

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, SÍLY LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVKŮ, CESTY PODÁNÍ, ŽADATELÉ / DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Bulharsko	Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21.Maďarsko		Dironorm	10mg/5mg	tablety	perorální
Česká republika		Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Lisonorm*	10mg/5mg	tablety	perorální
Estonsko		Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Dironorm	10mg/5mg	tablety	perorální
Maďarsko	Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21.Maďarsko		Lisonorm	10mg/5mg	tablety	perorální
Litva		Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Dironorm	10mg/5mg	tablety	perorální
Lotyšsko		Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Dironorm	10mg/5mg	tablety	perorální
Polsko		Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Dironorm	10mg/5mg	tablety	perorální
Rumunsko		Gedeon Richter Plc.Budapešt, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Lisonorm10mg/5m g	10mg/5mg	tablety	perorální

Slovenská republika		Gedeon Richter Plc. Budapešť, Gyömrői út 19-21. Maďarsko	Dironorm	10mg/5mg	tablety	perorální
------------------------	--	---	----------	----------	---------	-----------

* Schvalování názvu probíhá

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO
LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LISONORM A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Lisonorm je nový přípravek s fixní kombinací dávek s obsahem 10 mg lisinoprilu (ACE inhibitor) a 5 mg amlodipinu (antagonista vápníku), která je určena pacientům, jejichž krevní tlak je dostatečně kontrolován při užívání lisinoprilu a amlodipinu podávaných souběžně a v týchž dávkách. Žadatel, jímž je společnost Gideon Richter, projevil zájem o registraci v několika členských státech (CZ, EE, LT, LV, PL, RO a SK) na základě postupu vzájemného uznávání s Maďarskem jako referenčním členským státem. Z důvodu obav, které vznesly CZ a LV a které se týkaly potenciálního závažného ohrožení veřejného zdraví vzhledem k nedostatečnému prokázání bioekvivalence, jelikož žadatel v původně předložené studii bioekvivalence nepoužil jako referenční léčbu původní přípravky (Aulin Gel), nýbrž generické přípravky obsahující jednotlivé monokomponenty, byl zahájen postup předložení žádosti k posouzení podle článku 29.

V souladu s předepsanými požadavky (CHMP/EWP/191583/2005) musí být pro nové přípravky s fixní kombinací dávek žádající o indikaci k substituční léčbě předložen formální důkaz bioekvivalence, doklad o širokých terapeutických zkušenostech a adekvátně stanovený poměr přínosů a rizik. Vzhledem k tomu, že původní předložená studie bioekvivalence nebyla provedena s odpovídající kontrolou a že předběžné výsledky nové studie bioekvivalence (č. 67289) neumožnily úplné posouzení poměru přínosů a rizik, nebyl v případě přípravku Lisonorm (novou kombinací 10 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu) prokázán příznivý poměr přínosů a rizik.

Žadatel tedy vzal na vědomí omezení vyplývající z výběru přípravku v původní pivotní studii bioekvivalence a provedl studii (protokol č. 67289), která se zabývá bioekvivalencí přípravku LISONORM FORTE (fixní kombinace 10 mg amlodipinu a 20 mg lisinoprilu), souběžně podávaných přípravků NORVASC 10 mg (s obsahem 10 mg amlodipinu) a PRINIVIL 20 mg (s obsahem 20 mg lisinoprilu) a dále přípravku LISONORM (fixní kombinace 5 mg amlodipinu a 10 mg lisinoprilu) podávaných nalačno.

K výpočtu farmakokinetických parametrů amlodipinu a lisinoprilu byl použit software Bioequiv 3.5 s uplatněním modelově nezávislého přístupu. Žadatel poskytl tyto farmakokinetické výsledky pro amlodipin a lisinopril společně s semilogaritmickými časovými křivkami průměrných plazmatických koncentrací. Uvedeny byly rovněž geometrické průměry, 90% intervaly spolehlivosti a odpovídající intraindividuální CV pro C_{max} , AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$ pro amlodipin a lisinopril.

Výbor CHMP celkově usoudil, že žadatel poskytl dostatečné odpovědi na vyjádřené obavy tím, že předložil výsledky doplňující studie BES č. 67289 a formální důkaz bioekvivalence. Celkové rozvržení studie bylo náležitě předem specifikováno v protokolu a shledáno přijatelným. Subjekty byly vybrány na základě přiměřených vstupních kritérií a režim byl standardizován s vyloučením faktorů, které mají vliv na farmakokinetické interakce. Interval pro odebrání vzorků a eliminační doba byly dostatečně dlouhé a řádně bylo provedeno rovněž statistické vyhodnocení. Byla uznána platnost metod LC-MS/MS pro analýzu obou sloučenin a po celou dobu uskladnění vzorků byla dokumentována jejich stabilita.

Na základě poskytnutých údajů lze učinit závěr potvrzující bioekvivalenci u 10 mg amlodipinu i 20 mg lisinoprilu po podání jednotlivých perorálních dávek přípravku LISONORM FORTE, po souběžném podání přípravků NORVASC 10 mg a PRINIVIL 20 mg i po podání přípravku LISONORM (fixní kombinace 5 mg amlodipinu a 10 mg lisinoprilu). U obou sloučenin (lisinopril i amlodipin) se 90% intervaly spolehlivosti vypočtené pro $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ a C_{max} pohybovaly v rozmezí 0,8-1,25.

S ohledem na bezpečnost byly ze studie vyloučeny 3 subjekty. Po podání dávky studovaného léčiva bylo u 35 ze 48 subjektů, kterým byla podána alespoň jedna dávka, hlášeno celkem 96 nežádoucích

příhod. Jak lze u tohoto typu léčivého přípravku předpokládat, byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem bolest hlavy. Zaznamenán byl navíc rovněž vysoký výskyt prodloužení QT intervalu, které bylo pozorováno u 16,7 % subjektů (n=8). Podobný výskyt prodloužení QT intervalu vykazovaly všechny 3 odlišné způsoby léčby a rozdíly mezi hodnotami QTc před podáním dávky a po jejím podání nebyly staticky významné. Celkově vzato nebyly mezi těmito třemi studovanými způsoby léčby rozdíly, pokud jde o výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s podáváním amlodipinu a lisinoprilu, a výsledky studie nevyvolaly žádné další obavy týkající se bezpečnosti.

ZDŮVODNĚNÍ

Vzhledem k tomu, že

- žadatel předložil studii bioekvivalence č. 67289, ze které vyplývá, že testovaný přípravek navozuje při fixní kombinaci dávek amlodipinu a lisinoprilu srovnatelné farmakokinetické profily, jako jsou profily referenčních (monokomponentních) přípravků,
- bioekvivalence s monokomponentními přípravky byla již dříve náležitě doložena,
- pokud jde o výskyt nežádoucích příhod v souvislosti s podáváním amlodipinu a lisinoprilu, nevykazuje bezpečnostní profil testovaného přípravku ve srovnání s oběma referenčními způsoby léčby žádné rozdíly,

výbor CHMP doporučil udělení rozhodnutí o registraci přípravku Lisonorm a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lisonorm a související názvy (viz Příloha I) 10/5 mg tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (jako dihydrát) a amlodipinum 5 mg (jako besylát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé, kulaté, ploché se zkoseným okrajem a půlicí rýhou na jedné straně a textem „A+L“ na druhé. Průměr: přibližně 8 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Lisonorm je indikován jako substituční léčba u těch pacientů, kde je krevní tlak přiměřeně kontrolován lisinoprilem a amlodipinem v dávkách odpovídajících obsahu léčivých látek v přípravku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jedna tableta denně. Maximální denní dávka je jedna tableta denně. Potrava neovlivňuje absorpci přípravku, takže lze Lisonorm užívat bez ohledu na jídlo.

Pacienti s ledvinovým poškozením

Ke stanovení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s ledvinovým poškozením je nutná individuální titrace jednotlivými složkami lisinoprilem a amlodipinem. Lisonorm je indikován pouze u pacientů, u nichž byla optimální udržovací dávka stanovena na 10 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu. V průběhu léčby přípravkem Lisonorm je třeba pravidelně sledovat renální funkce, hladiny draslíku a sodíku. V případě zhoršení renálních se užívání přípravku Lisonorm musí přerušit a nahradit jednotlivými složkami v přiměřených dávkách.

Pacienti s jaterním poškozením

U pacientů s poškozením jaterní funkce se může amlodipin vylučovat déle. Pro tyto případy nebylo stanoveno přesné doporučené dávkování, takže u pacientů s poškozením jaterní funkce se tento přípravek musí podávat s opatrností.

Děti a mladiství

Lisonorm se nedoporučuje podávat dětem mladším 18 let z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti (> 65 let)

V klinických studiích nebyla zjištěna žádná změna v účinnosti nebo bezpečnosti amlodipinu nebo lisinoprilu ve vztahu k věku. Ke stanovení optimální udržovací dávky pro starší pacienty se musí dávka individuálně titrovat, nejprve podáváním volné kombinace lisinoprilu a amlodipinu. Lisonorm

je indikován pouze pro ty pacienty, u nichž byla optimální udržovací dávka stanovena na 10 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na lisinopril nebo jakýkoliv jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).
- Přecitlivělost na amlodipin nebo jakýkoliv jiný derivát dihydropyridinu.
- Přecitlivělost na jakoukoliv pomocnou látku přípravku.
- Těžká hypotenze.
- Anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií inhibitory ACE.
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém (viz bod 4.4).
- Hemodynamicky významná obstrukce výtokové části levé komory (aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie), mitrální stenóza či kardiogenní šok.
- Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu (během prvních 28 dní).
- Nestabilní angina pectoris (s výjimkou Prinzmetalovy anginy).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

K podstatnému poklesu krevního tlaku a z toho důvodu k symptomatické hypotenzii může dojít u pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku vzniklé po diuretické léčbě, ztrátě tekutin jiného původu, jako je nadměrné pocení, dlouhodobé zvracení a/nebo průjem (viz bod 4.2). Pokud dojde k hypotenzii, pacient se má umístit do polohy vleže naznak a v případě potřeby se má intravenózně doplňovat úbytek tekutin (intravenózní infuzí fyziologického roztoku).

Pokud možno se pokles objemu a/nebo deplece sodíku má upravit ještě před zahájením léčby přípravkem Lisonorm. Po podání úvodní dávky je třeba pečlivě sledovat rozsah antihypertenzivních účinků.

Aortální a mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako u všech ostatních vazodilatátorů je i Lisonorm nutno podávat opatrně u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory a se stenózou mitrální chlopně.

Poškození ledvinové funkce

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného preexistujícího renálního vaskulárního onemocnění došlo ke zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu, většinou mírného a přechodného charakteru, zejména pokud byl inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu podán současně s diuretikem. To se s větší pravděpodobností objevuje u pacientů s již preexistujícím renálním poškozením.

U některých pacientů s oboustrannou stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, se pozorovalo zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu, obvykle reverzibilní po ukončení léčby. To je pravděpodobné zejména u pacientů s renálním poškozením. Ke stanovení optimální udržovací dávky u pacientů s renálním poškozením je třeba individuální titrace jednotlivými složkami, lisinoprilem a amlodipinem, za pečlivého sledování renálních funkcí. Lisonorm je indikován pouze u těch pacientů, u nichž byla optimální udržovací dávka lisinoprilu a amlodipinu stanovena na 10 mg a 5 mg.

V případě zhoršení renálních funkcí, se užívání přípravku Lisonorm musí přerušit a nahradit jednotlivými složkami v přiměřených dávkách. Může být potřebné i snížení dávky a/nebo vysazení diuretika.

Angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu byl hlášen u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně lisinoprilu. V takových případech se Lisonorm musí okamžitě vysadit a pacient se ponechává pod pečlivým lékařským dozorem, dokud nedojde k úplnému a trvalému vymizení příznaků.

Pokud je otok omezen na obličej, rty a končetiny, obvykle se upraví spontánně; může však být vhodné zmírnit příznaky podáním antihistaminik.

Angioedém doprovázený edémem laryngu je potenciálně fatální. Pokud otok zasáhne jazyk, glottis či larynx, či hrozí-li obstrukce dýchacích cest, je třeba bezodkladně zahájit emergentní léčbu. Vhodná opatření zahrnují podkožní podání 0,3-0,5 mg adrenalinu či pomalé intravenózní podání 0,1 mg adrenalinu, a poté podání glukokortikoidů a antihistaminik, se současným sledováním životních funkcí.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu způsobují angioedém ve větší míře u černochů než u ostatních pacientů.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně zaznamenán edém střev. Projevoval se bolestí břicha (s nebo bez nauzey a zvracení); v některých případech tomu nepředcházela angioedém obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy včetně CT, ultrazvuku nebo chirurgicky a příznaky vymizely po vysazení ACE inhibitoru. Střevní angioedém je třeba brát v úvahu při diferenciální diagnóze bolesti břicha u pacientů užívajících ACE inhibitory.

Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů

Anafylaktický šok byl hlášen u pacientů podstupujících dialýzu pomocí membrány z polyakrylonitrilu (například AN 69), kteří byli současně léčeni některým inhibitorem ACE. Proto je třeba se této kombinace vyvarovat. U těchto pacientů se doporučuje jiný typ dialyzační membrány či antihypertenzivum jiné třídy.

Anafylaktoidní reakce v průběhu LDL (low-density lipoproteins) aferézy

Zřídka se u pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s dextran-sulfátem objevily život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace na včelí/vosí jed

Občas se objevily anafylaktoidní reakce u pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizace na jed blanokřídlého hmyzu – *Hymenoptera* (např. včela, vosy). Těmto životu nebezpečným reakcím lze předejít dočasným vysazením inhibitorů ACE.

Hepatotoxicita

Velmi zřídka jsou ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a postupuje až k fulminantní nekróze a (někdy) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není objasněn. Pacienti užívající Lisinorm, u nichž vznikne žloutenka nebo výraznější zvýšení jaterních enzymů, musí Lisinorm vysadit a zůstat pod vhodným lékařským dohledem.

Jaterní poškození

Poločas eliminace amlodipinu je u pacientů s poškozením jaterní funkce delší. Jelikož žádné doporučené dávky nejsou stanoveny, při podávání přípravku se postupuje opatrně a individuálně se zvážením očekávaného přínosu a možného rizika léčby.

Hematologická toxicita

U pacientů užívajících ACE inhibitory byla velmi vzácně zaznamenána neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie (viz bod 4.8). Neutropenie se objevuje vzácně u pacientů s normální renální funkcí a bez jiných komplikujících faktorů. Neutropenie a agranulocytóza jsou reverzibilní po vysazení ACE inhibitoru. Lisinorm se musí podávat s velkou opatrností pacientům s kolagenózou, imunosupresivní terapií, při užívání alopurinolu nebo prokainamidu, nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zejména pokud je přítomno preexistující zhoršení renálních funkcí. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v několika málo případech nereagovaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud se Lisinorm podává těmto pacientům, doporučuje se pravidelné sledování počtu bílých krvinek a pacienti musí být poučeni, že mají hlásit jakýkoliv příznak infekce.

Kašel

Často byl při podávání ACE inhibitorů zaznamenán kašel. Je pro něj charakteristické, že je neproduktivní, přetrvávající a vymizí po vysazení léčby. Kašel vznikající při podávání ACE inhibitorů má být součástí diferenciální diagnózy kašle.

Operace/celková anestezie

U pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, může lisinopril sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu blokovat vytváření angiotensinu II. Pokud k hypotenzii dojde patrně v důsledku uvedeného mechanismu, lze ji korigovat zvýšením intravaskulárního objemu.

Starší pacienti

Pokud je pokročilý věk spojen s poklesem renálních funkcí, uplatňuje se úprava dávky přípravku Lisonorm (viz bod 4.2).

Hyperkalémie

Zvýšená hodnota sérových hladin draslíku se pozorovala u některých pacientů užívajících ACE inhibitory. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalémie patří ti s renálním postižením, diabetem, akutní srdeční dekompenzací, dehydratací, metabolickou acidózou nebo současným užíváním kalium šetřících diuretik, draslíkových náhrad nebo doplňků s obsahem draslíku, nebo jakéhokoliv přípravku s možným zvyšováním hladin draslíku v krvi (např. heparin). Pokud je nutné současné užívání výše uvedených látek, doporučuje se pravidelné sledování sérových hladin draslíku (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce ve vztahu k lisinoprilu

Látky ovlivňující hladiny draslíku: Draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, amilorid a triamteren), draslíkové náhrady nebo doplňky s obsahem draslíku a další látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku (např. heparin), mohou způsobit hyperkalemii v kombinaci s inhibitory ACE, zvláště u pacientů s poškozením ledvin a jiným preexistujícími stavy (viz bod 4.4). Pokud přípravek, který ovlivňuje hladinu draslíku, má být předepsán v kombinaci s lisinoprilem, je vhodné pravidelné sledování sérových hladin draslíku. Současné podávání se proto má pečlivě zvážit a probíhá pouze se **zvýšenou opatrností a pravidelným sledováním** jak hladin sérového draslíku, tak renálních funkcí.

Diuretika: Pokud jsou diuretika přidávána k léčbě pacientů užívajících Lisonorm, antihypertenzivní účinek je většinou aditivní (viz bod 4.4). Lisinopril snižuje kaliuretický účinek diuretik.

Jiná antihypertenziva: Současné užívání těchto látek může zvyšovat hypotenzivní účinek přípravku Lisonorm. Současné podávání s glycerol-trinitrátem a jinými nitráty, nebo jinými vazodilatátory může ještě dále snižovat krevní tlak.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika: Současné užívání s inhibitory ACE může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Alkohol zvyšuje hypotenzivní účinek.

Alopurinol, prokainamid, cytostatika nebo imunosupresiva (systémové kortikosteroidy) mohou vést ke zvýšenému riziku leukopenie, pokud se podávají současně s inhibitory ACE.

Antacida snižují biologickou dostupnost současně podávaných inhibitorů ACE.

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinky inhibitorů ACE; pacienti musí být pečlivě sledováni, aby se potvrdilo, že se dosahuje požadovaného účinku.

Antidiabetika: Epidemiologické studie naznačují, že současné podávání ACE inhibitorů a přípravků k léčbě diabetu (insuliny, perorální antidiabetika) mohou působit na zesílení jejich účinku s rizikem

vzniku hypoglykémie. To se může projevovat častěji v prvních týdnech kombinované léčby a u pacientů s ledvinovým postižením.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): Chronické podávání NSAID včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den, může snížit antihypertenzivní účinek ACE inhibitorů.

NSAID a ACE inhibitory se uplatňují na zvyšování sérové hladiny draslíku, což může vést ke zhoršování ledvinových funkcí. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Zřídka se může objevit akutní renální selhání, zejména u pacientů s oslabenou renální funkcí, jako ve stáří nebo při dehydrataci.

Lithium: Eliminace lithia může být při současném podávání s inhibitory ACE snížena, a proto by se měly sérové hladiny lithia sledovat.

Interakce ve vztahu k amlodipinu

Inhibitory CYP3A4: Studie u starších pacientů prokázala, že diltiazem inhibuje metabolismus amlodipinu, pravděpodobně přes CYP3A4 (plazmatická koncentrace amlodipinu stoupla přibližně o 50% a účinek amlodipinu se zvýšil). Není vyloučeno, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvýšit plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Proto je při současném užívání nutná opatrnost.

Induktory CYP3A4: Současné podávání s antikonvulzivy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon), rifampicinem, rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku (*Hypericum perforatum*) může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu. Je indikováno klinické sledování, s možností úpravy dávkování amlodipinu v průběhu léčby induktory i po jejich vysazení. Jejich současné užívání vyžaduje opatrnost.

Jiné: V monoterapii byl amlodipin bezpečně podáván s thiazidovými diuretiky, betablokátory, ACE inhibitory, dlouhodobě působícími nitráty, sublingválním nitroglycerinem, digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (suspenze algeldrátu, hydroxid hořečnatý, simeticon), cimetidinem, protizánětlivými léky, antibiotiky a perorálními antidiabetiky.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství se nedoporučuje a ve druhém a třetím trimestru je kontraindikováno.

Epidemiologický průkaz rizika teratogenity po vystavení ACE inhibitorům v průběhu prvního trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý; ale přesto malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Je známo, že vystavení léčbě ACE inhibitory v průběhu druhého a třetího trimestru vede k lidské fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a k neonatální toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie).

Přestože některé dihydropyridiny vykázaly teratogenní účinky u zvířat, údaje pro amlodipin teratogenitu u potkanů a králíků nepotvrdily (viz bod 5.3). Nejsou však žádné klinické zkušenosti s užíváním amlodipinu v těhotenství. S ohledem na to je amlodipin kontraindikován v průběhu těhotenství.

S použitím přípravku Lisonorm u těhotných žen v přiměřeně kontrolovaných klinických studiích nejsou žádné zkušenosti. Následkem toho je Lisonorm v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud je těhotenství potvrzeno, je nutné léčbu přípravkem Lisonorm okamžitě vysadit. Pacientkám plánujícím otěhotnět se musí Lisonorm zaměnit za jinou antihypertenzivní léčbu, kde byl stanoven bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství.

Kojení

Lisonorm se nedoporučuje u kojících matek, protože lisinopril může být vylučován do mateřského mléka (viz bod 4.3). Není známo, zda se amlodipin vylučuje do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lisonorm může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (zvláště během počátečního období léčby).

4.8 Nežádoucí účinky

Během kontrolované klinické studie (n=195) nebyl výskyt nežádoucích účinků u pacientů užívajících současně obě léčivé látky vyšší než u pacientů na monoterapii. Nežádoucí účinky se nelišily od účinků hlášených dříve u amlodipinu a/nebo lisinoprilu. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné, přechodné a jen vzácně vyžadovaly ukončení léčby přípravkem Lisonorm. Nejčastějšími nežádoucími účinky u této kombinace byly bolesti hlavy (8 %), kašel (5 %) a závratě (3 %).

V kontrolovaných klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které se vyskytly u $\geq 1\%$ pacientů, a to při současném podávání amlodipinu s lisinopilem, či při monoterapii jednotlivými látkami (viz následující tabulka):

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Lisonorm (n=64)	Amlodipin (n=64)	Lisinopril (n=68)
Poruchy nervového systému	Závratě	3%	1,5%	4,4%
	Bolest hlavy	8%	6%	8,8%
Srdeční poruchy	Palpitace	1,5%	4,6%	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	5%	3%	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea		1,5%	
Poruchy kůže a podkoží	Pruritus	1,5%		

Četnost je definována následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), s neznámou četností (nelze odhadnout z dostupných dat). V každé uvedené skupině jsou nežádoucí účinky zaznamenány sestupně dle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu léčby buď lisinopilem nebo amlodipinem samostatně podaným:

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	útlum kostní dřeně, agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anemie, lymfadenopatie	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	autoimunitní poruchy	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	hypoglykémie	hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	méně časté	změny nálady poruchy spánku	nespavost změny nálady

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
	vzácné	duševní poruchy	
Poruchy nervového systému	časté méně časté velmi vzácné	závratě, bolest hlavy vertigo, parestázie, poruchy chuti	somnolence, závratě, bolest hlavy synkopa, třes, chuťové změny, hypestézie, parestázie periferní neuropatie
Oční poruchy	méně časté		poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté		tinnitus
Srdeční poruchy	časté méně časté velmi vzácné	infarkt myokardu (viz bod 4.4), tachykardie, palpitace	palpitace infarkt myokardu, komorová tachykardie, fibrilace síní, arytmie
Cévní poruchy	časté méně časté velmi vzácné	ortostatická hypotenze cerebrovaskulární příhoda (viz bod 4.4), Raynaudův fenomén	zčervenání hypotenze vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté méně časté méně časté	kašel rýma bronchospasmus, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie, sinusitida	dušnost, rýma kašel
Gastrointestinální poruchy	časté méně časté vzácné velmi vzácné	průjem, zvracení bolest břicha, nauzea, zažívací potíže sucho v ústech pankreatitida, střevní angioedém	bolest břicha, nauzea zvracení, dyspepsie, změny vyprazdňování, sucho v ústech pankreatitida, gastritida, hyperplazie gingivy
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	jaterní selhání, hepatitida, cholestatická žloutenka (viz bod 4.4)	hepatitida, žloutenka, cholestáza
Poruchy kůže a podkoží	méně časté	hypersenzitivita/angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu (viz bod 4.4), vyrážka, pruritus	alopecie, vyrážka, purpura, změny barvy kůže, pocení, pruritus

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
	vzácné velmi vzácné	psoriáza, kopřivka, alopecie toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemphigus, pocení; Byl hlášen syndrom, který může zahrnovat jeden nebo více z následujících symptomů: horečka, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšená hodnota ESR, eozinofilie a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné kožní projevy.	erythema multiforme, angioneurotický edém, kopřivka
Poruchy pohybového aparátu a pojiva	méně časté		artralgie, myalgie, svalové křeče, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	časté méně časté vzácné velmi vzácné	renální dysfunkce akutní renální selhání, urémie oligurie/anurie	poruchy močení, nykturie, častější močení
Poruchy reprodukčního systému a prsů	méně časté vzácné	impotence gynekomastie	impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	časté	únava, astenie	edém, únava bolest na hrudi, bolest, malátnost, astenie
Laboratorní vyšetření	méně časté vzácné velmi vzácné	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina sérového kreatininu, hyperkalémie, zvýšení hladin jaterních enzymů pokles hemoglobinu, pokles hematokritu, zvýšení bilirubinu v séru, hyponatrémie	zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti zvýšení hladin jaterních enzymů

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu

4.9 Předávkování

Předávkování může vyústit v nadměrnou periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí, cirkulačním šokem, poruchami elektrolytové rovnováhy, renálním selháním, hyperventilací, tachykardií, palpitacemi, bradykardií, závratěmi, úzkostí a kašlem. Doporučuje se symptomatická léčba (umístění pacienta do polohy vleže nznak, sledování – a dle potřeby – podpora srdeční funkce, krevního tlaku a rovnováhy tekutin a elektrolytů). V případě závažné hypotenze musí být zajištěno zvednutí dolních končetin, a pokud intravenózní podání tekutin nevyvolá dostatečnou odpověď, možná bude třeba podpůrná léčba periferními vazopresivy, pokud tento postup není kontraindikován. Pokud je dostupná, lze také uvážit léčbu infuzí angiotenzinu II. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může přispět k eliminaci blokády vápníkových kanálů.

Vzhledem k delšímu vstřebávání amlodipinu může být v některých případech užitečná žaludeční laváž.

Lisinopril lze ze systémové cirkulace odstranit hemodialýzou. Amlodipin se však silně váže na proteiny, dialýza proto patrně nebude přínosná (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory vápníkových kanálů, ATC kód: C09BB03

Lisonorm obsahuje fixní dávku kombinace léčivých látek lisinoprilu a amlodipinu.

Lisinopril

Lisinopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), který redukuje plazmatické hladiny angiotenzinu II a následovně aldosteronu a zvyšuje hladiny vazodilatátoru bradykininu. Snižuje periferní cévní rezistenci a systémový krevní tlak. Tyto změny mohou být doprovázeny zvýšením srdečního výdeje při nezměněné srdeční frekvenci, a také nárůstem renálního krevního průtoku.

U hyperglykemických pacientů lisinopril přispívá k obnově poškozené funkce endotelu.

Antihypertenzivní účinek lisinoprilu obvykle vzniká 1 hodinu po podání a vrcholí po 6 hodinách.

Délka působení je 24 hodin – také závisí na dávce. Antihypertenzivní účinnost lisinoprilu se udržuje i dlouhodobě. Náhlé vysazení lisinoprilové léčby není spojeno s podstatným známkami tzv. rebound fenoménu (zvýšení krevního tlaku).

Přestože je jeho primární účinek zprostředkován systémem renin-angiotenzin-aldosteron, je lisinopril účinný také u hypertoniků s nízkou aktivitou reninu v plazmě. Kromě přímých účinků na snížení tlaku lisinopril také tlumí albuminurii změnou hemodynamických podmínek a struktury tkání v glomerulech ledvin. V kontrolovaných klinických studiích u diabetických pacientů nebyly zjištěny žádné změny v hladinách krevní glukózy ani vyšší výskyt hypoglykémie.

Amlodipin

Amlodipin je blokátor vápníkových kanálů dihydropyridinového typu. Inhibuje přitékání vápníku do buněk myokardu a hladkého svalstva cév, a to inhibicí pomalých vápníkových kanálů na buněčné membráně. Amlodipin snižuje tonus hladkého svalstva v arteriolách a tím i periferní cévní rezistenci, což vede ke snížení systémového krevního tlaku. Dilatací periferních arteriol a snížením srdečního dotížení (afterload) amlodipin působí proti angině pectoris, aniž by docházelo k reflexní tachykardii, a přiměřeně také klesá spotřeba energie a kyslíku srdečním svalem. Amlodipin může dilatovat koronární cévy (arterie a arterioly); zlepšuje zásobení myokardu kyslíkem, a to ve zdravých i ischemických oblastech.

Jedna dávka amlodipinu denně snižuje krevní tlak hypertoniků vleže naznak i ve stoje, a to po celý 24hodinový interval. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nedochází k akutní hypotenzii.

Blokační účinky na vápníkové kanály například vyvolávají přímou dilataci tepen doprovázenou retencí sodíku a vody. Je třeba očekávat kompenzační aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), takže kontraregulační mechanismy aktivované inhibitory ACE mohou přispívat k obnovení fyziologické odpovědi na zvýšený příjem soli.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lisinopril

Po perorálním podání se maximální plazmatické koncentrace objeví přibližně po 6 hodinách; biologická dostupnost je 29 %. Lisinopril se neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ACE; není metabolizován v organismu a vylučuje se močí v nezměněné formě. Účinný poločas lisinoprilu činí 12,6 hodin. Hlavní eliminace frakce nevázané na bílkoviny doprovází eliminaci lisinoprilu vázaného na ACE, ale je pomalejší, a výsledkem může být prodloužený antihypertenzivní účinek.

Eliminace lisinoprilu je prodloužena při ledvinové nedostatečnosti, a proto možná bude nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Lisinopril lze z plazmy odstranit pomocí dialýzy.

Amlodipin

Amlodipin je po perorálním podání pomalu a téměř zcela absorbován z gastrointestinálního traktu. Na absorpci nemá vliv konzumace potravin. Maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 6-10 hodin po podání. Biologická dostupnost amlodipinu je 64-80 %; distribuční objem činí přibližně 20 l/kg. V systémovém oběhu je asi 95-98 % amlodipinu vázáno na plazmatické bílkoviny. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. 10 % původní látky a 60 % metabolitu je vylučováno v moči. Eliminace z plazmy je dvoufázová, a konečný poločas eliminace činí asi 30-50 hodin. Ustálené plazmatické hladiny je při každodenním podávání dosaženo za 7-8 dní. Amlodipin je transformován na inaktivní metabolity primárně v játrech; 10 % původní látky je vylučováno močí. Amlodipin nelze z plazmy odstranit pomocí dialýzy.

Čas dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) je u starších i mladších pacientů podobný. Clearance amlodipinu má u starších pacientů tendenci klesat, a to s následným nárůstem AUC a poločasu eliminace. Amlodipin je při používání v podobných dávkách u starších i mladších pacientů stejně dobře tolerován, proto se u nich doporučuje normální dávkový režim.

Poločas eliminace amlodipinu je delší u pacientů s jaterní nedostatečností.

U pacientů s ledvinovou dysfunkcí změny v plazmatické koncentraci amlodipinu nesouvisí se stupněm ledvinové nedostatečnosti.

Fixní kombinace

Žádné farmakokinetické interakce mezi jednotlivými léčivými látkami přípravku Lisonorm nebyly popsány. Farmakokinetické parametry (AUC, C_{max} , t_{max} a poločas eliminace) se nelišily od těch pozorovaných při podávání jednotlivých složek samostatně.

Gastrointestinální absorpce přípravku Lisonorm není ovlivněna jídlem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lisinopril

Předklinické údaje neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Fertilita nebyla ovlivněna u samic ani samců potkanů v dávkách až 300 mg/kg (33krát vyšších než doporučená maximální denní dávka u člověka, pokud se srovnává na základě tělesného

povrchu). Nebyly zaznamenány žádné teratogenní účinky lisinoprilu u myši, potkanů a králíků u dávek, které byly 55krát, 33krát a 0,15 krát vyšší než doporučená maximální denní dávka u člověka.

Amlodipin

Předklinické údaje neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Teratogenní nebo jiné embryo/fetotoxický účinky nebyly zjištěny u potkanů ani králíků, kterým bylo během březosti podáno až 10 mg/kg amlodipinu (8krát a 23 krát vyšší dávky než maximální doporučená denní dávka u člověka 10 mg na základě dávky na mg/m²). Amlodipin v této dávce prodlužoval jak dobu březosti, tak délku porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

30 tablet v bílých neprůhledných PVC/PE/PVDC/Al. blistrech

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lisonorm (viz Příloha 1) 10/5 mg tablety
[viz Příloha I- doplň se národní údaje]
lisinoprilum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (jako dihydrát) a amlodipinum 5 mg (jako besilát),

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použit. do :

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C .
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lisonorm 10/5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lisonorm (viz Příloha 1) 10/5 mg tablety
[viz Příloha I- doplň se národní údaje]
lisinoprilum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

Exp

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Lisonorm a související názvy (viz Příloha 1) 10/5 mg tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]
Lisinoprilum/Amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat .

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Lisonorm a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lisonorm užívat
3. Jak se Lisonorm užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lisonorm uchovávat
6. Další informace

1. CO JE LISONORM A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Lisonorm je kombinovaný přípravek amlodipinu, který patří do skupiny léků zvaných blokátory vápníkových kanálů, a lisinoprilu, který patří do skupiny léků zvaných inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Lisonorm se užívá k léčbě hypertenze (vysoký krevní tlak). Příznaky zvýšeného krevního tlaku se u vás nemusí projevovat, ale může se zvyšovat riziko některých komplikací (například mrtvice a infarktu), pokud neužíváte antihypertenzivní přípravek pravidelně.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE LISONORM UŽÍVAT

Neužívejte Lisonorm

Tento přípravek nesmíte užívat:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku přípravku Lisonorm
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na jiné ACE inhibitory (jako je enalapril, kaptopril a ramipril) nebo na jiné blokátory vápníkových kanálů (jako je nifedipin, felodipin nebo nimodipin)
- jestliže jste měl/a angioedém (příznaky jako je svědění, kopřivka, dušnost a otok rukou, krku, úst a víček) v souvislosti s léčbou ACE inhibitorem nebo bez této souvislosti
- jestliže máte zúžení aorty (aortální stenózu), zúžení srdeční chlopě (mitrální stenózu), zesílené srdeční svalstvo (hypertrofická kardiomyopatie) nebo kardiogenní šok (nedostatečný přívod krve do tkání)
- jestliže máte nestabilní anginu pectoris (kromě Prinzmetalovy angíny)
- jestliže jste měl/a srdeční příhodu (infarkt myokardu) v posledních 28 dnech
- jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že můžete být těhotná
- jestliže kojíte

Zvláštní opatření při použití přípravku LISONORM je zapotřebí

Poradte se s lékařem dříve, než začnete přípravek užívat. jestliže:

- máte srdeční potíže
- potíže s ledvinami
- jaterní potíže

- chodíte na dialýzu (umělá ledvina)
- budete mít léčbu zvanou LDL aferéza k odstranění cholesterolu
- je vám více než 65 let
- máte dietu s nízkým obsahem sodíku nebo používáte náhražky nebo doplňky soli s obsahem draslíku
- máte průjem nebo zvracíte
- se podrobujete desenzibilizační léčbě, aby se snížila alergie na včelí nebo vosí píchnutí
- užíváte některý z léků uvedených níže

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Draslík šetřící diuretika (jako je spironolakton, amilorid, triamteren, které se podávají ke snížení zadržování tekutin) se mohou užívat spolu s přípravkem Lisonorm jen pod pečlivým lékařským dohledem.

Zvláštní opatrnosti je třeba, pokud se Lisonorm užívá společně s následujícími léky:

- diuretika (podávají se ke snížení zadržování tekutin)
- jinými léky, které se podávají ke snížení krevního tlaku (antihypertenziva)
- nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) jako je kyselina acetylsalicylová (podávané k léčbě zánětu kloubů, svalových bolestí, bolesti hlavy, zánětu, horečky)
- lithiem, antipsychotiky, podávaných k léčbě duševních poruch
- insulinem a perorálními antidiabetiky
- stimulatory autonomního nervového systému (sympatomimetika), jako je efedrin, fenylefrin, xylometazolin a salbutamol, používaných k léčbě překrvení, kašle, rýmy a astmatu
- imunosupresivy používanými k předcházení odmítnutí transplantátu
- alopurinolem k léčbě dny
- narkotiky, morfinem a podobnými léky podávanými při léčbě silné bolesti
- protirakovinovými léky
- antacidy, používaných při tlumení žaludeční kyselosti
- anestetiky, podávaných při chirurgických a některých zubních výkonech. Upozorněte lékaře, že užíváte Lisonorm, dříve než dostanete celkovou nebo místní anestézii, kvůli možnému riziku krátkodobého poklesu krevního tlaku
- antikonzulzivy (jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin), k léčbě epilepsie
- léky určenými k léčbě bakteriálních (rifampicin), HIV (ritonavir) nebo kvasinkových infekcí (ketokonazol).
- rostlinnými přípravky obsahujícími extrakty třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*)

Užívání přípravku Lisonorm s jídlem a pitím

Lisonorm lze užít spolu s jídlem i pitím, ale v průběhu léčby je nutné se vyhnout alkoholu.

Těhotenství a kojení

Lisonorm **se nesmí** užívat v průběhu těhotenství a kojení.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Lisonorm může ovlivnit vaši schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK LISONORM UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Lisonorm přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud máte pocit, že je účinek přípravku Lisonorm příliš silný či slabý, neměňte dávku bez porady s ošetřujícím lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lisonorm, než jste měl(a)

Informujte ihned lékaře či vyhledejte pohotovostní ambulanci v nejbližší nemocnici.

Předávkování bude patrně mít za následek velmi nízký krevní tlak, který je nutné pečlivě sledovat.

Pokud dojde k charakteristickým klinickým projevům jako závratě a bolest hlavy, musíte se uložit do polohy vleže naznak. Další opatření zajistí lékař.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lisonorm

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu, tím předejdete riziku předávkování. Následující tabletu užijte v obvyklou dobu.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Lisonorm nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně:

- velmi časté: postihuje více než 1 z 10 uživatelů
- časté: postihuje 1 až 10 uživatelů ze 100
- méně časté: postihuje 1 až 10 uživatelů z 1000
- vzácné: postihuje 1 až 10 uživatelů 10 000
- velmi vzácné: postihuje méně než 1 uživatele z 10 000
- s neznámou četností: četnost nelze odhadnout z dostupných dat.

Časté nežádoucí účinky v klinické studii s přípravkem Lisonorm tablety byly: bolest hlavy, kašel, závratě, palpitace (rychlejší nebo nepravidelní srdeční tep) a svědění.

Alergické reakce (přecitlivělost) se mohou projevit při užívání přípravku Lisonorm. Musíte přestat užívat přípravek Lisonorm a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u vás vyvine některý z následujících příznaků *angioedému*:

- dýchací potíže s nebo bez otoků obličejce, rtů, jazyka a/ nebo krku.
- otok obličejce, rtů, jazyka a/nebo krku, který může způsobit polykací potíže
- silné svědění kůže (se vznikem pupenů).

Další nežádoucí účinky zjištěné u samotného amlodipinu či lisinoprilu (dvě léčivé látky), které by se při užívání přípravku Lisonorm mohly také projevit:

Amlodipin

Časté nežádoucí účinky

Bolest hlavy, otok (například otékání kotníků), pocit únavy, ospalost, pocit nemoci, závratě, bolest břicha, palpitace (rychlejší nebo nepravidelná srdeční tep), pocit na zvracení, zčervenání.

Oznamte lékaři, pokud vám tyto příznaky působí jakékoliv potíže nebo pokud trvají déle než týden.

Méně časté nežádoucí účinky

Kožní vyrážka, svědění kůže, trávicí potíže, zkrácený dech, svalové křeče, změna v návyku vyprazdňování střev, bolest svalů nebo kloubů, bolest zad, bolest na hrudi, změny nálady, třes, poruchy zraku, hučení v uších, nízký krevní tlak, potíže s dýcháním, chuťové změny, rýma, zvýšená potřeba močení, sucho v ústech, žízeň, ztráta vnímání bolesti, zvýšené pocení, mdloba, slabost, zvětšení prsů u mužů, impotence, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti.

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Alergické reakce, abnormální hodnoty testů jaterní funkce, zánět jater (hepatitida), zežloutnutí kůže (žloutenka), zvýšení hladiny glukózy v krvi, srdeční záchvat (infarkt myokardu), nepravidelná srdeční činnost (arytmie), kašel, závažné kožní reakce, otok nebo bolest dásní, červené skvrny na kůži.

Lisinopril

Časté nežádoucí účinky

Bolest hlavy, závratě nebo točení hlavy, zejména po rychlém postavení, průjem, kašel, zvracení, snížení množství moči.

Méně časté nežádoucí účinky

Změny nálady, angioedém (reakce přecitlivělosti s náhlým otokem rtů, obličeje a krku a občas i nohou a rukou; vyšší výskyt angioedému je pozorován u černochů než u ostatních pacientů), změna barvy (zmodrání následně zčervenání) a/nebo snížená citlivost nebo brnění prstů na rukou nebo nohou (Raynaudův fenomén), změny ve vnímání chuti jídel, únava, pocit ospalosti nebo obtížné usínání, zvláštní sny, rychlá srdeční činnost, rýma, pocit na zvracení, bolest žaludku nebo zažívací potíže, kožní vyrážka, svědění, impotence, únava, svalová slabost).

Vzácné nežádoucí účinky

Zmatenost, akutní poškození ledvin, sucho v ústech, vypadávání vlasů, lupénka, zvětšení prsů u mužů. Zhoršení krevního obrazu: snížení počtu červených krvinek, destiček (trombocytopenie), bílých krvinek (neutropenie, leukopenie, agranulocytóza). Toto může vést k prodloužení krvácení, únavě, slabosti, nemoci lymfatických uzlin, autoimunitním chorobám (při kterých tělo napadá samo sebe). Je větší pravděpodobnost infekcí.

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Snížení glukózy v krvi (hypoglykémie), bolest dutin, sípání, zánět plic, zežloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka), zánět jater nebo slinivky břišní, závažné kožní poruchy (jejichž příznaky zahrnují zčervenání, tvorbu puchýřů a olupování), pocení.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK LISONORM UCHOVÁVAT

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Lisonorm nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za „Exp“ nebo „Použit. do“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co LISONORM obsahuje

- Léčivými látkami jsou lisinopril a amlodipin. Jedna tableta obsahuje 10 mg lisinoprilu (jako dihydrát) a 5 mg amlodipinu (jako besilát) .
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) a magnesium-stearát.

Jak LISONORM vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté, ploché se zkoseným okrajem a půlicí rýhou na jedné straně a textem „A+L“ na druhé. Průměr přibližně 8 cm
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

Balení obsahuje 30 tablet v bílých neprůhledných PVC/PE/PVDC-hliníkových blistrech.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

{název členského státu} {název léčivého přípravku}

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

[doplní se národní údaje]