

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI , SOLICITANTUL , DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitantul	Numele inventat Numele	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Bulgaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria		Dironorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Republica Cehă		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Estonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Ungaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria		Lisonorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Letonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Lituania		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Polonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală

¹ Nume în curs de aprobare

România		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	comprimate	orală
Republica Slovacia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21 Ungaria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimate	orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU LISONORM ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Lisonorm este o nouă combinație de doze fixe care conține 10 mg lisinopril (un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) și 5 mg amlodipin (un antagonist de calciu), indicat pacienților cu tensiunea arterială controlată corespunzător cu lisinopril și amlodipin administrate simultan în doză egală. Solicitantul, Gideon Richter, a cerut acordarea autorizației de introducere pe piață în mai multe state membre (CZ, EE, LT, LV, PL, RO și SK) pe baza procedurii de recunoaștere reciprocă, cu Ungaria în calitate de stat membru de referință. O procedură de sesizare în baza articolului 29 a fost inițiată din cauza unor suspiciuni ridicate de către Cehia (CZ) și Letonia (LV), referitoare la dovezile insuficiente de bioechivalență, privind riscul potențial semnificativ pentru sănătatea publică, deoarece solicitantul nu a utilizat produsele inițiatorului (Aulin gel) ca tratament de referință, ci a utilizat medicamente generice monocomponente în cadrul studiului de bioechivalență efectuat inițial.

În conformitate cu cerințele cu caracter de reglementare (CHMP/EWP/191583/2005), o dovadă oficială de bioechivalență, dovada unei mari experiențe terapeutice și un raport beneficiu/risc stabilit în mod adecvat trebuie demonstrate pentru produsele cu noi combinații de doze fixe care pretind o indicație de substituție. Pentru Lisonorm (o combinație nouă de lisinopril 10 mg/ amlodipin 5 mg), nu a fost stabilit un raport beneficiu/risc pozitiv, dat fiind faptul că studiul de bioechivalență efectuat inițial nu a fost realizat cu un control adecvat și că rezultatele preliminare ale unui nou studiu de bioechivalență (Nr. 67289) nu au permis o estimare completă a raportului beneficiu/risc.

Prin urmare, solicitantul a recunoscut limitările apărute din cauza selectării produsului în studiul pivot BE inițial și a efectuat un studiu (Nr. protocol 67289) pentru a investiga bioechivalența în cazul administrării de LISONORM FORTE (combinație fixă de amlodipin 10 mg și lisinopril 20 mg), administrării concomitente de NORVASC 10 mg (care conține amlodipin 10 mg) și PRINIVIL 20 mg (care conține lisinopril 20 mg) și administrării de LISONORM (combinație fixă de amlodipin 5 mg și lisinopril 10 mg) în condiții de repaus alimentar.

Au fost calculați parametrii farmacocinetici pentru amlodipin și lisinopril prin intermediul software-ului Bioequiv 3.5, utilizându-se o abordare independentă. Solicitantul a furnizat aceste rezultate farmacocinetice pentru amlodipin și lisinopril, oferind și curbele semilogaritmice medii concentrație plasmatică-timp. Au fost de asemenea prezentate pentru amlodipin și lisinopril raporturile medii geometrice, intervalele de încredere de 90% și CV-urile corespunzătoare intraindividual pentru C_{max} , AUC_{0-t} și $AUC_{0-\infty}$.

Per total, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a considerat că solicitantul a răspuns adecvat, furnizând rezultatele unui studiu suplimentar, BES Nr. 67289, oferind astfel o dovadă oficială de bioechivalență. Designul global al studiului a fost specificat anterior în mod adecvat în protocol și a fost considerat acceptabil. Subiecții au fost selectați utilizând criteriile de includere adecvate și regimul a fost standardizat, excluzând factorii care influențează interacțiunile farmacocinetice. Intervalul de eșantionare și perioada de washout au fost considerate îndeajuns de lungi și evaluarea statistică a fost de asemenea adecvată. Metodele LC-MS/MS au fost validate pentru analiza ambelor componente și stabilitatea probelor a fost documentată de-a lungul perioadei de depozitare a probelor.

Pe baza datelor furnizate, bioechivalența pentru amlodipin 10 mg și lisinopril 20 mg după administrarea unor doze unice orale de LISINORM FORTE, administrarea concomitentă de NORVASC 10 mg și PRINIVIL 20 mg sau administrarea de LISONORM (combinație fixă de amlodipin 5 mg și lisinopril 10 mg) a putut fi concluzionată. Intervalele de încredere de 90% calculate pentru $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ și C_{max} au fost cuprinse în intervalul 0,8-1,25 pentru ambele componente (lisinopril și amlodipin).

În ceea ce privește siguranța, 3 subiecți au fost excluși. A fost raportat un total de 96 de evenimente adverse după administrarea dozei, de către 35 din cei 48 de subiecți care au primit cel puțin o doză din produsul medicamentos studiat. Așa cum s-a așteptat pentru acest tip de produs medicamentos, durerea de cap a fost evenimentul advers raportat cel mai frecvent. În plus, la 16,7% din subiecți (n=8) s-a observat o incidență crescută a prelungirii intervalului QT. Apariția prelungirii intervalului QT a fost asemănătoare pentru cele 3 opțiuni diferite de tratament și nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între valorile QTc de dinainte și de după doză. Așadar, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește evenimentele adverse asociate administrării de amlodipin și lisinopril în cadrul celor trei tratamente studiate și nicio problemă suplimentară legată de siguranță nu a mai fost ridicată de rezultatele studiului.

MOTIVE

Întrucât:

- solicitantul a prezentat un studiu de bioechivalență, Nr. 67289, care arată că produsul testat induce profiluri farmacocinetice comparabile pentru amlodipin și lisinopril în combinație de doze fixe față de produsele de referință (monocomponente).
- a fost demonstrată în mod adecvat bioechivalența cu produsele monocomponente.
- profilul de siguranță al produsului testat arată că nu există nicio diferență în ceea ce privește evenimentele adverse asociate administrării de amlodipin și lisinopril comparativ cu oricare din tratamentele de referință.

CHMP recomandă acordarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață ale căror Rezumate ale caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului sunt stabilite în Anexa III pentru Lisonorm și denumirile asociate (vezi Anexa I).

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisonorm și numele asociate (vezi Anexa I) 10/5 mg comprimate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține lisinopril 10 mg (sub formă de dihidrat) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, plate, cu margini rotunjite, cu linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu "A+L" pe cealaltă față. Diametru: aproximativ 8 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Lisonorm este indicat ca terapie de substituție la pacienții a căror tensiune arterială este controlată corespunzător prin administrarea asociată de lisinopril și amlodipină, în aceeași doză.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Doza zilnică maximă este de un comprimat. Deoarece alimentele nu afectează absorbția, Lisonorm poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pacienți cu insuficiență renală:

Pentru determinarea dozelor inițiale și de întreținere optime la pacienții cu insuficiență renală, stabilirea dozei fiecărui pacient trebuie efectuată individual pentru componentele lisinopril și amlodipină. Lisonorm este indicat doar pentru pacienții a căror doză optimă de lisinopril și amlodipină a fost stabilită la 10 mg și respectiv 5 mg. În timpul tratamentului cu Lisonorm trebuie monitorizate funcția renală și valorile concentrațiilor plasmatice de potasiu și sodiu. În cazul deteriorării funcției renale, utilizarea Lisonorm trebuie întreruptă și înlocuită cu utilizarea componentelor individuale în doze ajustate corespunzător.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Eliminarea amlodipinei poate fi prelungită la pacienții cu insuficiență hepatică. Pentru astfel de cazuri nu au fost stabilite recomandări precise privind dozajul; prin urmare, administrarea acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie făcută cu prudență.

Copii și adolescenți

Lisonorm nu este recomandat pentru utilizare la copii sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Vârstnici (peste 65 de ani)

În cadrul studiilor clinice, nu au fost observate modificări legate de vârstă ale profilurilor de eficacitate sau siguranță ale amlodipinei sau lisinoprilului. Pentru determinarea dozelor de întreținere optime la vârstnici, stabilirea dozei fiecărui pacient trebuie efectuată individual pentru componentele lisinopril și amlodipină. Lisonorm este indicat doar pentru pacienții a căror doză optimă de lisinopril și amlodipină a fost stabilită la 10 mg și respectiv 5 mg (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la lisinopril sau la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).
- Hipersensibilitate la amlodipină sau la orice alt derivat al dihidropiridinei.
- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienți.
- Hipotensiune arterială severă
- Antecedente de angioedem legat de o terapie anterioară cu inhibitori ECA.
- Angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.4).
- Obstrucție semnificativă hemodinamic a căii de ejecție a ventriculului stâng (stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică), stenoză mitrală sau șoc cardiogen.
- Insuficiență cardiacă consecutivă unui infarct miocardic acut (în primele 28 de zile după acesta).
- Angină pectorală instabilă (cu excepția anginei Prinzmetal).
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Pot apărea scăderi substanțiale ale tensiunii arteriale ducând la hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție sodică produse de tratamentul cu diuretice, pierderi lichidiene de altă etiologie cum sunt diaforeză excesivă, vărsături prelungite și/sau diaree (vezi pct. 4.2). Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie efectuată o reechilibrare hidro-electrolitică pe cale intravenoasă (perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic). Este de preferat ca hipovolemia și/sau depleția sodică să fie corectate înaintea începerii tratamentului cu Lisonorm. Intensitatea efectului antihipertensiv trebuie monitorizată atent după administrarea dozei inițiale.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca toate celelalte medicamente vasodilatatoare, Lisonorm trebuie administrat cu prudență la pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng și cu stenoză a valvei mitrale.

Insuficiență renală

Anumiți pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni vasculare renale pre-existente, au prezentat creșteri ale valorilor uremiei și creatininemiei, de obicei minore și tranzitorii, în special când inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei au fost utilizați concomitent cu diuretice. Este mai probabil ca acestea să apară la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă.

La anumiți pacienți cu stenoză bilaterală de artere renale sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, au fost observate creșteri ale valorilor uremiei și creatininemiei, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului. Apariția acestor modificări este mai probabilă la pacienții cu insuficiență renală. Pentru determinarea dozei de întreținere optime la pacienții cu insuficiență renală, stabilirea dozei fiecărui pacient trebuie efectuată individual pentru componentele lisinopril și amlodipină, însoțită de monitorizarea funcției renale. Lisonorm este indicat doar pentru pacienții a căror doză optimă de lisinopril și amlodipină a fost stabilită la 10 mg și respectiv 5 mg.

În cazul deteriorării funcției renale, utilizarea Lisonorm trebuie întreruptă și înlocuită cu utilizarea componentelor individuale în doze ajustate corespunzător. De asemenea, reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretice pot fi necesare.

Angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv cu lisinopril, au fost raportate apariția de angioedeme la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui.

În astfel de cazuri, tratamentul cu Lisonorm trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie ținut sub supraveghere medicală strictă până la rezolvarea completă și durabilă a simptomelor.

Dacă edemele sunt limitate la nivelul feței, buzelor și extremităților, evoluția este în general reversibilă spontan; cu toate acestea, utilizarea antihistaminelor poate fi utilă pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemele însoțite de edem laringian sunt potențial letale. Dacă edemul implică limba, glota sau laringele, sau dacă este posibil să producă o obstrucție a căilor respiratorii, un tratament de urgență trebuie administrat imediat. Măsurile corespunzătoare includ administrarea subcutanată a 0,3 - 0,5 mg de adrenalină sau administrarea intravenoasă lentă a 0,1 mg adrenalină, urmată de glucocorticoizi și antihistamine, concomitent cu monitorizarea funcțiilor vitale.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei duc la producerea de angioedeme cu o frecvență mai mare la pacienții de rasă neagră față de ceilalți pacienți.

În cazuri rare, la pacienții tratați cu inhibitori ECA au fost raportate edeme intestinale. Acești pacienți prezintă dureri abdominale (cu sau fără greață și vărsături); în unele cazuri, pacienții nu au prezentat anterior edeme faciale, iar valorile C1-esterazei erau normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri ce au inclus examen tomografic computerizat (CT) sau cu ultrasunete, sau pe cale chirurgicală, iar simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu inhibitori ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ECA care prezintă dureri abdominale.

Reacții anafilactoide la pacienți hemodializați

A fost raportată apariția șocului anafilactic la pacienții dializați cu dializoare cu membrane de poliacrilonitril (de ex. AN69) și tratați concomitent cu inhibitori ECA; prin urmare, această asociere trebuie evitată. La acești pacienți se recomandă utilizarea unui alt tip de membrane pentru dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)

În cazuri rare, pacienții tratați cu inhibitori ECA au prezentat reacții anafilactoide potențial letale în timpul aferezei lipoproteinelor de densitate mică cu adsorbție cu dextran sulfat. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înaintea fiecărei afereze.

Desensibilizarea cu venin de albine/viespi

Ocazional, pacienții tratați cu inhibitori ECA au prezentat reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de *Hymenoptera* (de exemplu albine, viespi). Aceste reacții potențial letale pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA.

Hepatotoxicitate

Foarte rar, administrarea de inhibitori ECA a fost asociată cu un sindrom ce debutează cu icter colestatic sau hepatită și avansează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este elucidat. La pacienții tratați cu Lisonorm, care dezvoltă icter sau valori crescute ale enzimelor hepatice trebuie să se întrerupă tratamentul cu Lisonorm, iar pacienții trebuie supravegheați medical corespunzător.

Insuficiență hepatică

Timul de înjumătățire plasmatică a amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece pentru astfel de cazuri nu au fost stabilite recomandări privind dozajul, utilizarea acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie făcută cu prudență, evaluând individual beneficiile așteptate și riscurile potențiale ale tratamentului.

Toxicitatea hematologică

Foarte rar, la pacienții tratați cu inhibitori ECA au fost raportate neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie și anemie (vezi pct. 4.8). La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia este rar observată. Neutropenia și agranulocitoza sunt reversibile după întreruperea tratamentului. Lisonorm trebuie utilizat cu extremă prudență la pacienții cu boală vasculară de

colagen, la cei sub terapie imunosupresoare, la pacienții tratați cu alopurinol sau procainamidă sau la pacienții care prezintă asocierea acestor factori de risc, în special în caz de insuficiență renală pre-existentă. La unii dintre acești pacienți au apărut infecții grave care, în câteva cazuri, au fost rezistente la tratament antibiotic intensiv. Dacă Lisonorm este utilizat la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de neutrofile, iar pacienții trebuie informați să raporteze orice semn de infecție.

Tuse

Frecvent, la pacienții tratați cu inhibitori ECA a fost raportată tuse. În general, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori ECA trebuia luată în considerare la diagnosticul diferențial al tusei.

Intervenții chirurgicale/anestezie generală

La pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale majore sau unei anestezii cu medicamente care produc hipotensiune arterială, lisinoprilul poate bloca formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă hipotensiunea arterială apare, probabil ca o consecință a acestui mecanism, aceasta poate fi corectată prin creșterea volumului sanguin.

Vârșnici

Atunci când vârsta înaintată este asociată cu scăderea funcției renale, se vor aplica modificările dozei de Lisonorm corespunzătoare pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Hiperkaliemie

La anumiți pacienți tratați cu inhibitori ECA au fost observate creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatiche de potasiu. Pacienții care prezintă risc de apariție a hiperkaliemiei sunt cei cu insuficiență renală, diabet zaharat, decompensare cardiacă acută, deshidratare, acidoză metabolică sau cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (de exemplu heparină). Dacă se consideră necesară utilizarea substanțelor menționate mai sus, se recomandă monitorizarea regulată a valorilor concentrației plasmatiche de potasiu (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de lisinopril

Substanțe care influențează valorile potasemiei: Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu spironolactonă, amilorid și triamteren), suplimentele de potasiu, sau substituenții de sare care conțin potasiu și alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (de exemplu heparină) pot duce la hiperkaliemie atunci când sunt asociate cu inhibitori ECA, în special la pacienții cu insuficiență renală sau cu alte afecțiuni pre-existente (vezi pct 4.4). Dacă un medicament care influențează valorile potasemiei trebuie prescris în asociere cu lisinopril, se recomandă monitorizarea valorilor concentrației plasmatiche de potasiu. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie evaluată cu prudență și întreprinsă cu **atenție deosebită și însoțită de monitorizarea regulată** atât a valorilor concentrației plasmatiche de potasiu cât și a funcției renale.

Diuretice: Atunci când un diuretic este adăugat la terapia unui pacient tratat cu Lisonorm, efectul antihipertensiv este de obicei aditiv (vezi pct. 4.4). Lisinoprilul reduce efectul kaliuretic al diureticelor.

Alte medicamente antihipertensive: Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensiv al Lisonorm. Utilizarea împreună cu trinitrat de gliceril și cu alți nitrați sau cu alte vasodilatatoare poate determina o scădere suplimentară a tensiunii arteriale.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice: Utilizarea concomitentă cu inhibitori ECA poate determina o scădere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Alcoolul etilic amplifică efectul hipotensiv.

Alopurinolul, procainamida, medicamentele citostatice sau imunosupresoare (corticoizi sistemici) pot duce la creșterea riscului de apariție a leucopeniei atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori ECA.

Medicamentele antiacide scad biodisponibilitatea inhibitorilor ECA utilizați concomitent. Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA; pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se confirma apariția efectului dorit.

Antidiabetice: Studiile epidemiologice sugerează că administrarea concomitentă de inhibitori ECA cu medicamente antidiabetice (insulină, medicamente antidiabetice orale) pot produce accentuarea efectului hipoglicemiant, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): Administrarea cronică de medicamente AINS, inclusiv doze mari de acid acetilsalicilic (mai mari de 3 g/zi), poate diminua efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Medicamentele AINS și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv asupra scăderii potasemiei și pot duce la deteriorarea funcției renale. Aceste efecte sunt de obicei reversibile. Rar, poate apărea insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă cum sunt pacienții vârstnici sau pacienții deshidratați.

Litiu: Eliminarea litiului poate fi diminuată în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ECA și, de aceea, valorile concentrației plasmatice de litiu trebuie monitorizate.

Interacțiuni legate de amlodipină

Inhibitori ai CYP 3A4: Un studiu efectuat la pacienți vârstnici a demonstrat că diltiazemul inhibă metabolismul amlodipinei, probabil prin intermediul CYP 3A4 (concentrațiile plasmatice cresc cu aproximativ 50%, iar efectul amlodipinei este accentuat). Nu poate fi exclusă posibilitatea ca inhibitorii mai puternici ai CYP 3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) să crească valorile concentrației plasmatice de amlodipină într-o măsură mai mare decât diltiazemul. Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente.

Inductori ai CYP 3A4: Administrarea concomitentă cu medicamente anticonvulsive (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă), rifampicină sau medicamente din plante medicinale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Este indicată monitorizarea clinică, cu ajustarea eventuală a dozei de amlodipină pe durata tratamentului cu inductorul CYP 3A4 și după întreruperea acestuia. Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente.

Alte medicamente: În cadrul monoterapiei, amlodipina a fost administrată în siguranță în asocieră cu diuretice tiazidice, beta blocante, inhibitori ECA, nitrați cu durată lungă de acțiune, nitroglicerină administrată sublinial, digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (gel de hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice și medicamente antidiabetice orale.

4.6. Sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea.

Probele epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Este cunoscut că expunerea la terapia cu inhibitori ECA în trimestrele al doilea și al treilea induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie).

Deși a fost demonstrat că unii compuși ai dihidropiridinei au efecte teratogene la animale, datele obținute la șobolani și iepuri pentru amlodipină nu au evidențiat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea amlodipinei în timpul sarcinii. Prin urmare, utilizarea amlodipinei în timpul sarcinii este contraindicată.

Nu există experiență privind utilizarea Lisonorm la femei gravide provenind din studii clinice adecvat controlate. Prin urmare, utilizarea Lisonorm în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dacă se detectează sarcina, tratamentul cu Lisonorm trebuie întrerupt imediat. Tratamentul pacientelor care vor să rămână gravide trebuie schimbat cu un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță în timpul sarcinii a fost stabilit.

Alăptarea

Lisonorm nu este recomandat mamelor care alăptează deoarece lisinoprilul poate fi excretat în laptele uman (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă amlodipina se excretă în laptele uman.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lisonorm poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de folosi utilaje (în special în perioada inițială a tratamentului).

4.8 Reacții adverse

În cadrul unui studiu clinic controlat (n=195), frecvența de apariție a reacțiilor adverse nu a fost mai mare la subiecții tratați concomitent cu ambele substanțe active decât la subiecții tratați în monoterapie. Reacțiile adverse au fost corespunzătoare cu cele raportate anterior pentru amlodipină și/sau lisinopril. Reacțiile au fost în general ușoare, tranzitorii și rareori au necesitat întreruperea tratamentului cu Lisonorm. Cele mai frecvente reacții adverse în cazul combinației au fost cefalee (8%), tuse (5%) și amețeală (3%).

În cadrul studiilor clinice controlate, următoarele reacții adverse au fost raportate la $\geq 1\%$ dintre pacienți în cazul administrării concomitente de amlodipină și lisinopril sau al administrării de amlodipină și lisinopril în monoterapie (vezi Tabelul următor):

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Lisonorm (n=64)	Amlodipină (n=64)	Lisinopril (n=68)
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	3%	1,5%	4,4%
	Cefalee	8%	6%	8,8%
Tulburări cardiace	Palpitații	1,5%	4,6%	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	5%	3%	
Tulburări gastro-intestinale	Greață		1,5%	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	1,5%		

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ dar $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ dar $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ dar $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată de pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Următoarele reacții adverse la medicament (RAM) au fost raportate în timpul tratamentului cu lisinopril și amlodipină în monoterapie:

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	RAM la lisinopril	RAM la amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Mielodepresie, agranulocitoză, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, anemie hemolitică anemie, limfadenopatie	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Afecțiuni autoimune	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hipoglicemie	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente Rare:	Tulburări de dispoziție, tulburări ale somnului Tulburări mentale	Insomnie, tulburări de dispoziție
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente: Foarte rare	Amețeală, cefalee Vertij, parestezie, tulburări ale gustului	Somnolență, amețeală, cefalee Sincopă, tremor, tulburări ale gustului, hipoestezie, parestezie Neuropatie periferică
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente:		Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente:		Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente Mai puțin frecvente: Foarte rare	Infarct miocardic (vezi pct. 4.4), tahicardie, palpitații	Palpitații Infarct miocardic, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială, aritmie
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente: Foarte rare:	Hipotensiune ortostatică Accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4), fenomen Raynaud	Bufeuri Hipotensiune arterială Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Mai puțin frecvente: Foarte rare:	Tuse Rinită Bronhospasm, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică, sinuzită	Dispnee, rinită Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, vărsături	Dureri abdominale,

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	RAM la lisinopril	RAM la amlodipină
	<p>Mai puțin frecvente:</p> <p>Rare:</p> <p>Foarte rare:</p>	<p>Dureri abdominale, greață, indigestie</p> <p>Xerostomie</p> <p>Pancreatită, angioedem intestinal</p>	<p>greață</p> <p>Vărsături, dispepsie, modificarea tranzitului intestinal, uscăciunea gurii</p> <p>Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală</p>
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită, icter colestatic (vezi pct. 4.4)	Hepatită, icter, colestază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p>Mai puțin frecvente</p> <p>Rare</p> <p>Foarte rare</p>	<p>Hipersensibilitate/angioede m la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4), erupții cutanate, prurit</p> <p>Psoriazis, urticarie, alopecie</p> <p>Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform, pemfigus, diaforeză. A fost raportat un sindrom ce poate include unul sau mai multe dintre următoarele simptome: febră, vasculită, mialgie, artralgie/artrită, reacție pozitivă pentru AAN, valori crescute ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor, eozinofilie și leucocitoză, erupție cutanată, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.</p>	<p>Alopecie, erupții cutanate, purpură, decolorarea pielii, diaforeză, prurit</p> <p>Eritem multiform, angioedem, urticarie</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente:		Artralgie, mialgie, crampe musculare, dureri dorsale
Tulburări renale și urinare	<p>Frecvente</p> <p>Mai puțin frecvente</p> <p>Rare:</p> <p>Foarte rare:</p>	<p>Tulburări renale</p> <p>Insuficiență renală acută, uremie</p> <p>Oligurie/anurie</p>	<p>Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută</p>

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	RAM la lisinopril	RAM la amlodipină
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente: Rare:	Impotență Ginecomastie	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	 Oboseală, astenie	Edem, oboseală Dureri toracice, dureri, senzație de rău, astenie
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente: Rare: Foarte rare:	Creșterea uremiei, creșterea creatininemiei, hiperkaliemie, creștere a valorilor enzimelor hepatice Scăderea hemoglobinemiei, scăderea hematocritului Bilirubinemie crescută, hiponatremie	Creștere în greutate, scădere în greutate Creșterea valorilor enzimelor hepatice

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la vasodilatare periferică excesivă însoțită de hipotensiune arterială marcantă, șoc circulator, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețelă, anxietate și tuse. Se recomandă tratament simptomatic (așezarea pacientului în decubit dorsal, monitorizarea - și acolo unde este necesară, susținerea - funcției cardiace, presiunii sanguine și echilibrului hidro-electrolitic). În caz de hipotensiune arterială gravă, membrele inferioare trebuie ridicate și, atunci când administrarea intravenoasă de lichide nu determină un răspuns suficient, este posibil să fie necesară instituirea unui tratament de susținere suplimentar cu administrarea de substanțe vasoconstrictoare periferice, cu excepția cazurilor unde acestea sunt contraindicate. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Deoarece amlodipina este absorbită lent, lavajul gastric poate fi util în unele cazuri.

Lisinoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă. În schimb, amlodipina se leagă puternic de proteine și deci este puțin probabil ca dializa să aducă vreun beneficiu (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ECA și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09BB03

Lisonorm este o combinație în doze fixe care conține ca substanțe active lisinopril și amlodipină.

Lisinopril

Lisinopril este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), ceea ce duce la reducerea concentrațiilor plasmatice de angiotensină II și în consecință a concentrațiilor de aldosteron, cu creșterea concentrației vasodilatatorului bradikinină. Lisinopril scade rezistența vasculară periferică și tensiunea arterială sistemică. Aceste modificări pot fi însoțite de creșterea debitului cardiac cu o

frecvență cardiacă nemodificată, precum și de creșterea debitului sanguin renal. La pacienții hiperglicemici, lisinoprilul contribuie la restaurarea funcției endoteliale afectate. Efectul antihipertensiv al lisinoprilului apare de obicei la o oră de la administrare și atinge maximum după 6 ore. Durata de acțiune este de 24 de ore - în funcție de doză. De asemenea, eficacitatea antihipertensivă a lisinoprilului este menținută pe termen lung. Întreruperea bruscă a tratamentului cu lisinopril nu este asociată cu un efect de rebound semnificativ (creșterea tensiunii arteriale).

Deși principalul său efect este mediat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, lisinoprilul este eficace și la pacienții hipertensivi cu activitate plasmatică redusă a reninei. Suplimentar efectului hipotensiv direct, lisinoprilul scade albuminuria prin modificarea condițiilor hemodinamice și a structurii țesuturilor glomerulilor renali. În studiile clinice controlate efectuate la pacienți diabetici, nu au fost constatate modificări ale glicemiei sau creșteri ale frecvenței de apariție a hipoglicemiei.

Amlodipină

Amlodipina este un blocant al canalelor de calciu de tipul dihidropiridinei. Acesta blochează influxul de calciu la nivelul celulelor musculaturii miocardice și vasculare netede prin inhibarea canalelor lente de ioni de calciu ale membranelor celulare. Amlodipina scade tonusul musculaturii netede din arteriole și, în consecință, rezistența vasculară periferică, ceea ce duce la scăderea presiunii sanguine sistemice. Amlodipina exercită un efect antianginos prin dilatarea arteriolelor periferice și prin reducerea postsarcinii, fără a duce la tahicardie reflexă și, în consecință, consumul energetic și necesarul de oxigen al miocardului scad. Amlodipina poate dilata vasele coronariene (artere și arteriole); îmbunătățește aprovizionarea cu oxigen a miocardului, atât în zonele intacte cât și în cele ischemizate.

Amlodipina administrată odată pe zi reduce tensiunea arterială la pacienții hipertensivi, atât în clinostatism cât și în ortostatism, pe o perioadă de 24 de ore. Datorită debutului lent al acțiunii nu apare hipotensiune arterială acută.

Acțiunea de blocare a canalelor de calciu produce, spre exemplu, dilatare arterială directă însoțită de retenție de sodiu și apă. Este de așteptat activarea compensatorie a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și astfel, mecanismele de contrareglare activate de inhibitorii ECA pot contribui la restabilirea răspunsului fiziologic la aportul crescut de sare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lisinopril

După administrare pe cale orală, concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după aproximativ 6 ore; biodisponibilitatea este de 29%. Lisinoprilul nu se leagă de proteinele plasmatiche altele decât ECA; nu este metabolizat în organism și se excretă nemodificat în urină. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al lisinoprilului este de 12,6 ore. Eliminarea principală a fracțiunii nelegată de proteinele plasmatiche este însoțită de cea a lisinoprilului legat de ECA cu o viteză mai mică, ceea ce poate determina un efect antihipertensiv prelungit.

Eliminarea lisinoprilului este prelungită în cazul insuficienței renale și, prin urmare, poate fi necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

Lisinoprilul poate fi eliminat din plasmă prin hemodializă.

Amlodipină

După administrarea pe cale orală, amlodipina este absorbită lent și aproape complet la nivelul tractului gastro-intestinal. Absorbția sa nu este afectată de consumul de alimente. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) se atinge în 6 - 10 ore de la administrare. Biodisponibilitatea amlodipinei este cuprinsă între 64% și 80%; volumul său de distribuție este de aproximativ 20 l/kg. În circulația sistemică, 95% până la 98% din cantitatea de amlodipină se leagă de proteinele plasmatiche. Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic în metaboliți inactivi, 10% din compusul parental nemodificat și 60% din metaboliți sunt excretați în urină. Eliminarea plasmatică este bifazică cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30-50 de ore. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt atinse după 7 până la 8 zile consecutive de administrare zilnică. Amlodipina este

transformată în metabolit inactiv în principal la nivel hepatic, cu aproximativ 10% din compusul parental nemodificat excretat în urină. Amlodipina nu poate fi eliminată din plasmă prin hemodializă.

Timpul necesar atingerii concentrației plasmatice maxime (t_{max}) de amlodipină este similar atât la pacienții vârstnici cât și la cei tineri. La pacienții vârstnici clearance-ul amlodipinei tinde să fie mai redus, ducând la creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Amlodipina, utilizată în doze similare la vârstnici și la tineri, este la fel de bine tolerată și, prin urmare, doza normală este recomandată și pacienților vârstnici.

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică.

La pacienții cu insuficiență renală, variațiile concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de severitate al insuficienței renale.

Combinatia în doze fixe

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice între substanțele active ale Lisonorm. Parametrii farmacocinetici (ASC, C_{max} , t_{max} , timp de înjumătățire plasmatică) nu au fost diferiți de cei observați în cazul administrării separate a componentelor individuale.

Absorbția gastro-intestinală a Lisonorm nu este influențată de alimente.

5.3. Date preclinice de siguranță

Lisinopril

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Fertilitatea nu fost afectată la femelele și masculii de șobolan la doze de până la 300 mg/kg (de 33 de ori doza zilnică maximă recomandată la om, atunci când sunt comparate suprafețele corporale). Nu au fost observate efecte teratogene ale lisinoprilului la șoareci, șobolani și iepuri cărora li s-au administrat doze de 55, 33 și respectiv 0,15 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată la om.

Amlodipină

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Teratogenitatea sau alte efecte embrionice/fetotoxice nu au fost observate la șobolani și iepuri cărora le-au fost administrate în timpul sarcinii doze de până la 10 mg/kg (de 8 respectiv 23 de ori doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, comparată pe baza suprafeței corporale). La aceste doze amlodipina a prelungit atât gestația cât și travaliul.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză, microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umezeală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PE/PVDC/Aluminiu albe, opace a 30 de comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{numele și adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisonorm (vezi Anexa I) 10/5 mg comprimate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
lisinopril/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lisinopril 10 mg (sub formă de lisinopril dihidrat) și amlodipină 5 mg (sub formă de amlodipină besilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

Exp

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lisonorm 10/5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisonorm (vezi Anexa I) 10/5 mg comprimate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
lisinopril/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

[Exp]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[Serie]

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Lisonorm și numele asociate (vezi Anexa I) 10/5 mg comprimate
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
Lisinopril/Amlodipină

Citiți acest prospect în întregime înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Lisonorm și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Lisonorm
3. Cum să luați Lisonorm
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lisonorm
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE LISONORM ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Lisonorm comprimate este o asociere de amlodipină, care aparține unei grupe de medicamente denumite blocante ale canalelor de calciu, și lisinopril, care aparține unei grupe de medicamente denumite inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Lisonorm este utilizat în tratarea hipertensiunii arteriale (tensiune arterială crescută). Este posibil să nu prezentați nici un simptom al tensiunii arteriale crescute, dar dacă nu vă luați medicamentul antihipertensiv în mod regulat, riscul apariției unor anumite complicații (cum sunt atac cerebral sau infarct) poate crește.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI LISONORM

Nu luați Lisonorm

Nu trebuie să luați acest medicament:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Lisonorm
- dacă sunteți alergic la alți inhibitori ECA (cum sunt enalapril, captopril și ramipril) sau la alte blocante ale canalelor de calciu (cum sunt nifedipină, felodipină sau nimodipină)
- dacă ați avut un angioedem (simptomele acestuia sunt mâncărimi, urticarie, respirație șuierătoare și umflarea mâinilor, gâtului, gurii sau pleoapelor), legat sau nu de tratamentul cu un inhibitor ECA
- dacă tensiunea dumneavoastră arterială este prea scăzută (hipotensiune arterială severă)
- dacă suferiți de o îngustare a aortei (stenoză aortică), a valvei inimii (stenoză mitrală), o îngroșare a mușchiului inimii (cardiomiopatie hipertrofică) sau de șoc cardiogen (țesuturile organismului dumneavoastră sunt insuficient irigate cu sânge)
- dacă aveți angină instabilă (cu excepția anginei Prinzmetal)
- dacă ați suferit un atac de cord (infarct miocardic) în ultimele 28 de zile
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă
- dacă alăptați

Aveți grijă deosebită când utilizați LISONORM

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament dacă:

- aveți probleme cu inima
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- faceți dializă
- urmează să efectuați un tratament numit afereză a lipoproteinelor de densitate mică pentru eliminarea colesterolului
- aveți mai mult de 65 de ani
- dacă urmați o dietă cu conținut redus de sodiu și utilizați substituenți de sare sau suplimente care conțin potasiu
- aveți diaree sau vărsături
- urmați un tratament de desensibilizare pentru a atenua alergii la înțepături de albine sau viespi
- luați oricare dintre medicamentele din lista de mai jos

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să informați medicul sau farmacistul dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Diureticele care economisesc potasiul (cum sunt spiro lactonă, amilorid, triamteren, utilizate pentru reducerea reținerii de lichide) pot fi luate împreună cu Lisonorm doar sub supraveghere medicală strictă.

Trebuie acordată atenție deosebită atunci când Lisonorm este luat împreună cu următoarele medicamente:

- diuretice (utilizate pentru reducerea reținerii de lichide)
- alte medicamente utilizate pentru reducerea tensiunii arteriale (antihipertensive)
- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cum este acidul acetilsalicilic (utilizat pentru tratarea artritei, durerilor musculare, durerii de cap, inflamațiilor și febrei)
- litiu, antipsihotice, utilizate în tratarea tulburărilor mentale
- insulină și antidiabetice orale
- stimulante ale sistemului nervos autonom (simpatomimetice) cum sunt efedrina, fenilefedrina, xilometazolina și salbutamolul, utilizate în tratarea congestiilor, tusei, răcelii și astmului bronșic
- imunosupresoare, utilizate la prevenirea respingerii transplanturilor
- alupurinol, utilizat în tratamentul gutei
- narcotice, morfină și medicamente înrudite, utilizate în tratarea durerilor severe
- medicamente anticanceroase
- antiacide, utilizate în tratarea acidității gastrice
- anestezice, utilizate în intervenții chirurgicale sau în unele intervenții stomatologice. Spuneți medicului sau dentistului dumneavoastră că luați Lisonorm înainte de a vi se face o anestezie locală sau generală, deoarece există riscul unei scăderi pe termen scurt a tensiunii arteriale.
- anticonvulsive (cum sunt carbamazepină, fenitoină și fenobarbital) utilizate în tratarea epilepsiei
- medicamente utilizate în tratarea infecțiilor bacteriene (rifampicină), cu HIV (ritonavir) sau fungice (ketoconazol).
- medicamente din plante medicinale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Utilizarea Lisonorm cu alimente și băuturi

Lisonorm poate fi luat cu sau fără alimente, dar trebuie evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați Lisonorm în timpul sarcinii și alăptării.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Lisonorm vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ LUAȚI LISONORM

Luați întotdeauna Lisonorm exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Lisonorm este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Lisonorm

Anunțați imediat medicul dumneavoastră sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital. Este probabil ca supradozajul să determine tensiune arterială foarte scăzută, aceasta trebuind atent monitorizată; dacă apar simptome caracteristice cum sunt amețeli și dureri de cap, trebuie să vă întindeți cu fața în sus. Medicul dumneavoastră va lua ulterior măsurile necesare.

Dacă uitați să luați Lisonorm

Pentru a evita riscul de supradozaj, nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Lisonorm poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvențele sunt definite după cum urmează:

- foarte frecvent: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvent: afectează între 1 și 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvent: afectează între 1 și 10 utilizatori din 1000
- rar: afectează între 1 și 10 utilizatori din 10000
- foarte rar: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- reacții adverse cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile.

Reacțiile adverse frecvente observate într-un studiu clinic cu Lisonorm comprimate au fost: dureri de cap, tuse, amețeli, palpitații (bătăi mai rapide sau neregulate ale inimii) și senzație de mâncărime.

La utilizarea Lisonorm pot apărea reacții alergice (de hipersensibilitate). Trebuie să întrerupeți imediat tratamentul cu Lisonorm și să solicitați asistență medicală dacă apar oricare dintre următoarele simptome ale unui *angioedem*:

- dificultăți de respirație, însoțite sau nu de umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului.
- umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului care pot duce la dificultăți la înghițire.
- mâncărimi severe ale pielii (însoțite de erupție).

Alte reacții adverse care au fost raportate doar pentru amlodipină sau doar pentru lisinopril (cele două substanțe active) și care pot apărea și la Lisonorm, sunt următoarele:

Amlodipină

Reacții adverse frecvente

Dureri de cap, edeme (de exemplu umflarea gleznelor), senzație de oboseală, somnolență, senzație de rău, amețeli, dureri abdominale, palpitații (bătăi mai rapide sau neregulate ale inimii), greață, înroșirea feței.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aceste reacții adverse vă produc probleme sau dacă persistă mai mult de o săptămână.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Erupții cutanate, mâncărimi ale pielii, indigestie, scurtarea respirației, crampe musculare, modificarea tranzitului intestinal, dureri musculare sau articulare, dureri de spate, dureri în piept, schimbări ale stării de dispoziție, tremor, tulburări vizuale, țuitori în urechi, hipotensiune arterială, dificultăți de respirație, modificarea gustului, nas care curge, accentuarea nevoii de a urina, uscăciunea gurii, sete, scăderea sensibilității la durere, transpirație abundentă, leșin, senzație de slăbiciune, mărirea sânilor la bărbați, impotență, creștere în greutate, scădere în greutate.

Reacții adverse foarte rare

Reacții alergice, valori anormale ale testelor hepatice, inflamarea ficatului (hepatită), îngălbenirea pielii (icter), creșterea glicemiei, atac de cord (infarct miocardic), ritm neregulat al inimii (aritmie), tuse, reacții cutanate severe, umflare sau leziuni ale gingiilor, pete roșii pe piele.

Lisinopril

Reacții adverse frecvente

Dureri de cap, amețeli sau senzație de leșin în special la ridicarea bruscă în picioare, diaree, tuse, vărsături, reducerea volumului urinar.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Schimbări ale stării de dispoziție, angioedem (reacție de hipersensibilitate însoțită de umflarea bruscă a buzelor, feței și gâtului și ocazional a picioarelor și mâinilor; frecvența de apariție a angioedemului este mai mare la pacienții de culoare decât la ceilalți pacienți), schimbări de culoare (albastru pal urmat de înroșire) și/sau senzație de amortire sau de înțepături în degetele de la mâini sau picioare (fenomen Raynaud), modificări ale gustului, oboseală, somnolență sau dificultăți de adormire, vise ciudate, ritm rapid al inimii, nas care curge, greață, dureri de stomac sau indigestie, erupții cutanate, mâncărimi, impotență, oboseală, slăbiciune a mușchilor.

Reacții adverse rare

Confuzie, probleme renale acute, uscăciunea gurii, căderea părului, psoriasis, mărirea sânilor la bărbați.

Tulburări hematologice: scăderea numărului de globule roșii, de trombocite (trombocitopenie), de celule albe (neutropenie, leucopenie, agranulocitoză). Acestea pot duce la sângerări prelungite, oboseală, senzație de slăbiciune, boli ale ganglionilor limfatici sau o boală autoimună (în care organismul se luptă cu sine însuși). Probabilitatea apariției infecțiilor este crescută.

Reacții adverse foarte rare

Scăderea glicemiei (hipoglicemie), dureri ale sinusurilor, respirație șuierătoare, inflamații ale plămânilor, îngălbenirea pielii și/sau ochilor (icter), inflamarea ficatului sau a pancreasului, afecțiuni cutanate severe (simptome ale acestora includ înroșire, formarea de bășici și descumare), transpirație.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ LISONORM

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umezeală.

A nu se lăsa la îndemâna și la vederea copiilor.

Nu utilizați Lisonorm comprimate după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține LISONORM

- Substanțele active sunt lisinopril și amlodipină. Fiecare comprimat conține lisinopril 10 mg (sub formă de dihidrat) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A) și stearat de magneziu.

Cum arată LISONORM și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt de culoare albă sau aproape albă, rotunde, plate, cu margini rotunjite, cu linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu "A+L" pe cealaltă față. Diametru: aproximativ 8 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Cutii conținând blistere din PVC/PE/PVDC/Aluminiu albe, opace a 30 de comprimate.

DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI PRODUCĂTOR

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

<{Numele Statului Membru}> <{Denumirea comercială a medicamentului}>

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]