

## **I. PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS,  
LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS UN REĢISTRĀCIJAS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Pieteikuma iesniedzējs	(Piešķirtais) nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Bulgārija	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary		Dironorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Čehija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Lisonorm* <sup>1</sup>	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Igaunija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.		Lisonorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Latvija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Lietuva		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Polija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Rumānija		Gedeon Richter Plc.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai

<sup>1</sup> Nosaukums vēl nav apstiprināts

<b>Dalībvalsts</b>	<b>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Pieteikuma iesniedzējs</b>	<b>(Piešķirtais) nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Lietošanas veids</b>
		1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.				
Slovākija		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS, KO IESNIEGUSI *EMEA***

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### **LISONORM UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU (SKATĪT I PIELIKUMU) ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS**

*Lisonorm* ir jauna fiksēta sastāva kombinācija, kas satur 10 mg lizinopriļa (*ACE* inhibitors) un 5mg amlodipīna (kalcija antagonists), un ko indicē pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, ko adekvāti kontrolē, vienlaicīgi lietojot vienādas lizinopriļa un amlodipīna devas. Pieteikuma iesniedzējs *Gideon Richter* ir lūdzis reģistrēt šīs zāles vairākās dalībvalstīs (CZ, EE, LT, LV, PL, RO un SK) saskaņā ar Savstarpējās atzīšanas procedūru ar Ungāriju, kas šajā gadījumā ir atsauces dalībvalsts. Pārskatīšanas procedūru saskaņā ar 29. pantu uzsāka dēļ Čehijas un Latvijas izteiktajām bažām par potenciālo nopietno risku sabiedrības veselībai sakarā ar nepietiekamajiem pierādījumiem par bioekvivalenci, jo pieteicējs kā atsauces ārstēšanas metodi sākotnēji iesniegtajā bioekvivalences pētījumā nav izmantojis patentētas zāles (*Aulin Gel*), bet tā vietā ir lietojis vienkomponta ģenēriskus preparātus.

Saskaņā ar reglamentējošām prasībām (*CHMP/EWP/191583/2005*) attiecībā uz jaunām fiksēta sastāva kombinācijas zālēm, kurām tiek pieprasīta aizvietošanas indikācija, ir jābūt oficiāli iesniegtiem pierādījumiem par bioekvivalenci, kā arī pierādījumiem par plašu terapeitisko pieredzi un adekvāti noteiktu ieguvuma/ riska attiecību. Attiecībā uz *Lisonorm* (jaunā 10 mg lizinopriļa / 5 mg amlodipīna kombinācija) nav noteikta pozitīva ieguvuma/ riska attiecība, ņemot vērā, ka sākotnējais iesniegtais bioekvivalences pētījums nebija veikts ar atbilstīgu kontroli, un ka jaunā bioekvivalences pētījuma (Nr.67289) sākotnējie rezultāti neļāva pilnībā novērtēt ieguvuma/ riska attiecību.

Tāpēc pieteikuma iesniedzējs atzina ierobežojumus, ko izraisījusi zāļu izvēle sākotnējā galvenajā BE pētījumā, un veica pētījumu (Protokols Nr. 67289), lai noteiktu bioekvivalenci, lietojot *LISONORM FORTE* (fiksēta sastāva 10 mg amlodipīna un 20 mg lizinopriļa kombinācija) vienlaicīgi ar *NORVASC* 10 mg (kas satur 10 mg amlodipīna), *PRINIVIL* 20 mg (kas satur 20 mg lizinopriļa) un *LISONORM* (fiksēta sastāva 5 mg amlodipīna un 10 mg lizinopriļa kombinācija) gavēņa apstākļos.

Amlodipīna un lizinopriļa farmakokinētiskie rādītāji tika noteikti, izmantojot *Bioequiv 3.5* programmatūru un piemērojot no modeļa neatkarīgu pieeju. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza šos farmakokinētiskos amlodipīna un lizinopriļa rādītājus kopā ar puslogaritmiskām vidējās koncentrācijas plazmā - laika līknēm. Tāpat arī tika iesniegti ģeometriskie vidējie koeficienti, 90% ticamības intervāli un atbilstošie katra indivīda CV par  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  un  $AUC_{0-\infty}$ , lietojot amlodipīnu un lizinopriļu.

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzējs ir devis piemērotas atbildes, iesniedzot papildus pētījuma (*BES* Nr. 67289) rezultātus un ir oficiāli pierādījis bioekvivalenci. Vispārējais pētījuma plāns bija iepriekš adekvāti noteikts protokolā un tika uzskatīts par pieņemamu. Pētījuma dalībnieki bija atlasīti, izmantojot atbilstīgus iekļaušanas kritērijus, un režīms bija standartizēts, izslēdzot tādas faktorus, kas ietekmē farmakokinētisko mijiedarbību. Parauga ievadīšanas intervāls un izskalošanas periods tika uzskatīti par pietiekami ilgiem, un arī statistiskais novērtējums bija piemērots. LC-MS/MS metodes ir validētas attiecībā uz abu sastāvdaļu analīzi, un paraugu stabilitāte bija dokumentēta visā paraugu uzglabāšanas laikā.

Balstoties uz iesniegtajiem datiem, var secināt, ka pastāv 10 mg amlodipīna un 20 mg lizinopriļa bioekvivalence pēc atsevišķas iekšķīgi uzņemtas *LISONORM FORTE* devas vienlaicīgi ar *NORVASC* 10 mg un *PRINIVIL* 20 mg devu, vai pēc *LISONORM* (fiksēta sastāva 5 mg amlodipīna un 10 mg lizinopriļa kombinācijas) lietošanas. 90% ticamības intervālu, kas aprēķināti attiecībā uz  $AUC(0-t)$ ,  $AUC(0-\infty)$  un  $C_{max}$ , svārstījās no 0,8 līdz 1,25 abām sastāvdaļām (lizinoprilam un amlodipīnam).

Apsverot zāļu drošumu, izstājās trīs pētījuma dalībnieki. Turklāt 35 no 48 dalībniekiem, kas saņēma vismaz vienu pētījuma zāļu devu, ziņoja par pavisam 96 nevēlamām blakusparādībām pēc devas saņemšanas. Kā jau tas bija sagaidāms saistībā ar šī veida zālēm - galvassāpes bija visizplatītākā nevēlamā blakusparādība. Turklāt biežs bija QT pagarinājums, ko novēroja 16,7% pētījuma dalībnieku

(n=8). QT pagarinājuma gadījumu biežums bija līdzīgs visos trijos atšķirīgajos terapijas variantos, un starp QTc vērtībām pirms devas saņemšanas un pēc devas saņemšanas nebija statistiski nozīmīgu atšķirību. Apkopojot pētījumu rezultātus, nebija konstatētas papildus nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar amlodipīna un lizinoprila lietošanu trīs pētījuma terapijās, un pētījuma rezultāti neatklāja nekādas papildus drošības problēmas.

## PAMATOJUMS

Tā kā

- pieteikuma iesniedzējs ir sniedzis bioekvivalences pētījuma Nr. 67289 rezultātus, kas parāda, ka pārbaudāmās zāles rada līdzīgus FK rādītājus, lietojot amlodipīna un lizinoprila fiksēta sastāva kombināciju, salīdzinot ar atsauces (vienkomponentu) zālēm;

- ir atbilstoši pierādīta bioekvivalence ar vienkomponentu zālēm;

- pārbaudāmo zāļu nekaitīguma profils neliecina par papildus nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar amlodipīna un lizinoprila lietošanu, salīdzinot ar atsauces terapijām,

*CHMP* ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību(as), kurai/kurām zāļu apraksts, marķējums un lietošanas pamācība ir izklāstīta III pielikumā par *Lisonorm* un radniecīgo nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).

**PIELIKUMS III**

**ZĀĻU APRAKSTS,  
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lisonorm nosaukums un citi nosaukumi (skatīt pielikumu I) 10/5mg tabletes  
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg lizinopriļa (lizinoprilum) (dehidrāta veidā) un 5 mg amlodipīna (amlodipinum) (bezilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta vai gandrīz balta, apaļa, plakana, slīpām malām ar dalījuma rievu vienā virsmā un ar iespaidumu „A+L” pretējā virsmā. Diametrs: aptuveni 8 mm.

Dalījuma līnija ir paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Lisonorm parādzēts terapijas aizstāšanai atbilstošās devās pacientiem, kuru asinsspiediens tiek adekvāti kontrolēts ar lizinopriļa un amlodipīna vienlaicīgu lietošanu atbilstošās devās.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Rekomendējamā dienas deva ir viena tablete dienā. Maksimālā dienas deva ir viena tablete. Tā kā ēdiens neietekmē preparāta absorbciju, Lisonorm var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Lai atrastu optimālo sākumdevu un uzturošo devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, deva sākumā jātitrē, izmantojot atsevišķi lizinopriļu un amlodipīnu. Lisonorm ir paredzēts vienīgi tādiem pacientiem, kuriem optimālā uzturošā deva ir tikusi titrēta līdz attiecīgi 10mg un 5mg lizinopriļa un amlodipīna. Terapijas laikā ar Lisonorm jāmonitorē nieru funkcija, kālija un nātrija līmenis serumā. Ja nieru funkcija pasliktinās, Lisonorm lietošana jāpārtrauc un jāaizvieto ar atsevišķiem komponentiem pielāgotās devās.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar traucētu aknu darbību var būt paildzināta amlodipīna izvadīšana no organisma. Precīzas rekomendētās devas šādiem gadījumiem nav izstrādātas, tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem preparāts ordinējams ar piesardzību.

#### *Bērni un pusaudži*

Lisonorm nerekomendē lietošanai bērniem, jaunākiem par 18 gadiem, jo nav datu par drošību un efektivitāti

#### *Vecāki cilvēki (>65 gadi)*

Klīniskos pētījumos nav novērotas ar vecumu saistītas zāļu efektivitātes un lietošanas drošības raksturojuma atšķirības amlodipīnam vai lizinoprilam. Lai atrastu optimālo uzturošo devu vecākiem pacientiem, deva sākumā jātitrē, izmantojot atsevišķi lizinoprilu un amlodipīnu. Lisonorm ir paredzēts vienīgi tādiem pacientiem, kuriem optimālā uzturošā deva ir tikusi titrēta līdz attiecīgi 10mg un 5mg lizinopriļa un amlodipīna. (skatīt apakšpunktu 4.4)

#### 4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret lizinoprilu vai kādu citu no angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem.
- Paaugstināta jutība pret amlodipīnu vai citu dihidropiridīna atvasinājumu.
- Paaugstināta jutība pret jebkuru no palīgvielām
- Izteikta hipotensija
- Iepriekšējas AKE inhibitoru terapijas izraisīta angioneirotiska tūska.
- Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiska tūska (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Hemodinamiski nozīmīga kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (aortas stenoze, hipertrofiskā kardiomiopātija), mitrālā stenoze vai kardiogēns šoks.
- Sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta (pirmo 28 dienu laikā)
- Nestabila stenokardija (izņemot Princmetāla stenokardija)
- Grūtniecība un zīdīšana (skatīt apakšpunktu 4.6).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### *Simptomātiska hipotensija*

Asinsspiediena nozīmīga pazemināšanās un tādējādi simptomātiska hipotensija var attīstīties pacientiem ar tilpuma un/vai nātrija samazināšanos diurētiku terapijas vai citas izcelsmes šķidruma zudumu rezultātā, piemēram pēc pārmērīgas svīšanas, ilgstošas vemšanas un/vai caurejas (skatīt apakšpunktu 4.2). Hipotensijas attīstības gadījumos pacients jānovieto guļus stāvoklī un, ja neieciešams, jāievada intravenozi aizvietojošs šķidrums (fizioloģiskā šķidruma intravenoza infūzija). Pirms Lisonorm terapijas uzsākšanas vēlama nātrija un/vai tilpuma samazināšanas koriģēšana. Antihiperenzīvā efekta izteiktība ir uzmanīgi jāmonitorē pēc sākotnējās devas ievadīšanas.

##### *Aortālā un mitrālā stenoze, obstruktīva hipertrofiskā kardiomiopātija*

Tāpat kā visus vazodilatatorus, pacientiem ar kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju un mitrālā vārstuļa stenozi, Lisonorm jānozīmē ar piesardzību.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Dažiem hipertensīviem pacientiem bez iepriekš diagnosticētas nieru asinsvadu slimības paaugstinājies atlieku slāpekļa līmenis asinīs un seruma kreatinīna līmenis, parasti maznozīmīgi un atgriezeniski, īpaši, kad lietots vienlaikus ar diurētiskiem līdzekļiem. Visdrīzāk tas var notikt pacientiem ar esošiem nieru darbības traucējumiem.

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, kas ārstēti ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, ir paaugstinājies atlieku slāpekļa līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, parasti atgriezeniski pēc terapijas pārtraukšanas. Tas galvenokārt iespējams pacientiem ar nieru mazspēju. Lai atrastu optimālo uzturošo devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, deva jātitrē, izmantojot atsevišķi lizinoprilu un amlodipīnu, vienlaicīgi kontrolējot nieru funkciju. Lisonorm ir paredzēts vienīgi tādiem pacientiem, kuriem optimālā uzturošā deva ir tikusi titrēta līdz attiecīgi 10mg un 5mg lizinopriļa un amlodipīna.

Ja pacientam nieru funkcija ir pazemināta, no Lisonorm lietošanas jāatturas un jālieto atsevišķi komponenti atbilstošās devās. Var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai diurētisko līdzekļu lietošanas atcelšana.

##### *Angioneirotiskā tūska*

Pacientiem, kuri ārstēti ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem, tai skaitā lizinoprilu, novērota sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioneirotiskā tūska. Šajos gadījumos Lisonorm terapija ir nekavējoties jāpārtrauc un pacients ir rūpīgi jānovēro līdz simptomi ir pilnībā un ilgstoši izzuduši.

Ja tūska norobežota uz sejas, lūpām, ekstremitātēm, tā parasti izzūd spontāni; tomēr simptomu samazināšanai var tikt lietoti antihistamīni.

Angioneirotiskā tūska kopā ar balsenes tūsku ir potenciāli letāla. Ja tūska ietver mēli, balss spraugu vai balseni un var viegli izraisīt elpceļu nosprostošanos, nekavējoties ir jāuzsāk ārstēšana. Atbilstošie pasākumi ietver subkutānu 0,3-0,5 mg epinefrīna ievadi vai lēnu intravenozu 0,1 mg epinefrīna ievadi, kam seko glikokortikoīdi un antihistamīni; vienlaicīgi jānovērtē vitālās funkcijas.

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori rada lielāku angioneirotiskas tūskas risku melnādaiņiem pacientiem nekā pārējiem pacientiem.

Ir ziņots par retiem zarnu tūskas gadījumiem pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus. Šie pacienti sūdzas par sāpēm vēderā (ar nelabu dūšu un vemšanu vai bez). Dažos gadījumos iepriekš sejas tūska nebija bijusi un C-1 esterāzes līmenis bija normāls. Angioneirotiskā tūska tiek diagnosticēta ar tādām metodēm kā kompjūtertomoģrāfiskā izmeklēšana, vai izmeklēšanu ar ultraskaņu vai ķirurģiskas iejaukšanās laikā un simptomi pāriet pēc AKE inhibitoru lietošanas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisīta zarnu angioneirotiskā tūska jāņem vērā diferenciāldiagnozē pacientiem ar sāpēm vēderā.

#### *Anafilaktoīdas reakcijas hemodialīzes pacientiem*

Ir ziņojumi par anafilaktisko šoku pacientiem, kam veikta dialīze ar poliakrilonitrila membrānām (piemēram, AN 69) un kas vienlaikus ārstēti ar AKE inhibitoru, tādēļ ieteicama izvairīšanās no šīs kombinācijas. Šiem pacientiem ir ieteicams lietot cita veida dialīzes membrānu, vai arī citas grupas antihipertensīvu līdzekli.

#### *Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā*

Reti pacientiem, kas saņem AKE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu, ir bijušas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot terapiju ar AKE inhibitoru pirms katras aferēzes.

#### *Bišu/lapseņu dzēliena desensibilizācija*

Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus plēvspārņu (piemēram, lapseņu, bišu) dzēliena desensibilizācijas laikā, novērotas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm dzīvību apdraudošajām reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot AKE inhibitoru terapiju.

#### *Hepatotoksicitāte*

Ļoti retos gadījumos AKE inhibitoru lietošana ir saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti vai hepatītu, kas progresē fulminantā nekrozē un (dažreiz) izraisa nāvi. Šī sindroma mehānisms nav izprasts. Pacientiem, kas saņem Lisonorm un kuriem attīstās dzelte vai nozīmīga aknu enzīmu palielināšanās, jāpārtrauc Lisonorm lietošana un jāatrodas medicīniskā novērošanā.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar pasliktinātu aknu funkciju amlodipīna pusperiods ir pagarināts. Tā kā ieteicamās devas nav noteiktas, preparāta nozīmēšanai jābūt piesardzīgai, individuāli novērtējot terapijas iespējamo labvēlīgo iedarbību attiecībā pret potenciālajiem riskiem.

#### *Hematoloģiskā toksicitāte*

Ir ziņojumi par ļoti retiem neitropēnijas, agranulocitozes, trombocitopēnijas un anēmijas gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem ar normālu nieru funkciju un bez citiem komplikācijas izraisošiem faktoriem neitropēnija rodas reti. Neitropēnija un agranulocitoze izzūd pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Lisonorm jālieto, ievērojot īpašu piesardzību, pacientiem ar kolagenozi vai tiem, kas saņem ārstēšanu ar imunitāti nomācošiem līdzekļiem, allopurinolu vai prokaīnamīdu, vai arī ar jebkuru šo faktoru kombināciju, īpaši, ja iepriekš bijis nieru bojājums. Dažiem šādiem pacientiem sākas smagas infekcijas, kas dažos gadījumos nepakļaujas intensīvai antibiotiku terapijai. Lietojot Lisonorm, šiem pacientiem regulāri jāpārbauda leikocītu skaits, un pacienti jāinstruē ziņot ārstam par jebkuru infekcijas pazīmi.

#### *Klepus*

Ir bijuši bieži ziņojumi par klepu saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un pāriet pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāņem vērā klepus diferenciāldiagnozē.

#### *Ķirurģija/vispārējā anestēzija*

Pacientiem, kuriem tiek veikta nozīmīga operācija vai vispārējā anestēzija ar vielām, kas izraisa hipotensiju, lizinopriļ var bloķēt angiotenzīna II veidošanos sekundāri kompensatorai renīna atbrīvošanai. Ja šī mehānisma rezultātā attīstās hipotenzija, tā var tikt koriģēta ar cirkulējošā šķidruma tilpuma papildināšanu.

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem ar pazeminātu nieru funkciju, Lisonorm devas pielāgošana jāveic kā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Hiperkaliēmija*

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar AKE inhibitoriem novērota kālija līmeņa palielināšanās serumā. Pacienti ar hiperkaliēmijas risku ietver cilvēkus ar nieru mazspēju, cukura diabētu, akūtu sirds mazspēju, dehidratāciju, metabolo acidozi, vai tos, kas vienlaicīgi lieto kāliju aizturošus diurētiskus līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāļu aizstājējus, vai arī citas kālija līmeni serumā paaugstinošas zāles (piemēram, heparīnu). Ja vienlaicīga iepriekšminēto līdzekļu lietošana tomēr tiek uzskatīta par nepieciešamu, tiek ieteikts bieži kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5.).

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Mijiedarbība, saistīta ar lizinopriļu

*Vielas, kas ietekmē kālija līmeni:* Kāliju aizturošu diurētisku līdzekļu (piemēram, spironolaktona, amilorīda un triamterēna), kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāļu aizstājēju un citu vielu, kas paaugstina kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna) vienlaicīga lietošana kopā ar AKE inhibitoriem, var novest pie hiperkaliēmijas, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un citām diagnozēm anamnēzē (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja vienlaicīga kālija līmeni ietekmējošu līdzekļu un lizinopriļa lietošana tiek nozīmēta, iesaka kontrolēt kālija līmeni serumā. Tādēļ vienlaicīga nozīmēšana nopietni jāapsver un var tikt nozīmēta vienīgi ar īpašu piesardzību un regulāru gan kālija līmeņa serumā, gan nieru funkcijas kontroli.

*Diurētiski līdzekļi:* Ja lizinopriļa terapijai pievieno diurētisku līdzekli, antihipertensīvā iedarbība parasti ir papildinoša (skatīt apakšpunktu 4.4). Lizinopriļs mazina diurētisku kaliurētisko efektu.

*Citi antihipertensīvi līdzekļi:* Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var palielināt Lisonorm hipotensīvo efektu. Vienlaicīga lietošana ar glicerilnitrātu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu.

*Tricikliski antidepresanti/antipsihotiski līdzekļi/anestēzijas līdzekļi/narkotiskie līdzekļi:* Vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4.4).

*Alkohols* palielina hipotensīvo efektu.

*Alopurinols, prokaīnamīds, citostatiķi vai imunitāti nomācoši līdzekļi* (sistēmiskie kortikosteroīdi) lietoti vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, var palielināt leukopēnijas risku.

*Antacīdi,* lietoti vienlaikus ar AKE inhibitoriem, samazina to biopieejamību.

*Simpatomimētiski līdzekļi* var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo darbību; pacienti rūpīgi jānovēro, lai pārlicinātos par vēlamā efekta sasniegšanu.

*Pretdiabēta līdzekļi:* Epidemioloģisku pētījumu pieredze liecina, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālu hipoglikēmisku līdzekļu) lietošana var veicināt glikozes līmeņa

asinīs samazināšanos, radot hipoglikēmijas risku. Šķiet, ka šis fenomens biežāk rodas kombinētas terapijas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru bojājumu.

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL):* Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu ilgstoša lietošana, iekaitot acetilsalicilskābi  $\geq 3$  g dienā var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu. Bez tam NPL un AKE inhibitori papildus palielina kālija koncentrāciju serumā un var izraisīt nieru darbības traucējumus. Šie efekti parasti ir atgriezeniski. Reti var rasties akūta nieru mazspēja, galvenokārt pacientiem ar traucētu nieru funkciju, piemēram, gados vecākiem vai dehidratētiem pacientiem.

*Litījs:* Vienlaicīga litija un AKE inhibitoru lietošana var samazināt litija izvadīšanu, tādēļ rūpīgi jāuzrauga litija līmenis serumā.

#### Mijiedarbība, saistīta ar amlodipīnu

*CYP3A4 inhibitori:* Pētījumā ar gados vecākiem pacientiem pierādīts, ka diltiazēms inhibē amlodipīna metabolismu, iespējams, CYP3A4 ietekmes dēļ (amlodipīna koncentrācija plazmā pieaug par aptuveni 50%u tādejādi iedarbība pastiprinās). Nav iespējams izslēgt, ka iedarbīgāki CYP3A4 inhibitori (piemēram, ketonakozols, itrakonazols, ritonavirs) paaugstina amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā lietojot diltiazēmu. Lietojot amlodipīna un CYP3A4 inhibitoru kombinācijas, jāievēro piesardzība.

*CYP3A4 induktori:* Vienlaicīga antikonvulsantu (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna, fosfenitoīna, piramidona) rifampicīna, augu izcelsmes zāles, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*) lietošana var samazināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Nepieciešama novērošana ar amlodipīna devas piemērošanu ārstēšanas laikā ar induktoru un pēc tā atcelšanas. Lietojot amlodipīna un CYP3A4 induktoru kombinācijas, jāievēro piesardzība.

*Citi:* Monoterapijā amlodipīns var tikt droši nozīmēts ar tiazīdu grupas diurētiķiem, beta-blokatoriem, AKE inhibitoriem, ilgstošas darbības nitrātiem, nitroglicerīna sublingvālajām formām, digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, antacīdiem (alumīnija hidroksīda gelu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, antibiotikām un perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem.

## **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

### Grūtniecība

AKE inhibitoru lietošanu nerekomendē lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Tie ir kontrindicēti grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī.

Epidemioloģiskie dati norāda, ka teratogenitātes risks, lietojot AKE inhibitorus grūtniecības pirmajā trimestrī, nav pārliecinošs; tomēr nelielu riska pieaugumu izslēgt nevar. AKE inhibitoru lietošana grūtniecei otrajā un trešajā trimestrī ir saistīta ar augļa fetotoksicitāti (samazināta nieru funkcija, oligohidramnions, galvaskausa osifikācijas aizkavēšanās) un toksiskumu jaundzimušajam (nieru bojājums, hipotensija, hiperkaliēmija).

Lai gan ir atklāts, ka dažas dihidropiridīna sastāvdaļas ir teratogēnas dzīvniekiem, dati par teratogēnu iedarbību, lietojot amlodipīnu žurkām un trušiem, netika atrasti (skatīt 5.3 apakšpunktu).. Tomēr par amlodipīna lietošanu grūtniecības laikā trūkst klīniskas pieredzes. Tādēļ amlodipīns ir kontrindicēts grūtniecības laikā.

Dati par Lisonorm lietošanu grūtniecēm adekvāti kontrolētos klīniskajos pētījumos nav pieejami. Šī iemesla dēļ Lisonorm lietošana grūtniecības ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ārstēšana ar Lisonorm uzreiz jāpārtrauc, ja konstatēta grūtniecības iestāšanās. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, Lisonorm jānomaina pret kādu citu antihipertensīvu līdzekli, kam ir dati par drošu lietošanu grūtniecības laikā.

### Zīdīšana

Lisonorm nav ieteicams bērnu zīdīšanai, jo lizinoprils izdalās mātes pienā (skatīt apakšpunktu 4.3). Nav zināms, vai amlodipīns izdalās mātes pienā.

### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lisonorm var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (it īpaši ārstniecības sākuma periodā).

### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kontrolēta klīniska pētījuma (n=195) laikā nevēlamu reakciju incidence nebija augstāka pacientiem, kas saņem abas aktīvās vielas, kā tiem pacientiem, kas saņēma monoterapiju. Bija vērojami tie paši nelabvēlīgie notikumi, kuri bija ziņoti jau agrāk saistībā ar amlodipīna un/vai lizinoprila lietošanu. Nelabvēlīgās reakcijas parasti bija mērenas un pārejošas, un reti bija par iemeslu Lisonorm terapijas pārtraukšanai. Visbiežākās novērotās nelabvēlīgās reakcijas bija galvassāpes (8%), klepus (5%) un galvas reibois (3%).

Kontrolētos klīniskajos pētījumos tika ziņots par sekojošām, ar zālēm saistītām reakcijām  $\geq 1\%$  pacientu, kuriem tika ievadīta amlodipīna-lizinoprila kombinācija vai amlodipīna un lizinoprila monoterapija (skatīt tabulu zemāk):

Orgānu sistēma	Nevēlama reakcija (MedDRA 9.0)	Lisonorm (n=64)	Amlodipīns (n=64)	Lizinoprils (n=68)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvas reibois	3%	1,5%	4,4%
	Galvassāpes	8%	6%	8,8%
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	1,5%	4,6%	
Respiratorās, krūšu kurvja, videnes slimības	Klepus	5%	3%	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša		1,5%	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	1,5%		

Biežums ir noteikts sekojoši: ļoti bieži ( $> 1/10$ ), bieži ( $> 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $> 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $> 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nelabvēlīgās blakusparādības ir sakārtotas smaguma samazinājuma kārtībā.

Ārstēšanās laikā ar lizinoprilu un amlodipīnu tika novērotas un paziņotas sekojošās nevēlamās blakusparādības:

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādības ar lizinoprilu	Blakusparādības ar amlodipīnu
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Kaula smadzeņu nomākums agranulocitoze, leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, hemoītiska anēmija anēmija, limfadenopātija	Trombocitopēnija
Imūnsistēmas traucējumi	Ļoti reti	Autoimūnas saslimšanas	Alerģiskas reakcijas
Metabolisma un barošanās traucējumi	Ļoti reti	Hipoglikēmija	Hiperglikēmija

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādības ar lizinoprilu</b>	<b>Blakusparādības ar amlodipīnu</b>
<b>Psihiski traucējumi</b>	Retāk	Izmainīts garastāvoklis, miega traucējumi	Bezmiegs, garastāvokļa izmaiņas
	Reti	Garīgi traucējumi	
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Reibonis, galvassāpes	Miegainība, galvas reibonis, galvassāpes
	Retāk	<i>Vertigo</i> , parestēzija, garšas sajūtas traucējumi	Ģībonis, trīce, izmainīta garšas sajūta, hipestēzija, parestēzija
	Ļoti reti		Perifēra neiropātija
<b>Acu slimības</b>	Retāk		Redzes traucējumi
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	Retāk		Troksnis ausīs
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bieži		Sirdsklauves
	Retāk	Miokarda infarkts (skatīt apakšpunktu 4.4), tahikardija, sirdsklauves	
	Ļoti reti		Miokarda infarkts, kambaru tahikardija, priekškambaru fibrilācija, aritmija
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Ortostatiska hipotensija	Pietvīkums
	Retāk	Cerebrovaskulāri notikumi (skatīt apakšpunktu 4.4), Reino sindroms	Hipotensija
	Ļoti reti		Vaskulīts
<b>Respiratorās, krūšu kurvja, videnes slimības</b>	Bieži	Klepus	
	Retāk	Rinīts	Aizdusa, rinīts
	Ļoti reti	Bronhospazmas, alergisks alveolīts/eozinofīla pneimonija, sinusīts	Klepus
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Bieži	Caureja, vemšana	Sāpes vēderā, slikta dūša
	Retāk	Sāpes vēderā, nelaba dūša, gremošanas traucējumi	Vemšana, dispepsija, zarnu darbības traucējumi, sausums mutē
	Reti	Sausa mute	
	Ļoti reti	Pankreatīts, zarnu angioneirotiskā tūska	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
<b>Aknu un žultsceļu funkcijas traucējumi</b>	Ļoti reti	Aknu bojājums, hepatīts, holestātiska dzelte (skatīt apakšpunktu 4.4)	Hepatīts, dzelte, holestāze

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādības ar lizinoprilu</b>	<b>Blakusparādības ar amlodipīnu</b>
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Retāk	Paaugstināts jutīgums/sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, rīkles un/vai balsenes tūska (skatīt apakšpunktu 4.4) izsitumi, nieze	Alopēcija, izsitumi, purpura, ādas krāsas izmaiņas, pārmērīga svīšana, nieze
	Reti	Psoriāze, urtikārija, alopēcija	
	Ļoti reti	Toksiskā epidermālā nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, pemfiguss, pārmērīga svīšana. Ziņots par sindromu, kam raksturīgs viens vai vairāki no minētajiem simptomiem: drudzis, vaskulīts, mialģija artraģija/artrīts, pozitīvas antinukleārās antivielas (ANA), palielināts EGĀ, eozinofīlija un leukocitoze, izsitumi, fotosensitivitāte vai citas dermatoloģiskas izpausmes.	Multiformā eritēma, angioneirotiskā tūska, izsitumi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Retāk		Artraģija, muskuļu sāpes, muskuļu krampji, sāpes mugurā
<b>Nieru u urīnceļu traucējumi</b>	Bieži	Nieru darbības traucējumi	
	Retāk		Urīnācijas traucējumi, niktūrija, bieža urīnācija
	Reti	Akūta nieru mazspēja, urēmija	
	Ļoti reti	Oligūrija/anūrija	
<b>Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības</b>	Retāk	Impotence	Impotence
	Reti	Ginekomastija	Ginekomastija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Bieži		Tūska, nogurums
	Retāk	Nogurums, astēnija	Sāpes krūtīs, sāpes, nespēks, astēnija
<b>Izmeklējumi</b>	Retāk	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, seruma kreatinīna paaugstinājums, hiperkaliēmija, aknu enzīmu paaugstinājums	Svara pieaugums, svara zudums
	Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīts, paaugstināts seruma	



Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādības ar lizinoprilu	Blakusparādības ar amlodipīnu
	Ļoti reti	bilirubīns, hiponatriēmija	Aknu enzīmu paaugstinājums

#### 4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēro vazodilatāciju ar izteiktu hipotensiju, cirkulatoru šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumiem, nieru bojājumu, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauvēm, bradikardiju, reiboni, nemieru un klepu. Ieteicama simptomātiska terapija (pacienta noguldīšana guļus, sirds funkcijas, asinsspiediena, šķidruma un elektrolītu līdzsvara kontrolēšana un, ja nepieciešams, atbalstoša terapija). Nopietnas hipotensijas gadījumā apakšējās ekstremitātes jāpacel; ja intravenoza šķīduma ievadīšana neizraisa apmierinošu atbildes reakciju, var būt nepieciešama papildus perifēro vazopresoro līdzekļu ordinēšana, ja vien to lietošana nav kontrindicēta. Ja iespējams, var apsvērt ārstēšanu ar angiotenzīna II infūziju. Kalcija glikonāta intravenoza ievadīšana var likvidēt kalcija kanālu blokādi.

Tā kā amlodipīna uzsūkšanās ir paildzināta, dažkārt var būt noderīga kuņģa skalošana.

Lizinoprilu no sistēmiskās cirkulācijas var izvadīt hemodialīzes ceļā. Taču tā kā amlodipīnam ir augsta piesaiste proteīniem, dialīze visticamāk vēlamos rezultātus nedos (skatīt apakšpunktu 4.4.).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori un kalcija kanālu blokatori, ATĶ kods: C09BB03

Lisonorm ir fiksētas devas kombinēts preparāts, kas satur divas aktīvās vielas - lizinoprilu un amlodipīnu.

#### Lizinopriļs

Lizinopriļs, angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors, kas samazina plazmas angiotenzīna II un aldesterona līmeni un paaugstina vazodilatējošā bradikinīna līmeni. Tas samazina perifēro vaskulāro rezistenci un sistēmisko asinsspiedienu. Šīs izmaiņas var pavadīt palielināta sirds izsviede pie neizmainītas sirdsdarbības frekvences, kā arī pastiprināta asins plūsma nierēs. Pacienti ar hiperglikēmiju lizinopriļs veicina bojāto endoteliālo funkciju atjaunošanos.

Lizinopriļa antihipertensīvais efekts parasti rodas 1 stundu pēc tā ievadīšanas un sasniedz maksimumu pēc 6 stundām. Tā darbības ilgums ir 24 stundas – taču tas ir atkarīgs arī no devas. Lizinopriļa antihipertensīvā iedarbība tiek uzturēta ilgstoši. Pēkšņa lizinopriļa lietošanas pārtraukšana nesaistās ar kādiem būtiskiem lietošanas atcelšanas efektiem (asinsspiediena paaugstināšanos).

Kaut arī primārais efekts tiek panākts ar renīna-angiotenzīna-aldesterona sistēmas palīdzību, lizinopriļs ir efektīvs arī hipertensijas pacientiem ar zemu plazmas renīna aktivitāti. Papildus tā tiešajam asinsspiedienu pazeminošam efektam, lizinopriļs samazina albuminūriju, pārveidojot hemodinamiskos stāvokļus un audu struktūru nieru glomerulos. Kontrolētos klīniskajos pētījumos diabēta pacientiem, netika noteiktas izmaiņas glikozes līmenī asinīs un hipoglikēmijas riska palielināšanās.

#### Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokators. Tas inhibē kalcija ieplūšanu miokarda un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās, inhibējot šūnu membrānu kalcija jonu kanālus. Amlodipīns samazina arteriolu gludās muskulatūras tonusu un līdz ar to perifēro vaskulāro rezistenci un sistēmisko asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa antianginālo efektu, paplašinot perifērās arteriolas, kā arī samazinot sirds dobumu atpakaļ piepildīšanos. Šie efekti netiek saistīti ar reflektoro tahikardiju un tādējādi enerģijas patēriņš un skābekļa pieprasījums sirds muskulī samazinās. Amlodipīns var paplašināt

koronāros asinsvadus (artērijas un arteriolas); tas uzlabo skābekļa piegādi miokardam, gan tā veseliem, gan išēmiskiem rajoniem.

Vienreizēja amlodipīna dienas deva samazina asinsspiedienu hipertensijas pacientiem kā guļus, tā stāvus stāvoklī 24 stundu intervālā. Lēnās darbības sākuma dēļ, akūta hipotensija nav novērojama.

Kalcija kanālu bloķējošā iedarbība, piemēram, rada arteriālo dilatāciju, ko pavada nātrija un ūdens retence. Kompensatoriskā renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) aktivācija ir paredzama un tāpēc AKE inhibitoru aktivētie pretregulācijas mehānismi var veicināt fizioloģiskās atbildes reakcijas atjaunošanos uz pastiprinātu sāls uzņemšanu.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Lizinopriļs

Pēc orālas uzņemšanas, maksimālā plazmas koncentrācija parādās apmēram 6 stundu laikā; tā biopieejamība ir 29%. Lizinopriļs nesaistās ar citiem plazmas proteīniem, kā AKE; tas netiek metabolizēts un tiek izdalīts no organisma ar urīnu neizmainītā veidā. Lizinopriļa pusperioda laiks ir 12,6 stundas. Ar proteīniem nesaistītās frakcijas izvadīšana tiek pavadīta ar AKE-saistīto lizinopriļu izvadīšanu mazākajā ātrumā un tas rada prolongētu antihipertensīvo efektu.

Lizinopriļa izvadīšana ir prolongēta pie nieru darbības traucējumiem, tādēļ var būt nepieciešama devu samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lizinopriļs var tikt izvadīts no plazmas ar dialīzes palīdzību.

### Amlodipīns

Pēc orālas ievadīšanas lēni un gandrīz pilnībā tiek absorbēts no kuņģa-zarnu trakta. Tā absorbciju neietekmē uztura lietošana. Plazmas koncentrācijas maksimums parādās 6-10 stundu laikā pēc tā lietošanas. Amlodipīna biopieejamība ir 64 – 80%; tā izplatības tilpums ir apmēram 20 l/kg. Sistēmiskajā cirkulācijā 95-98% amlodipīna saistās ar plazmas proteīniem. Amlodipīns tiek plaši metabolizēts aknās neaktīvu metabolītu veidā ar 10% sākotnējo sastāvu un 60% metabolītu, kas tiek izdalīti ar urīnu. Izvadīšana no plazmas ir divfāžu ar beigu pusperioda laiku - 30-50 stundas. Līdzsvara stāvokļa plazmas līmenis tiek panākts 7-8 dienu laikā pēc regulāras ikdienas dozēšanas. Amlodipīns tiek galvenokārt metabolizēts aknās, 10% no tā sākotnējā sastāva izdalās ar urīnu. Amlodipīnu no plazmas nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Amlodipīna maksimālās plazmas koncentrācijas ( $t_{max}$ ) sasniegšanas laiks ir līdzīgs vecākiem un jaunākiem pacientiem. Amlodipīna klīrenss vecākiem cilvēkiem var būt mazāks, kā rezultātā palielināsies AUC un pusperioda laiks. Izmantojot līdzīgas devas vecākiem un jaunākiem pacientiem, amlodipīns ir vienādi labi panesams, tāpēc vecākiem pacientiem ir ieteicams normāls dozēšanas režīms.

Aknu darbības traucējumu gadījumā amlodipīna pusperioda laiks ir prolongēts.

Pacientiem ar nieru disfunkciju, amlodipīna plazmas koncentrācijas izmaiņas nav saistītas ar nieru darbības traucējumu pakāpi.

### Fiksētu devu kombinācija

Nav paredzama individuāla mijiedarbība starp *Lisonorm* komponentiem – tas tika pierādīts arī farmakokinētisko pētījumu laikā. Būtiskie parametri (tādi, kā AUC,  $C_{max}$ , nepieciešamais laiks maksimālās plazmas koncentrācijas sasniegšanai, pusperiods) nebija atšķirīgi no individuālo komponentu rādītājiem.

Lisonorm gastrointestinālo absorbciju pārtika neietekmē.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

### Lizinopriļs

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductivitāte netika ietekmēta žurku tēviņiem un mātītēm ar dvām līdz 300 mg/kg (33 reizes lielāka deva, kā maksimālā deva cilvēkam, rēķinot uz ķermeņa laukuma vienību). Devām pārsniedzot rekomendētās maksimālās diennakts devas cilvēkam 55, 33 un 0.15 reizes attiecīgi pelēm, žurkām un trušiem, netika novērots teratogēns efekts.

### Amlodipīns

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Gestācijas laikā teratogēna vai cita embrio/vai fetotoksiska iedarbība žurkām un pelēm lietojot līdz 10 mg/kg amlodipīna netika novērota (8 reizes žurkām un 23 reizes trušiem pārsniedzot cilvēkam maksimāli pieļaujamo devu, rēķinot uz ķermeņa laukuma vienību. Šādās devās amlodipīns žurkām un trušiem pāldzināja grūsnības un dzemdību laiku.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliskā celuloze  
Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
Magnija stearāts

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

30 tabletes baltos, cietos PVC/PE/PVDC alumīnija blisteros.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav speciālu norāžu.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}  
<{tel}>  
<{fakss}>  
<{e-pasts}>

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[Aizpilda nacionāli]

**9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

[Aizpilda nacionāli]

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

[Aizpilda nacionāli]

## **MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lisonorm 10/5 mg tabletes  
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]  
lisinoprilum/amlodipinum

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 10 mg lizinopila (dihidrāta veidā) un 5 mg amlodipīna (bezilāta veidā),

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet iepakojumā esošo lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas un mitruma.

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Aizpilda nacionāli]

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[Aizpilda nacionāli]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

[Aizpilda nacionāli]

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[Aizpilda nacionāli]

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

[Aizpilda nacionāli]

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lisonorm 10/5 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lisonorm 10/5 mg tabletes  
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]  
lisinoprilum/amlodipinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

[Aizpilda nacionāli]

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

[Der. līdz]

**4. SĒRIJAS NUMURS**

[Sēr.]

**5. CITA**



## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Lisonorm 10mg/5mg tabletes  
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]  
Lisinoprilum/Amlodipinum

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Lisonorm tabletes un kādam nolūkam tās lieto
2. Pirms Lisonorm tablešu lietošanas
3. Kā lietot Lisonorm tabletes
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lisonorm tabletes
6. Sīkāka informācija

## **1. KAS IR LISONORM TABLETES UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS LIETO**

Lisonorm tabletes ir kombinēts produkts, kas satur amlodipīnu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem, un lisonoprilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem. Lisonorm lieto hipertensijas (augsta asinsspiediena) ārstēšanai. Jums var nebūt novērojami paaugstināta asinsspiediena simptomi, tomēr šāds stāvoklis var palielināt risku dažādām komplikācijām (piem. insults, miokarda infarkts), gadījumā, ja nelietojat zāles regulāri.

## **2. PIRMS LISONORM TABLEŠU LIETOŠANAS**

### **Nelietojiet Lisonorm tabletes šādos gadījumos**

Jūs nedrīkstat lietot šo medikamentu:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvām vielām vai kādu citu Lisonorm sastāvdaļu
- ja Jums ir alerģija pret citiem AKE inhibitoriem (piemēram, enalaprilu, kaptoprilu, un ramiprilu) vai citiem kalcija kanālu blokatoriem (piemēram, nifedipīnu, felodipīnu vai nimodipīnu)
- ja Jums kādreiz ir bijusi angioneirotiska tūska ( ar tādiem simptomiem kā nieze, nātrene, sāpoša elpošana un roku, rīkles, mutes vai plakstiņu pietūkums), saistībā vai bez saistības ar AKE inhibitoru lietošanu
- ja Jūsu asinsspiediens ir pārāk zems (nopietna hipotensija)
- ja Jums ir aortas sašaurinājums (aortas stenoze), sirds vārstuļa sašaurinājums (mitrāla stenoze), palielināts sirds muskuļa biezums (hipertrofiskā kardiomiopātija) vai kardiogēns šoks (nepietiekama audu asinsapgāde)
- ja Jums ir nestabila stenokardija (izņemot Princmetāla stenokardiju)
- ja Jūs ciešat no sirdslēkmes (miokarda infarkta) pēdējo 28 dienu laikā
- ja Jūs esat stāvoklī vai domājat, ka varētu būt stāvoklī
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti

### **Īpaša piesardzība, lietojot Lisonorm tabletes, nepieciešama šādos gadījumos**

Jums jāpārbauda kopā ar Jūsu ārstu pirms šo zāļu lietošanas:

- vai Jums ir sirds slimības
- vai Jums ir nieru slimības

- vai Jums ir aknu slimības
- vai Jums tiek veikta dialīze
- vai Jums paredzēta ZBL aferēzes terapija holesterīna izvadīšanai no organisma
- vai Jūs esat vecāks par 65 gadiem
- vai Jūs nelietojat diētu ar zemu sāls saturu un lietojat kāliju saturošus sāls aizvietoņus vai piedevas
- vai Jums ir caureja vai vemšana
- vai Jums nepielieto desensibilizācijas terapiju alerģijas samazināšanai bites vai vai lapsenes dzēliena dēļ
- vai nelietojat kādas no zālēm, kas minētas zemāk

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Kāliju aizturošie diurētiķi (kā spironolaktons, amilorīds, triamterēns, ko lieto lai samazinātu šķidruma uzkrāšanos) var tikt lietoti kopā ar Lisonorm vienīgi ciešā ārsta uzraudzībā.

Īpaša uzmanība nepieciešama, lietojot Lisonorm kopā ar sekojošām zālēm:

- diurētiķi (lieto, lai samazinātu šķidruma uzkrāšanos)
- citas zāles augsta asinsspiediena pazemināšanai (antihipertensīvie līdzekļi)
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), kā piemēram acetilsalicilskābe (lieto artrīta, muskuļu sāpju, galvassāpju, iekaisuma, drudža ārstēšanai)
- litījs, antipsihotiskie līdzekļi, ko lieto psihisku slimību ārstēšanai
- insulīns un perorālie pret diabēta līdzekļi
- zāles, kas stimulē centrālo nervu sistēmu (simpatomimētiskie līdzekļi), piemēram, efedrīns, fenilefrīns, ksilometazolīns un salbutamols, ko lieto iesnu, klepus, saaukstēšanās un astmas gadījumā
- imūnsupresanti, ko lieto transplantātu atgrūšanas reakcijas novēršanai
- allopurinols, ko lieto podagras ārstēšanai
- narkotikas, morfīns un līdzīgas zāles, ko lieto stipru sāpju gadījumā
- pretvēža līdzekļi
- antacīdi, ko lieto paaugstinātas kuņģa skābes gadījumā
- anestētiķi, ko lieto ķirurģijā vai dažās zobārstniecības procedūrās. Pastāstiet savam ārstam vai stomatologam, ka Jūs lietojat Lisonorm, pirms Jūs saņemat lokālu vai vispārēju anestēziju, jo tā var radīt īslaicīgu asinsspiediena krišanos
- antikonvulsanti (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns), ko lieto epilepsijas ārstēšanai
- zāles, ko lieto bakteriālas (rifampicīns), HIV (ritonavīrs) vai sēnīšu infekcijas (ketokonazols) ārstēšanai
- augu izcelsmes zāles, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*)

### **Lisonorm lietošana kopā ar uzturu**

Lisonorm var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā, bet no alkohola lietošanas ārstēšanās laikā jāatturas.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības vai zīdīšanas periodā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Lisonorm var ietekmēt Jūsu spējas droši vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **3. KĀ LIETOT LISONORM TABLETES**

Vienmēr lietojiet Lisonorm tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums šķiet, ka Lisonorm efekts ir pārāk stiprs vai pārāk vājš, konsultējaties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Ja esat lietojis Lisonorm vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, vai vērsieties pēc palīdzības slimnīcā.

Pārdozēšana bieži izraisa ļoti zemu asinsspiedienu un ir nepieciešma rūpīga novērošana. Ja parādās izteikti pazemināta asinsspiediena simptomi - galvas reibois, galvassāpes, Jums jāapguļas ar seju uz augšu. Tālākie pasākumi tiek īstenoti ārsta uzraudzībā.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Lisonorm**

Nelietojiet dubulto devu, aizvietojojt aizmirsto tableti, lai izvairītos no pārdozēšanas riska. Turpiniet ārstēšanu kā nozīmēts.

## **4. IESPĒJAMĀS BALKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Lisonorm var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Turpmāk norādīto blakusparādību sastopamības biežums ir noteikts sekojoši :

- ļoti bieži:               vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem
- bieži:                    1 - 10 lietotājiem no 100
- retāk:                    1 - 10 lietotājiem no 1000
- reti:                     1 - 10 lietotājiem no 10 000
- ļoti reti:               mazāk kā 1 lietotājam no 10 000
- nezināmi:               sastopamība nav nosakāma pēc pieejamajiem datiem

Klīniskajā pētījumā ar Lisonorm biežas blakusparādības bija: galvassāpes, klepus, galvas reiboņi, sirdsklauves (ātrāka vai neregulāra sirdsdarbība) un nieze.

Lisonorm lietošanas laikā var attīstīties alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas. Pārtrauciet lietot Lisonorm un nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību, ja attīstās kāds no sekojošiem *angioneirotiskās* tūskas simptomiem:

- elpošanas traucējumi ar vai bez sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkuma.
- sejas, lūpu, mēles un/ vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt rīšanas grūtības.
- izteikta ādas nieze (ar paceltiem laukumiem).

Papildus blakusparādības, kas ir novērotas vai nu tikai amlodipīnam, vai lizinoprilam (divas aktīvās sastāvdaļas) un var attīstīties lietojot Lisonorm:

#### Amlodipīns

##### *Biežas blakusparādības*

Galvassāpes, tūska (piemēram, potīšu pietūkums), noguruma sajūta, miegainība, savārguma sajūta, galvas reibois, vēdera sāpes, sirdsklauves (ātrāka vai neregulāra sirdsdarbība) un slikta dūša, piesarkums.

Izstāstiet savam ārstam, ja kāda no šīm parādībām rada problēmas vai, ja tās ilgst vairāk kā vienu nedēļu.

##### *Retākas blakusparādības*

Ādas izsitumi, ādas nieze, gremošanas traucējumi, elpas trūkums, muskuļu krampji, izmainīta zarnu darbība, muskuļu vai locītavu sāpes, muguras sāpes, sāpes krūtīs, izmainīts garastāvoklis, trīce, redzes traucējumi, troksnis ausīs, pazemināts asinsspiediens, elpošanas traucējumi, izmainīta garša sajūta, iesnas, pastiprināta vajadzība urinēt, biežāka urinācija, sausa mute, slāpes, sāpju sajūtas zudums, pastiprināta svīšana, ģībšana, vājums, krūšu palielināšanās vīriešiem, impotence, svara pieaugums, svara samazināšanās.

##### *Ļoti retas blakusparādības*

Alerģiskas reakcijas, izmainīts aknu funkcijas tests, aknu iekaisums (hepatīts), ādas dzelte, glikozes līmeņa pieaugums asinīs, sirds lēkme (miokarda infarkts), neregulāra sirdsdarbība (aritmija), klepus, izteiktas ādas reakcijas, smaganu pietūkums vai sāpīgums, sarkani plankumi uz ādas.

### Lizinopriļs

#### *Biežas blakusparādības*

Galvassāpes, reibonis vai neskaidra galva, īpaši, strauji pieceļoties, caureja, klepus, vemšana; samazināts urīna daudzums.

#### *Retākas blakusparādības*

Garastāvokļa izmaiņas, angioneirotiska tūska (paaugstinātas jutības reakcija ar pēkšņu lūpu, sejas un kakla, reizēm arī plaukstu un pēdu, pietūkumu; anioneirotiskā tūska biežāk sastopama melnās rases pacientiem), roku un kāju pirkstu krāsas (no gaiši zilās līdz sārtai) un/vai nejutīgums vai tirpšana (Reino sindroms), garšas sajūtas izmaiņas, nogurums, miegainuma sajūta vai grūtības aizmigt, dīvaini sapņi, ātra sirdsdarbība, iesnas, slikta dūša, sāpes vēderā vai gremošanas traucējumi, izsitumi uz ādas, nieze, impotence, pagurums, muskuļu vājums.

#### *Retas blakusparādības*

Apjukums, akūtas nieru problēmas, sausa mute, matu izkrišana, psoriāze, krūšu palielināšanās vīriešiem. Asins ainas pasliktināšanās: samazināts sarkano asinsķermenīšu, trombocītu (trombocitopenija), balto asinsķermenīšu skaits (neitropēnija, leukopēnija, agranulocitoze). Dažkārt šīs izmaiņas var izpausties kā ilgstoša asiņošana, nogurums, vājums, limfmezglu pietūkums, autoimūnas salīmšanas (kad ķermenis kaitē pats sev). Biežāk sastop infekcijas.

#### *Ļoti retas blakusparādības):*

Glikozes līmeņa pazemināšanās asinīs (hipoglikēmija), sēkšana un sāpes deguna blakusdobumos, plaušu iekaisums, dzeltena āda un/vai acis (dzelte), aknu vai aizkuņģa dziedzera iekaisums, smagas ādas slimības (simptomi ietver apsārtumu, pūšļu veidošanos, lobīšanos), svīšana.

Ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, vai novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām izstāstīt savam ārstam vai farmaceitam.

## **5. KĀ UZGLABĀT LISONORM TABLETES**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas un mitruma.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Lisonorm tabletes pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc 'Exp'.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāriet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**

### **Ko Lisonorm satur**

- Aktīvās vielas ir: lizinopriļs un amlodipīns. Katra tablete satur 10 mg lizinopriļa (dihidrāta veidā) un 5 mg amlodipīna (bezilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliska celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips) un magnija stearāts.

### **Lisonorm ārējais izskats un iepakojums**

Tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, apaļas, plakanas, slīpām malām ar dalījuma rievu vienā virsmā un ar iespaidumu „A+L” pretējā virsmā. Diametrs: apmēram 8mm.  
Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Iepakojums satur 30 tabletes baltos, cietos PVC/PE/PVDC alumīnija blisteros un salocītā kārbīņā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:**

<{Dalībvalsts nosaukums}> <{Zāļu nosaukums}>

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}**

[Aizpilda nacionāli]