsientidel, kelle vererõhku on õnnestunud küllaldaselt langetada lisinopriili ja amlodipiini ühesuguses annuses koos kasutamise abil. Müügiloa taotleja Gideon Richter taotles müügiluba mitmes liikmesriigis (CZ, EE, LT, LV, PL, RO ja SK) vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu, kus viiteliikmesriigiks oli Ungari. Artikli 29 kohane esildismenetlus algatati Tšehhi Vabariigi ja Läti tõstatatud probleemi alusel, et kõnealune ravim võib ohustada tõsiselt rahvatervist, kuna bioekvivalentsuse tõendid on puudulikud, sest müügiloa taotleja ei kasutanud esialgselt esitatud bioekvivalentsusuuringus võrdlusravimitena originaalravimeid (Aulin Gel), vaid monokomponente sisaldavaid geneerilisi ravimeid.

Vastavalt regulatiivsetele nõuetele (CHMP/EWP/191583/2005) tuleb uute fikseeritud annusekombinatsiooniga ravimite puhul, mille jaoks taotletakse näidustuste korral teise ravimi asendamise võimalust, esitada bioekvivalentsuse ametlik tõendus, raviomaduste ulatusliku tuntuse tõendus ja kasulikkuse ja riski suhte adekvaatne hinnang. Lisonormi (uus kombinatsioon lisinopriil 10 mg / amlodipiin 5 mg) puhul ei olnud kindlaks tehtud positiivset kasulikkuse ja riski suhet, arvestades, et esimest läbiviidud bioekvivalentsusuuringut ei kontrollitud asjakohaselt ning et uue bioekvivalentsusuuringu (Nr 67289) esialgsed tulemused ei võimaldanud kasulikkuse ja riski suhte täielikku hindamist.

Seetõttu nõustus taotleja asjaoluga, et esimeses määrava tähtsusega bioekvivalentsusuuringus esines seoses ravimivalikuga teatud puudusi ning teostas uuringu (protokoll nr 67289), et uurida LISONORM FORTE (fikseeritud kombinatsioon amlodipiin 10 mg ja lisinopriil 20 mg) bioekvivalentsust, NORVASC-i 10 mg (sisaldab 10 mg amlodipiini) ja PRINIVIL-i 20 mg (sisaldab 20 mg lisinopriili) samaaegset kasutamist ja LISONORM-i (fikseeritud kombinatsioon amlodipiin 5 mg ja lisinopriil 10 mg) kasutamist patsientidel, kes ei olnud midagi söönud.

Amlodipiini ja lisinopriili farmakokineetilised parameetrid arvatati Bioequiv 3.5 tarkvara abil mudelist sõltumatute näitajate lähenemisviisi kasutades. Müügiloa taotleja esitas kõnealused amlodipiini ja lisinopriili farmakokineetilised parameetrid koos poollogaritmiliste keskmiste plasmakontsentratsioonide-aja kõveratega. Esitati ka amlodipiini ja lisinopriili plasmakontsentratsioonide geomeetriselised keskmised, 90% usaldusvahemikud ja vastavad intraindividuaalsed plasmakontsentratsioonide variatsioonid C_{max} , AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$ puhul.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa taotleja vastus, täiendava uuringu BES Nr 67289 esitatud tulemused olid piisavad bioekvivalentsuse ametlikuks tõendamiseks. Uuringu üldist ülesehitust oli protokollis piisavalt täpsustatud ning seda peeti vastuvõetavaks. Uuringualused olid valitud asjakohaste kriteeriumide alusel ja uuringuskeem oli standardne, farmakokineetilisi koostoimeid mõjutavaid tegureid välistav. Proovide võtmise intervall ning elimineerimisperiood hinnati piisavalt pikaks ja statistilist hindamist peeti asjakohaseks. LC-MS/MS meetodid valideeriti mõlema komponendi analüüsi puhul ja proovide stabiilsus oli dokumenteeritud kogu proovide säilitusperioodi vältel.

Esitatud andmete alusel võis lugeda nii amlodipiini 10 mg kui lisinopriili 20 mg bioekvivalentsuse pärast LISONORM FORTE ühekordsete suukaudsete annuste manustamist, NORVASC-i 10 mg ja PRINIVIL-i 20 mg koos manustamist või LISONORM-i (fikseeritud kombinatsioon amlodipiin 5 mg ja lisinopriil 10 mg) manustamist tõendatuks. $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ ja C_{max} puhul arvatud 90% usaldusvahemikud jäid mõlema komponendi (lisinopriil ja amlodipiin) puhul vahemikku 0,8–1,25.

Ohutust arvestades langes välja kolm uuringualust. 35 uuringualust 48st, kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit, teatasid kokku 96st annusejärgsest kõrvaltoimest. Nagu kõnealust liiki ravimpreparaadi puhul võis eeldada, oli kõige sagedam teatatud kõrvaltoime peavalu. Lisaks esines sageli QT-aja pikenemist, seda täheldati 16,7% uuringualustest (n=8). QT-aja pikenemine oli samane kõigi kolme ravivõimaluse puhul ning annuse-eelsete ja annusejärgsete QT-aja väärtuste vahel ei täheldatud märkimisväärseid statistilisi erinevusi. Kokkuvõttes ei esinenud kolme uuritud ravivõimaluse puhul amlodipiini ja lisinopriili manustamisega seotud kõrvaltoimete vahel erinevusi ja uuringutulemused ei tõstatanud uusi ohutust puudutavaid probleeme.

ALUSED

Arvestades, et

- taotleja esitas bioekvivalentsusuuringu nr 67289, millest ilmneb, et uuritava ravimpreparaadi farmakokineetilised parameetrid amlodipiini ja lisinopriili fikseeritud annusekombinatsiooni puhul on võrreldavad võrdlusravimite (monokomponente sisaldavad) farmakokineetiliste parameetritega;
- bioekvivalentsus monokomponente sisaldavate ravimpreparaatidega on veenvalt tõestatud;
- uuritava ravimpreparaadi ohutusprofiilist ei ilmne, et amlodipiini ja lisinopriili manustamisega seotud kõrvaltoimed erineksid kummagi võrdlusravimi omadest,

soovitas inimravimite komitee muuta Lisonormi ja seotud nimetuste (vt I lisa) müügilube, mille jaoks on III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lisonorm ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 10/5 mg tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 10 mg lisinopriili (dihüdraadina) ja 5 mg amlodipiini (besülaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või määrdunud valge ümmargune lame kaldus servadega tablett, mille ühel poolel on poolitusjoon ja teisel poolel graveering "A+L". Diameeter: umbes 8 mm.
Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Lisonorm on näidustatud asendusravina patsientidele, kellel lisinopriili ja amlodipiini samade annuste üheaegsel kasutamisel on saavutatud adekvaatne kontroll vererõhu väärtuste üle.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on üks tablett. Kuna toit ei mõjuta ravimi imendumist, võib Lisonormi manustada toidukordadest sõltumata, st enne sööki, söögi ajal või peale sööki.

Neerukahjustusega patsiendid

Optimaalse alg- ja säilitusannuse leidmiseks neerukahjustusega patsientide jaoks tuleb sobiv individuaalne annus leida lisinopriili ja amlodipiini eraldi koostisosi kasutades. Lisonorm on näidustatud ainult nendele patsientidele, kelle puhul lisinopriili ja amlodipiini optimaalsed säilitusannused on vastavalt 10 mg ja 5 mg. Ravi ajal Lisonormiga tuleb jälgida neerufunktsiooni, seerumi kaaliumi- ja naatriumisisaldust. Neerufunktsiooni halvenemisel tuleb Lisonormi kasutamine katkestada ja asendada see sobivalt kohandatud individuaalsete koostisosadega.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel võib amlodipiini eliminatsioon olla aeglustunud. Kindlaid annustamissoovitusi sellel puhul ei ole ja seetõttu tuleb maksakahjustusega patsientidele seda ravimit manustada ettevaatusega.

Lapsed ja noorukid

Lisonormi ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Eakad patsiendid (> 65 aasta)

Kliinilistes uuringutes ei esinenud vanusega seotud muutusi amlodipiini või lisinopriili efektiivsuse või ohutuse profiilis. Optimaalse säilitusannuse leidmiseks eakate patsientide jaoks tuleb individuaalne sobiv annus leida lisinopriili ja amlodipiini vabal kombineerimisel. Lisonorm on näidustatud ainult nendele patsientidele, kelle puhul lisinopriili ja amlodipiini optimaalsed säilitusannused on vastavalt 10 mg ja 5 mg (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus lisinopriili või mõne teise angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori suhtes.
- Ülitundlikkus amlodipiini või mõne teise dihidropüridiini derivaadi suhtes.
- Ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raske hüpotensioon.
- Anamneesis angioödeem, mis on seotud eelneva AKE inhibiitorraviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem (vt lõik 4.4).
- Hemodünaamiliselt oluline vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (aordi stenoos, hüpertroofiline kardiomüopaatia), mitraalklapi stenoos või kardiogeenne šokk.
- Ägeda müokardiinfarkti järgne südamepuudulikkus (esimese 28 päeva jooksul).
- Ebastabiilne stenokardia (v.a Prinzmetali stenokardia).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Diureetilise ravist või muu põhjusega vedelikukaotusest (nagu ülemäärane higistamine, pikaajaline oksendamine ja/või kõhulahtisus) tingitud veremahu ja/või naatriumisalduse vähenemisel võib patsiendil ilmned oluline vererõhu langus ning sellest tulenev sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.2). Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada lamama ja vajadusel manustada intravenoosselt vedelikku (intravenoosne füsioloogilise lahuse infusioon). Eelistatult tuleb naatriumisaldust ja/või veremahtu korrigeerida enne ravi algust Lisonormiga. Pärast algannuse manustamist tuleb hoolikalt jälgida antihüpertensiivse toime tugevust.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu teiste vasodilataatoritega, tuleb vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooniga ja mitraalklapi stenoosiga patsientidele Lisonormi manustada ettevaatlikult.

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõnedel eelneva nähtava neeruveresoonte haiguseta hüpertensiivsetel patsientidel on tekkinud vere uurea- ja seerumi kreatiniinisalduse vähenemine ja mööduv suurenemine, eriti siis, kui angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid on manustatud samaaegselt koos diureetikumiga. See esineb suurema tõenäosusega varem olemasoleva neerukahjustusega patsientidel.

Mõnedel bilateraalse neeruarteri stenoosi või ainult ühe neeru olemasolul ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud agiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, on täheldatud vere uurea ja seerumi kreatiini tõusu, mis tavaliselt taandub pärast ravi lõpetamist. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientidel. Optimaalse alg- ja säilitusannuse leidmiseks neerukahjustusega patsientide jaoks tuleb sobiv individuaalne annus leida lisinopriili ja amlodipiini eraldi koostisosina kasutades, jälgides tähelepanelikult neerufunktsiooni. Lisonorm on näidustatud ainult nendele patsientidele, kelle puhul lisinopriili ja amlodipiini optimaalsed säilitusannused on vastavalt 10 mg ja 5 mg.

Neerutalitluse halvenemisel tuleb ravi Lisonormiga lõpetada ning asendada see sobivalt kohandatud individuaalsete koostisosadega. Vajalikuks võib osutada ka annuse vähendamine ja/või ravi katkestamine diureetikumiga.

Angioödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, sh lisinopriiliga, ravitud patsientidel on täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioödeemi. Sellistel juhtudel tuleb

Dironormi manustamine kohe katkestada ning tagada patsiendi pidev meditsiiniline järelvalve kuni sümptomite täieliku ja püsiva kadumiseni.

Kui turse on piirdunud näo, huulte ja jäsemetega, laheneb see tavaliselt iseenesest; siiski võib sümptomite leevendamiseks kasu olla antihistamiinikumidest.

Angioödeem, millega kaasneb kõri turse, on potentsiaalselt surmav. Kui turse hõlmab keelt, neelu või kõri või on oht, et see võib põhjustada hingamisteede obstruktsiooni, tuleb kohe alustada erakorralist ravi. Sobivateks meetmeteks on 0,3...0,5 mg adrenaliini (epinefriini) subkutaanne manustamine või 0,1 mg adrenaliini aeglane intravenoosne manustamine, millele järgnevad glükokortikoidid ja antihistamiinikumid koos samaaegse eluliste funktsioonide jälgimisega.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel kui heledanahalistel patsientidel.

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva täheldatud intestinaalset angioödeemi. Need patsiendid kaebasid kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma); osadel juhtudel ei eelnenud sellele näopiirkonna angioödeemi ja C-1 esteraasi tase oli normis. Angioödeem diagnoositi kas kompuutertomograafial, ultraheliuuringul või operatsioonil ja selle sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori manustamise lõpetamist. Kõhuvalu kaebavate AKE inhibiitoritega ravitavate patsientide puhul tuleb ühe diferentsiaaldiagnostilise võimalusena arvestada ka intestinaalse angioödeemiga.

Anafülaktoidsed reaktsioonid hemodialüüsi patsientidel

Anafülaktilist šokki on täheldatud patsientidel, keda dialüüsiti polüakrülonitriilmembraaniga (nt AN 69) ja raviti samaaegselt AKE inhibiitoriga. Seepärast tuleb seda kombinatsiooni vältida. Nendel patsientidel soovitatakse kasutada teist tüüpi dialüüsिमembraani või muusse klassi kuuluvat antihüpertensiivset ravimit.

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone esinenud patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid dekstraansulfaadiga läbiviidud madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal. Neid reaktsioone välditi AKE inhibiitor ravi ajutise katkestamisega enne iga afereesi.

Desensibiliseerimine mesilase- või herilasemürgi suhtes

Aeg-ajalt on anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said kiletiivaliste mürgi vastu desensibiliseerimise ajal AKE inhibiitoreid. Neid reaktsioone saab vältida AKE inhibiitor ravi ajutise katkestamisega.

Hepatotoksilisus

Väga harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega või hepatiidiga ja progresseerub fulminantse maksanekroosini ning (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. Lisonorm tablette saavad patsiendid, kellel tekib ikterus või märkimisväärne maksaensüümide taseme tõus, peavad ravi Lisonormiga lõpetama ning nad peavad jääma sobiva meditsiinilise järelvalve alla (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Amlodipiini poolväärtusaeg on maksakahjustusega patsientidel pikenenud. Kuna kindlaid annustamissoovitusi ei ole, tuleks ravimit manustada ettevaatusega ning individuaalselt kaaluda ravist oodatud kasu ja võimalikke riske.

Hematoloogiline toksilisus

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud neutropeeniat, agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemia teket (vt lõik 4.8). Normaalse neerufunktsiooni ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeenia harva. Neutropeenia ja agranulotsütoos on peale AKE inhibiitori katkestamist pöörduvad. Lisonormi tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb kollageenhaigus, kes saavad immuunsupressiivset ravi, kes manustavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel esineb üheaegselt mitu komplitseerivat faktorit; seda eriti

kui on olemas neerufunktsiooni häire. Osadel neist patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis üksikutel juhtudel ei allunud intensiivsele antibakteriaalsele ravile. Kui Lisonormi kasutatakse sellistel patsientidel, on soovitatav perioodiliselt jälgida leukotsüütide arvu. Samuti tuleb patsiente juhendada, et nad teataksid arstile igast infektsioonile viitavast märgist.

Köha

Sageli tekib AKE inhibiitorite kasutamisel köha. Oma iseloomult on köha kuiv, püsiv ja kaob pärast ravi lõppu. AKE inhibiitoritest tingitud köha tuleks arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Kirurgia/üldanesteesia

Patsientidel, kellele planeeritakse teha suur operatsioon või anesteesia ravimitega, mis tekitavad hüpotensiooni, võib lisinopriil blokeerida angiotensiin II tekkimist, mis järgneb kompensatoorsele reniini vabanemisele. Kui tekib hüpotensioon, mis arvatakse olevat sellest mehhanismist tingitud, saab seda korrigeerida veremahu suurendamisega.

Eakad patsiendid

Kui kõrge vanusega kaasneb neerufunktsiooni halvenemine, siis tuleb Lisonormi annuse kohandamisel juhinduda neerukahjustusega patsientide kohta toodud juhistest (vt lõik 4.2).

Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on täheldatud kaaliumisisalduse suurenemist seerumis.

Hüperkaleemia tekkeoht on patsientidel, kellel on neerukahjustus, *diabetes mellitus*, äge südame dekompensatsioon, dehüdratsioon, metaboolne atsidoos või neil, kes kasutavad samaaegselt kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumipreparaate või kaaliumit sisaldavaid soolaasendajaid, või muid ravimeid, mida seostatakse seerumi kaaliumisisalduse suurenemisega (nt hepariin). Kui eelpool nimetatud ravimite samaaegne kasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi kaaliumisisaldust regulaarselt jälgida (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lisinopriiliga seotud koostoimed

Kaaliumisisaldust mõjutavad ained: Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, amiloriid ja triamtereen), kaaliumit sisaldavad preparaadid või kaaliumit sisaldavad soolaasendajad ja muud ained, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust (nt hepariin), võivad kombinatsioonis AKE inhibiitoritega viia hüperkaleemiani, eriti neerukahjustuse ja muude varem olemasolevate seisunditega patsientidel (vt lõik 4.4). Kui kaaliumisisaldust mõjutavat ravimit määratakse kombinatsioonis lisinopriiliga, on soovitatav kaaliumi seerumikontsentratsiooni jälgimine. Seetõttu peab samaaegset manustamist hoolikalt kaaluma ja kasutama **suurema ettevaatusega** ainult koos nii seerumi kaaliumisisalduse kui ka neerufunktsiooni **regulaarse jälgimisega**.

Diureetikumid: kui Lisonormi saava patsiendi ravile lisatakse diureetikumi, on hüpertensioonivastane toime tavaliselt aditiivne (vt lõik 4.4). Lisinopriil nõrgendab diureetikumide kaliureetilist toimet.

Muud hüpertensioonivastased ravimid: Nende ainete koosmanustamine võib suurendada Lisonormi hüpotensiivseid toimeid. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatoritega koosmanustamine võib vererõhku veelgi alandada.

Tritsüklilised antidepressandid / antipsühhootikumid / anesteetikumid / narkootilised ravimid: samaaegne kasutamine koos AKE inhibiitoritega võib anda suurema vererõhu languse (vt lõik 4.4).

Alkohol tugevdab hüpotensiivset toimet.

Allopurinool, prokaiinamiid, tsütostaatikumid või immunosupressiivsed ravimid (süsteemsed kortikosteroidid) võivad viia leukopeenia tekkeriski suurenemiseni, kui neid manustatakse samaaegselt koos AKE inhibiitoritega.

Antatsiidid vähendavad samaaegsel kasutamisel AKE inhibiitorite biosaadavust.

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid; patsiente tuleb hoolikalt jälgida, et teha kindlaks, kas soovitud toime on saavutatud.

Diabeedivastased ravimid: Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid) samaaegne manustamine võib suurendada veresuhkrut alandavat toimet koos hüpoglükeemia riskiga. Ilmnes, et selle fenomeni ilmnenemine on kõige tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA): MSPVA-de, sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe suurte annuste (≥ 3 g päevas) pikaajaline manustamine võib vähendada AKE inhibiitori antihüpertensiivset toimet.

MSPVA-d ja AKE inhibiitorid võivad avaldada aditiivset toimet seerumi kaaliumisisalduse tõusu osas ja põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Need toimed on tavaliselt pöörduvad. Harva võib ilmneeda äge neerupuudulikkus, eriti nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel nagu eakad või dehüdreeritud patsiendid.

Liitium: Liitiumi eliminatsioon võib väheneda samaaegsel manustamisega AKE inhibiitoriga ja seetõttu tuleb liitiumi taset seerumis jälgida.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid: Eakatel patsientidel läbi viidud uuring näitas, et diltiaseem inhibeerib amlodipiini metabolismi, tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel (amlodipiini plasmakontsentratsioon suurenes umbes 50% võrra ja amlodipiini toime tugevnes). Ei saa välistada, et veelgi tugevama toimega CYP3A4 inhibiitorid (näiteks ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad suurendada amlodipiini plasmakontsentratsiooni veelgi rohkem kui diltiaseem. Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus.

CYP3A4 indutseerijad: Samaaegne manustamine koos krambivastaste ravimitega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon), rifampitsiini ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega võib viia amlodipiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Ravi ajal CYP3A4 indutseerijaga ja sellega ravi lõpetamisel on vajalik kliiniline jälgimine koos võimaliku amlodipiini annuse kohandamisega. Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus.

Muud: Monoteraapias on amlodipiini ohutult manustatud koos tiasiiddiureetikumide, beeta-blokaatorite, AKE inhibiitorite, pikatoimeliste nitraatide, keelealuse nitroglütseriini, digoksiini, varfariini, atorvastatiini, sildenafili, hapet neutraliseerivate ravimite (alumiiniumhüdroksiidi geel, magneesiumhüdroksiid, simetikoon), tsimetidiini, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide ja suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimitega.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse esimesel trimestril ei ole AKE inhibiitorite kasutamine soovitatav ja teisel ja kolmandal trimestril on nende kasutamine vastunäidustatud.

Epidemioloogilised tõendusmaterjalid teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole olnud lõplikud; siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. AKE inhibiitorite kasutus raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt põhjustada inimese fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, koljuluude luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia)

Kuigi teadaolevalt on mõned dihüdropüridiini derivaadid loomadel teratogeense toimega, ei andnud uuringud amlodipiiniga rottidel ja küülikutel mingit tõendusmaterjali teratogeense toime kohta (vt lõik 5.3). Siiski puudub amlodipiini kasutamise kliiniline kogemus raseduse ajal. Vastavalt sellele on amlodipiin raseduse ajal vastunäidustatud.

Adekvaatselt kontrollitud kliinilistes uuringutes puudub kogemus Lisonormi kasutamise kohta rasedatel naistel. Seetõttu on Lisonorm raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi Lisonormiga kohe lõpetada. Rasedust planeerivatel patsientidel tuleb Lisonorm vahetada alternatiivsete antihüpertensiivsete ravimite vastu, millel on kindlakstehtud ohutuse profiil raseduse ajal kasutamiseks.

Imetamine

Lisonormi ei soovitata imetavatele emadele, sest lisinopriil võib erituda inimese rinnapiima (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas amlodipiin eritub inimese rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lisonorm võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (eriti ravi algusperioodil).

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilises uuringus (n=195) ei olnud korraga mõlemat toimeainet saanud isikutel kõrvaltoimete sagedus suurem kui monoteeraapiat saanud patsientidel. Kõrvaltoimed piirdusid nendega, mida on eelnevalt täheldatud amlodipiiniga ja/või lisinopriiliga. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged, mööduvad ja nõudsid harva ravi katkestamist Lisonormiga. Kombinatsiooni kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (8%), köha (5%) ja peeringlus (3%).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes leiti järgnevaid kõrvaltoimeid $\geq 1\%$ patsientidest, kes said korraga amlodipiini ja lisinopriili või monoteeraapiana amlodipiini või lisinopriili (vt allolevat tabelit):

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Lisonorm (n = 64)	Amlodipiin (n = 64)	Lisinopriil (n = 68)
Närvisüsteemi häired	Peeringlus	3%	1,5%	4,4%
	Peavalu	8%	6%	8,8%
Südame häired	Palpitatsioon	1,5%	4,6%	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	5%	3%	
Seedetrakti häired	Iiveldus		1,5%	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	1,5%		

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), Aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), Väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ravi ajal amlodipiini ja lisinopriiliga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Luuüdi depressioon, agranulotsütoos, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia, aneemia, lümfadenopaatiad	Trombotsütopeenia

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Autoimmuunsed häired	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperglükeemia	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt Harv	Meeleolumuutused, unehäired Vaimsed häired	Unetus, meeleolumuutused
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Pearinglus, peavalu Peapööritus (vertigo), paresteesia, maitsehäired	Unisus, pearinglus, peavalu Sünkoop, treemor, maitsemuutused, hüpesteesia, paresteesia Perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt		Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt		Tinnitus
Südame häired	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Müokardiinfarkt (vt lõik 4.4), tahhükardia, palpitatsioonid	Palpitatsioonid Müokardiinfarkt, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon, arütmia
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Ortostaatiline hüpotensioon Ajuinsult (vt lõik 4.4), Raynaud' sündroom	Nahaõhetus Hüpotensioon Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Köha Riniit Bronhospasm, allergiline alveoliit / eosinofiilne pneumoonia, sinusiit	Düspnoe, riniit Köha
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt Harv	Kõhulahtisus, oksendamine Kõhuvalu, iiveldus, seedehäired Suukuivus	Kõhuvalu, iiveldus Oksendamine, düspepsia, roojamisharjumuse muutused, suukuivus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
	Väga harv	Pankreatiit, intestinaalne angioödeem	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksapuudulikkus, hepatiit, kolestaatiline ikterus (vt lõik 4.4)	Hepatiit, ikterus, kolestaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus/näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4), lööve, sügelus	Alopeetsia, lööve, purpur, nahavärvi muutused, suurenenud higistamine, sügelus
	Harv	Psoriaas, urtikaaria, alopeetsia	
	Väga harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, suurenenud higistamine. On esinenud sümptomite kompleks, mille hulka kuuluvad kas üks või mitu järgnevat sümptomit: palavik, vaskuliit, müalgia, artralgia/artriit, positiivsed tuumavastased antikehad (ANA), tõusnud ESR väärtus, eosinofiilia ja leukotsütoos, lööve, valgustundlikkus või muud dermatoloogilised manifestatsioonid.	Multiformne erüteem, angioödeem, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt		Artralgia, müalgia, lihaskrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerufunktsiooni häire	
	Aeg-ajalt		Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
	Harv	Äge neerupuudulikkus, ureemia	
	Väga harv	Oliguuria/anuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus	Impotentsus, gūnekomastia
	Harv	Gūnekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha	Sage		Ödeem, kurnatus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
reaktsioonid	Aeg-ajalt	Kurnatus, asteenia	Valu rinnus, valu, halb enesetunne, asteenia
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere ureasisalduse suurenemine, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, hüperkaleemia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus
	Harv	Hemoglobiinitaseme langus, hematokriti langus, seerumi bilirubiinisalduse suurenemine, hüponatreemia	
	Väga harv		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatsiooni koos väljendunud hüpotensiooniga, tsirkuloorset šokki, elektrolüütide häireid, neerupuudulikkust, hüperventilatsiooni, tahhükardiat, südamepekslemist, bradükardiat, pearinglust, ärevust ja kõha. Soovitav on rakendada sümptomaatilist ravi (patsient tuleb asetada lamama, jälgida ning vajadusel toetada kardiaalset funktsiooni, vererõhku, vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu). Tugeva hüpotensiooni korral tõsta patsiendi jalad ülespoole ja kui intravenoosne vedeliku ülekannet ei anna rahuldavat vastust, võib olla vajalik toetavale ravile perifeerse vasopressori lisamine (kui see ei ole vastunäidustatud). Võimalusel võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooniga. Kaltsiumglükonaadi manustamine intravenoosselt võib aidata pöörata kaltsiumikanalite blokeerimise tagajärgi.

Kuna amlodipiin imendub aeglaselt, võib maoloputus olla mõnikord kasulik.

Lisinopriili saab süsteemsest vereringest eemaldada hemodialüüsiga. Amlodipiin seevastu on aga plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, mistõttu ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: AKE inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09BB03

Lisonorm on fikseeritud annusega kombineeritud ravim, mis sisaldab toimeaineid lisinopriili ja amlodipiini.

Lisinopriil

Lisinopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, mis vähendab angiotensiin II ja sellest tulenevalt ka aldosterooni sisaldust plasmas ning suurendab vasodilatatoorse bradükiniini sisaldust. See vähendab perifeerset vaskulaarset vastupanu ja süsteemset vererõhku. Nende muutustega võivad kaasned suurenenud südame väljutusmaht, mille juures pulsisagedus ei muutu, samuti neerude perfusiooni suurenemine. Hüperglükeemiaga patsientidel aitab lisinopriil kaasa halvenenud endoteeliaalse funktsiooni taastamisele.

Lisinopriili antihüpertensiivne toime ilmneb tavaliselt üks tund ja on tugevaim kuus tundi pärast manustamist. Selle toime kestus on 24 tundi ja see sõltub ka annusest. Lisinopriili antihüpertensiivne

toime säilib ka pikaajalise kasutamise korral. Järsk lisinopriilravi katkestamine ei ole seotud mistahes olulise „tagasilöögi” efektiga (vererõhu tõus).

Kuigi tema põhitõime vahendab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteem, mõjub lisinopriil ka neile kõrgvererõhuga patsientidele, kellel on madal reniini aktiivsus. Lisaks oma otsesele vererõhku langetavale toimele leevendab lisinopriil albuminuuriat, muutes neerupäsmakeste hemodünaamikat ja koelist struktuuri. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on näidatud, et diabeetikutel ei teki vere suhkrusisalduse muutusi ega hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemist.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaator. See pärsib kaltsiumi sissevoolu müokardi ja veresoonte silelihasrakkudesse, inhibeerides rakumembraanides olevaid aeglast kaltsiumikanaleid. Amlodipiin vähendab arterioolide silelihasrakkude toonust ning seeläbi perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis alandab süsteemset vererõhku. Amlodipiin avaldab stenokardiavastast toimet, laiendades perifeerseid arterioole ja vähendades südame järelkoormust ilma reflektorset tahhükardiat põhjustamata ning vastavalt sellele väheneb südamelihase energiatarbimine ja hapnikuvajadus. Amlodipiin võib laiendada koronaarveresooni (artereid ja arterioole); see parandab müokardi intaktsete ja isheemiliste piirkondade hapnikuga varustatust.

Amlodipiini ühekordne ööpäevane annus alandab vererõhku hüpertensiivsetel patsientidel nii pikali- kui püstiasendis 24-tunnise ajavahemiku jooksul. Toime aeglase alguse tõttu ei teki ägedat hüpotensiooni.

Näiteks tingib kaltsiumikanali blokeerimine arteriaalse dilatatsiooni koos naatriumi- ja veepeetusega. Selle tulemusel peaks tekkima reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kompensatoorne aktivatsioon ja seega võib AKE inhibiitorite poolt aktiveeritud vasturegulaatorne mehhanism kaasa aidata füsioloogilise vastuse taastamisele suurenenud soolatarbimisele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lisinopriil

Pärast suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 6 tunni jooksul; tema biosaadavus on 29%. Lisinopriil ei seondu muude plasmavalkudega peale AKE; teda ei metaboliseerita organismis ja ta eritatakse muutumatul kujul uriini. Lisinopriili efektiivne poolväärtusaeg on 12,6 tundi. Valkudega seondumata fraktsiooni eliminatsiooniga kaasneb aeglasem AKE-ga seotud lisinopriili eritumine ja see võib põhjustada pikaajalisema hüpertensioonivastase toime.

Neerukahjustuse korral on lisinopriili eliminatsioon pikenenud ja seetõttu võib osutuda vajalikuks annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Lisinopriili saab plasmast eemaldada dialüüsi abil.

Amlodipiin

Pärast suukaudset manustamist imendub amlodipiin seedetraktist aeglaselt ja peaaegu täielikult. Toidu tarbimine ei mõjuta tema imendumist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 6...10 tundi pärast annustamist. Amlodipiini biosaadavus on 64...80%; tema jaotusruumala on ligikaudu 20 l/kg. Süsteemses vereringes olevast amlodipiinist on 95...98% seotud plasmavalkudega. Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena. Eliminatsioon plasmast on kahefaasiline lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga umbes 30...50 tundi. Püsiv plasmakontsentratsioon saavutatakse pärast ravimi manustamist 7...8 järjestikusel päeval. Amlodipiin muudetakse inaktiivseteks metaboliitideks peamiselt maksas, uriiniga eritub muutumatul kujul umbes 10%. Amlodipiini ei saa plasmast dialüüsi abil eemaldada.

Aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (t_{max}) on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane. Eakatel kaldub amlodipiini kliirens olema madalam, mistõttu suureneb nii AUC

kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Sarnastes annustes manustatud amlodipiini taluvad võrdsest hästi nii eakad kui ka noored patsiendid ja seetõttu soovitatakse manustada vanematele inimestele tavaannuseid.

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud.

Neerukahjustusega patsientidel ei korreleeru amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused neerukahjustuse astmega.

Fikseeritud annuse kombinatsioon

Lisonormi toimeainete vahel ei ole kirjeldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

Farmakokineetilised parameetrid (AUC, C_{max} , t_{max} , poolväärtusaeg) ei erinenud pärast toimeainete eraldi manustamist täheldatutest.

Toit ei mõjuta Lisonormi imendumist seedetraktist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lisinopriil

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Annused kuni 300 mg/kg (33 korda suurem annus kui suurim inimesele soovitatud annus kehapinna alusel) ei mõjutanud emaste ja isaste rottide viljakust. Hiirtel, rottidel ja küülikutel ei täheldatud lisinopriilil teratogeenset toimet annuste juures, mis ületasid suurima inimesele soovitatud annuse vastavalt 55 korda, 33 korda ja 0,15 korda.

Amlodipiin

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel ja küülikutel, kellele manustati tiinuse ajal amlodipiini annuses kuni 10 mg/kg [vastavalt 8 korda ja 23 korda suurem annus kui suurim soovitatud annus inimesele (10 mg) mg/m^2 põhjal]] ei täheldatud teratogeenset ega muud embrüo/fetotoksilist toimet. Nimetatud annuste juures pikendas amlodipiin nii tiinuse kui ka sünnituse kestust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A),
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 tabletti valgetes, läbipaistmatutes PVC/PE/PVDC/alumiiniumblistrites.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Volditud pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lisonorm (vaata Lisa I) 10/5 mg tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
lisinopriil/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg lisinopriili (dihüdraadina) ja 5 mg amlodipiini (besülaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS , VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Täidetakse riiklikult]

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lisonorm 10/5 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lisonorm (Vaata Lisa I) 10/5 mg tabletid
[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]
lisinopriil/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

[Kõlblik kuni:]

4. PARTII NUMBER

[Partii nr:]

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Lisonorm ja sarnased nimetused (Vaata Lisa 1) 10 mg/5 mg tabletid
[Vaata Lisa 1 - täidetakse riiklikult]
Lisinopriil/Amlodipiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Lisonorm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lisonormi võtmist
3. Kuidas Lisonormi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lisonormi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON LISONORM JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Lisonorm tablett on kombineeritud ravim, mis sisaldab amlodipiini (kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks) ja lisinopriili [kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriteks]. Lisonormi kasutatakse hüpertensiooni (kõrge vererõhu) raviks. Kõrgenenud vererõhk ei pruugi ilmtingimata haigusnähtudena avalduda, kuid kui te ei võta ravimit regulaarselt, siis võib teatud tüsistuste (nt ajurabandus, südameinfarkt) risk suurenedada.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE LISONORMI VÕTMIST

Ärge võtke Lisonormi

Te ei tohi seda ravimit võtta:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) toimeainete või Lisonormi mõne koostisosa suhtes;
- kui te olete ülitundlik teiste AKE inhibiitorite (nagu enalapriil, kaptopriil või ramipriil) või teiste kaltsiumikanali blokaatorite (nagu nifedipiin, felodipiin või nimodipiin) suhtes;
- kui teil on varasema ravi ajal AKE inhibiitoritega või muul põhjusel esinenud angioödeemi (sümptomid, nagu sügelus, nõgestõbi, vilistav hingamine ja käte, kõri, suu või silmalaugude turse);
- kui teil on väga madal vererõhk (raske hüpotensioon);
- kui teil on aordi kitsenemus (aordi stenoos), südameklapi ahenemine (mitraalstenoos), südamelihase paksenemine (hüpertroofiline kardiomiopaatia) või kardiogeenne šokk (olukord, mil kudedesse ei jõua piisaval määral verd);
- kui teil on ebastabiilne stenokardia (v.a Prinzmetali stenokardia);
- kui teil on viimase 28 päeva jooksul olnud südameatakk (müokardiinfarkt);
- kui te olete rase või arvate, et võite olla rase;
- kui te imetate last.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga LISONORM

Pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga, kui:

- teil on probleeme südamega;
- teil on probleeme neerudega;

- teil on probleeme maksaga;
- te saate dialüüsravi;
- te vajate ravi, mida nimetatakse LDL-afereesiks, et eemaldada teie verest kolesterooli;
- te olete üle 65 aasta vana;
- te olete vähese soolasisaldusega dieedil ja te kasutate kaaliumit sisaldavaid soolaasendajaid või preparaate;
- teil on kõhulahtisus või te oksendate;
- te vajate desensibiliseerivat ravi, et vähendada allergiat mesilaste või herilaste nõelamise suhtes;
- te võtate mõnda allpool nimetatud ravimitest.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kaaliumisäästvaid diureetikume (nagu spironolaktoon, amiloriid, triamteren), mida kasutatakse vedelikupeetuse korral, võib koos Lisonormiga võtta ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Eriline ettevaatus on vajalik, kui Lisonormi võetakse koos järgmiste ravimitega:

- diureetikumid (kasutatakse vedelikupeetuse vähendamiseks);
- teised vererõhku langetavad ravimid (antihüpertensiivsed ravimid);
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d) nagu atsetüülsalitsüülhape (kasutatakse artriidi, lihasvalude, peavalu, põletiku ja palaviku raviks);
- liitium, antipsühhootikumid (kasutatakse vaimsete häirete raviks);
- insuliin ja suukaudsed diabeedivastased ravimid;
- ravimid, mis stimuleerivad autonoomset närvisüsteemi (sümpatomimeetikumid), nagu efedriin, fenüülefriin, ksülometasoliin ja salbutamool, mida kasutatakse ninakinnisuse, köha, külmetuse ja astma raviks;
- immunosuppressandid, mida kasutatakse transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks;
- allopurinool, kasutatakse podagra raviks;
- narkootilised ained, morfiin ja morfiinisarnased ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks;
- vähivastased ravimid;
- antatsiidid, mida kasutatakse maohappe neutraliseerimiseks;
- anesteetikumid, mida kasutatakse kirurgiliste või stomatoloogiliste protseduuride korral. Õelge oma arstile või hambaarstile, et võtate Lisonormi, enne kui teile manustatakse lokaalset või üldanesteetikumi, sest see võib põhjustada lühiajalist vererõhu langust;
- krambivastased ravimid (nagu karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), mida kasutatakse epilepsia raviks;
- ravimid, mida kasutatakse bakteriaalste infektsioonide raviks (rifampitsiin), HIV infektsiooni korral (ritonavir) või seeninfektsioonide raviks (ketokonasool);
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid.

Lisonormi võtmine koos toidu ja joogiga

Lisonormi võib võtta koos söögiga või ilma, aga ravi ajal tuleb vältida alkoholi tarvitamist.

Rasedus ja imetamine

Lisonormi **ei tohi** võtta raseduse ega imetamise ajal.

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lisonorm võib mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

3. KUIDAS LISONORMI VÕTTA

Võtke Lisonormi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Lisonormi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Lisonormi rohkem kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Üleannustamine tulemuseks on tõenäoliselt liiga madal vererõhk, mida tuleb hoolikalt jälgida ja kui ilmnevad tavatult madalale vererõhule iseloomulikud nähud, nagu peapööritus ja peavalu, tuleb teid asetada selili lamama. Teie arst otsustab edasiste ravimeetmete üle.

Kui te unustate Lisonormi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata, et vältida üleannustamise riski. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Lisonorm põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

- väga sage: esinevad enam kui ühel kasutajal 10-st;
- sage: esinevad 1...10 kasutajal 100-st;
- aeg-ajalt: esinevad 1...10 kasutajal 1000-st;
- harv: esinevad 1...10 kasutajal 10 000-st;
- väga harv: esinevad vähem kui ühel kasutajal 10 000-st;
- teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Sagedased kõrvaltoimed Lisonormiga läbi viidud kliinilises uuringutes olid: peavalu, kõha, peapööritus, palpitatsioonid (kiirenenud või ebakorrapärane südamerütm) ja nahasügelus.

Lisonormi kasutamise ajal võivad ilmned allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid. Te peate lõpetama Lisonormi võtmise ja pöörduma viivitamatult arsti poole, kui teil tekib mõni allpool nimetatud *angioödeemi* sümptomitest:

- hingamisraskused koos näo, huulte, keele ja/või kõri tursega või ilma turseta;
- näo, huulte, keele ja/või kõri turse, mis põhjustab neelamisraskust;
- tõsine nahasügelus (koos mügarliku lööbega).

Lisaks, kõrvaltoimed mida on täheldatud kas amlodipiiniga või lisinopriiliga (kaks toimeainet) ja seega võivad ilmned ka Lisonormiga, on järgmised:

Amlodipiin

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Peavalu, tursed (näiteks pahkluu piirkonna turse), väsimustunne, unisus, haiglane olek, peapööritus, kõhuvalu, palpitatsioonid (kiirenenud või ebakorrapärane südamerütm), iiveldus, nahaõhetus. Palun rääkige oma arstile, kui need toimed tekitavad mistahes probleeme või kui need kestavad kauem kui üks nädal.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Nahalööve, nahasügelus, seedehäired, hingeldus, lihaskrambid, roojamisharjumuse (sagedus või konsistents) muutused, lihas- või liigesevalu, seljavalu, valu rinnus, meeleolumuutused, treemor, nägemishäired, tinnitus, hüpotensioon, hingamisraskused, maitsemuutused, nohu, sagenenud urineerimisvajadus, suukuivus, janu, valutundlikkuse kadumine, suurenenud higistamine, minestamine, nõrkus, rindade arenemine meestel, impotentsus, kaalutõus, kaalulangus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Allergilised reaktsioonid, muutused maksatalitlust kajastavates analüüsides, maksapõletik (hepatiit), naha kollasus (kollatõbi), glükoosisalduse suurenemine veres, südameatakk (südamelihase infarkt), ebaregulaarne südamerütm (arütmia), kõha, tõsised nahareaktsioonid, igemete paistetus või valulikkus, punased laigud nahal.

Lisinopriil

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Peavalu, peapööritus või uimasus, eelkõige kiirel püstitõusmisel, kõhulahtisus, kõha, oksendamine, uriinihulga vähenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Meeleolumuutused, angioödeem (ülitundlikkusreaktsioon koos huulte, näo ja kaela ning aeg-ajalt ka käte ja jalgade ootamatu tursega; angioödeem esineb sagedamini mustanahalistel patsientidel kui teistel), sõrmede ja varvaste värvuse muutused (kahvatusine, millele järgneb punane värvus) ja/või tuimus või surisemine (Raynaud' sündroom), maitsetundlikkuse muutused, kurnatus, unisus või uinumisraskused, kummalised unenäod, kiire südamerütm, nohu, iiveldus, kõhuvalu või seedehäired, nahalööve, sügelus, impotentsus, väsimus, lihasnõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed

Segasus, ägedad neeruprobleemid, suukuivus, juustekadu, psoriaas, rindade suurenemine meestel. Verepildi halvenemine: vere punaliblede arvu vähenemine, vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia), vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia, leukopeenia, agranulotsütoos). See võib põhjustada verehüübimise pikenedust, väsimust, nõrkust, lümfisõlmede suurenemist, autoimmuunhaigusi (olukord, kus organism ründab iseennast). Suureneb nakkuste tekkevõimalus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Glükoosisalduse langus veres (hüpoglükeemia), põskkoopa valulikkus, vilistav hingamine, kopsupõletik, naha- ja/või silmade kollasus (kollatõbi), maksa- või kõhunäärmpõletik, rasked naha kahjustused (sümptomid, mille hulka kuuluvad punetus, villide teke ja naha koorumine), higistamine.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS LISONORMI SÄILITADA

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Lisonormi tablette pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida LISONORM sisaldab

- Toimeained on lisinopriil ja amlodipiin. Iga tablett sisaldab 10 mg lisinopriili (dihüdraadina) ja 5 mg amlodipiini (besülaadina).
- Abiained on mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) ja magneesiumstearaat.

Kuidas LISONORM välja näeb ja pakendi sisu

Tabletid on valged või peaaegu valged ümmargused lamedad längus servadega tabletid, mille ühel poolel on poolitusjoon ja teisel poolel graveering "A+L". Diameeter: ligikaudu 8 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Pakendid sisaldavad 30 tabletti valgetes läbipaistmatutes PVC/PE/PVDC-alumiiniumblistrites.

Müügiloa hoidja ja tootja:

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

{Liikmesriigi nimi} {Ravimi nimetus}

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati koostöölstatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]