

BILAG I

**LISTE MED NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKEN PÅ LÆGEMIDDELPRODUKTET,
ADMINISTRATIONSVEJ, ANSØGERE / INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Påfundet) navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Bulgarien	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn		Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Tjekkiet		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn	Lisonorm* ¹	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Estland		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Ungarn	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.		Lisonorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Letland		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Litauen		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Polen		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse

¹ Navn afventer godkendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Påfundet) navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Rumænien		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse
Slovakiet		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungarn.	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletter	oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LISONORM OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Lisonorm er en ny fastdosis kombination, der indeholder 10 mg lisinopril (en ACE-hæmmer) og 5 mg amlodipin (en calcium-antagonist), indiceret til patienter med et blodtryk, som er tilstrækkeligt reguleret med lisinopril og amlodipin indgivet samtidigt ved samme dosisniveau. Ansøgeren, Gideon Richter, søgte om markedsføringstilladelse i flere medlemsstater (CZ, EE, LT, LV, PL, RO og SK) via den gensidige godkendelsesprocedure med Ungarn, der fungerede som referencemedlemsstat. Der blev indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29 som følge af spørgsmål rejst af CZ og LV vedrørende en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden i forbindelse med utilstrækkelig dokumentation for bioækvivalens, idet ansøgeren ikke benyttede de oprindelige produkter (Aulin Gel) som referencebehandlinger, men benyttede monokomponentholdige generika i den oprindeligt indbragte bioækvivalensundersøgelse.

I henhold til myndighedskravene (CHMP/EWP/191583/2005) skal der foreligge en formel dokumentation for bioækvivalens, bevis for en bred terapeutisk erfaring og et tilstrækkeligt dokumenteret benefit/risk-forhold for nye fastdosiskombinationsprodukter, som påberåber sig substitutionsindikation. For Lisonorm (ny lisinopril 10 mg/ amlodipin 5 mg-kombination) var der ikke dokumenteret noget positivt benefit/risk-forhold, idet den forelagte indledende bioækvivalensundersøgelse ikke var gennemført med behørig kontrol, og de præliminære resultater af en ny bioækvivalensundersøgelse (nr. 67289) tillod ikke en fuldstændig vurdering af benefit/risk-forholdet.

Derfor anerkendte ansøgeren de begrænsninger, der opstod ved produktvalget i den indledende centrale BE-undersøgelse, og gennemførte en undersøgelse (Protokol nr. 67289) med henblik på at undersøge bioækvivalensen af LISONORM FORTE (fast kombination af amlodipin 10 mg og lisinopril 20 mg), samtidig administration af NORVASC 10 mg (indeholdende amlodipin 10 mg) og PRINIVIL 20 mg (indeholdende lisinopril 20 mg) og LISONORM (fast kombination af amlodipin 5 mg og lisinopril 10 mg) under fastende betingelser.

De farmakokinetiske parametre blev beregnet for amlodipin og lisinopril ved hjælp af Bioequiv 3.5 softwaren under anvendelse af en modeluafhængig metode. Ansøgeren fremlagde disse farmakokinetiske resultater for amlodipin og lisinopril sammen med semi-logaritmiske gennemsnitstidskurver for plasmakoncentrationen. Også de geometriske gennemsnitsforhold, 90 % konfidensintervaller og tilsvarende intra-individuelle CV'er for C_{max} , AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$ for amlodipin og lisinopril blev fremlagt.

Alt i alt anså CHMP, at ansøgeren havde fremlagt tilstrækkeligt svar ved at dokumentere resultaterne af en yderligere undersøgelse, BES Nr.67289, og havde fremlagt formel dokumentation for bioækvivalens. Undersøgelsens generelle opbygning var tilstrækkeligt forud specificeret i protokollen og blev betragtet som acceptabel. Undersøgelsespersonerne blev udvalgt efter relevante inklusionskriterier, og regimet var standardiseret og udelukkede faktorer, der kunne påvirke farmakokinetiske interaktioner. Prøveinterval og udvaskningsperiode blev betragtet som tilstrækkeligt lange, og også den statistiske evaluering var relevant. LC-MS/MS-metoder blev valideret for analyse af begge præparater, og prøvestabiliteten blev dokumenteret over prøveopbevaringsperioden.

Baseret på de indbragte data kunne bioækvivalens for både amlodipin 10 mg og lisinopril 20 mg efter administration af enkelte orale doser af LISONORM FORTE, samtidig administration af NORVASC 10 mg og PRINIVIL 20 mg eller administration af LISONORM (fast kombination af amlodipin 5 mg og lisinopril 10 mg) udledes. De 90 % konfidensintervaller beregnet for $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ og C_{max} lå inden for området 0,8-1,25 for begge komponenter (lisinopril og amlodipin).

Med hensyn til sikkerhed var der 3 frafaldne undersøgelsespersoner. Der blev indberettet i alt 96 post-dosis bivirkninger af 35 af de 48 undersøgelsespersoner, der fik mindst en dosis af undersøgelseslægemidlet. Som forventet ved denne type lægemiddel var hovedpine den almindeligst rapporterede bivirkning. Derudover var der en høj forekomst af forlænget QT-interval, som observeredes hos 16,7 % af undersøgelsespersonerne (n=8). Forekomsten af forlængelse af QT-interval var tilsvarende ved alle 3 forskellige behandlingsmuligheder, og der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem prædosis og postdosis QTc-værdier. Sammenfattet var der ingen forskelle med hensyn til bivirkninger forbundet med administration af amlodipin og lisinopril mellem de tre undersøgte behandlinger, og undersøgelsens resultater gav ikke anledning til nogen yderligere sikkerhedsspørgsmål.

BEGRUNDELSER

Ud fra følgende betragtninger:

- Ansøgeren har fremlagt resultaterne af en bioækvivalensundersøgelse, nr. 67289, som viser, at undersøgelseslægemidlet giver PK-profiler for amlodipin og lisinopril i fastdosiskombination, som er sammenlignelige med værdierne for referencelægemidlerne (monokomponenter).
- Bioækvivalens med monokomponentprodukter er blevet tilstrækkeligt dokumenteret.
- Undersøgelseslægemidlets sikkerhedsprofil udviser ikke nogen forskelle med hensyn til bivirkninger i forbindelse med administration af amlodipin og lisinopril sammenlignet med hver af referencebehandlingerne.

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse(r). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Lisonorm og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lisonorm og relaterede navne (se bilag I) 10/5 mg tabletter
[Se Bilag I – Skal udfærdiges nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg lisinopril (som dihydrat) og 5 mg amlodipin (som besilat).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid eller off-white, rund, flad tablet med affaset kant og delekærv på den ene side med indgraveringen "A+L" på den anden side. Diameter: cirka 8 mm.
Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Lisonorm er indiceret som substitutionsterapi til patienter med tilstrækkeligt kontrolleret blodtryk med lisinopril og amlodipin givet samtidigt på samme dosisniveau.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis er en tablet daglig. Den maksimale dosis er en tablet daglig. Da føde ikke påvirker absorptionen, kan Lisonorm indtages med eller uden mad.

Patienter med nyreinsufficiens

For at finde den optimale startdosis og vedligeholdelsesdosis til patienter med nyreinsufficiens, skal patienterne titreres individuelt med de enkelte indholdsstoffer i lisinopril og amlodipin. Lisonorm er kun indiceret til patienter, hvor den optimale vedligeholdelsesdosis af lisinopril og amlodipin er blevet titreret til henholdsvis 10 mg og 5 mg. Nyrefunktionen samt serum-kalium og -natriumniveauerne skal monitoreres under behandling med Lisonorm. I tilfælde af, at nyrefunktionen forringes, skal Lisonorm seponeres og erstattes af de enkelte indholdsstoffer i tilstrækkelig dosering.

Patienter med leverinsufficiens

Udskillelsen af amlodipin kan være forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er ikke fastsat nogen præcise doseringsanbefalinger for sådanne tilfælde, og derfor bør dette lægemiddel administreres med forsigtighed til patienter med leverinsufficiens.

Børn og unge

Lisonorm bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og effekt.

Ældre (> 65 år)

Ved kliniske undersøgelser var der ingen aldersrelaterede ændringer i effekt- eller sikkerhedsprofilen for amlodipin eller lisinopril. For at finde frem til den optimale vedligeholdelsesdosis for ældre

patienter, bør de titreres individuelt med en fri kombination af lisinopril og amlodipin. Lisonorm er kun indiceret til patienter hvor den optimale vedligeholdelsesdosis af lisinopril og amlodipin er blevet titreret til henholdsvis 10 mg og 5 mg.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for lisinopril eller noget andet angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer.
- Overfølsomhed over for amlodipin eller andre dihydropyridin-derivater.
- Overfølsomhed over for ét eller flere af hjælpestofferne.
- Alvorlig hypotension.
- Angioødem med relation til tidligere ACE-hæmmerterapi i anamnesen.
- Arvet eller idiopatisk angioødem (se punkt 4.4).
- Hæmodynamisk signifikant obstruktion i udløbskanalen fra venstre ventrikel (aortastenose, hypertrofisk kardiomyopati), mitralstenose eller kardiogent chok.
- Hjertestop efter akut myokardieinfarkt (i de første 28 dage).
- Ustabil angina pectoris (med undtagelse af Prinzmetals angina).
- Graviditet og amning (se punkt 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Symptomatisk hypotension

Substantielt blodtryksfald og derfor symptomatisk *hypotension* kan forekomme hos patienter med volumen- og/eller natriummangel som følge af behandling med diuretikum, væsketab af anden oprindelse, såsom for kraftig diaforese, længere tids opkastning og/eller diarré (se punkt 4.2). Hvis der forekommer hypotension, skal patienten placeres i liggende stilling, og der indgives om nødvendigt væskeerstatning intravenøst (intravenøs infusion af fysiologisk saltvand). Natrium- og/eller volumenmangel skal helst korrigeres, før behandling med Lisonorm påbegyndes. Størrelsen af den antihypertensive effekt skal nøje monitoreres efter administration af den første dosis.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved alle vasodilatorer skal Lisonorm administreres med forsigtighed til patienter med obstruktion i udstømningskanalen fra venstre ventrikel samt med mitralklapstenose.

Nedsat nyrefunktion

Visse hypertensive patienter uden nogen åbenbar præeksisterende vaskulær nyrelidelse har udviklet forhøjet blodurea og serumkreatinin, i reglen mindre og forbigående, specielt når der er indgivet angiotensinkonverterende enzymhæmmere samtidigt med et diuretikum. Det er mere sandsynligt, at dette vil forekomme hos patienter med eksisterende nyreinsufficiens.

Hos visse patienter med bilateral nyrearteriestenose eller med stenose i arterien til en enkelt nyre, der er blevet behandlet med ACE-hæmmere, er der observeret forhøjet blodurea og serumkreatinin, i reglen ved seponering af behandlingen. Dette er specielt sandsynligt hos patienter med nyreinsufficiens. For at finde den optimale vedligeholdelsesdosis til patienter med nyreinsufficiens skal patienterne titreres individuelt med de enkelte indholdsstoffer i lisinopril og amlodipin med nøje monitorering af nyrefunktionen. Lisonorm er kun indiceret til patienter med titreret optimal vedligeholdelsesdosis af lisinopril og amlodipin til henholdsvis 10 mg og 5 mg.

I tilfælde af nedsættelse af nyrefunktionen skal Lisonorm seponeres og erstattes af behandling med de enkelte indholdsstoffer i tilstrækkelig dosering. Dosisreduktion og/eller seponering af diuretikummet kan også være påkrævet.

Angioødem

Angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er blevet indberettet hos patienter behandlet med ACE-hæmmere, herunder lisinopril. I sådanne tilfælde bør Lisonorm omgående seponeres, og patienten holdes under nøje lægelig observation, indtil symptomerne er helt og vedvarende ophørt.

Hvis hævelsen er begrænset til ansigt, læber og ekstremiteter, ophører den i reglen spontant. Alligevel kan antihistaminer være nyttige til lindring af symptomerne.

Angioødem ledsaget af laryngealt ødem kan være fatalt. Hvis den ødematøse hævelse omfatter tunge, glottis eller larynx, eller den med sandsynlighed kan forårsage luftvejsobstruktion, skal akut behandling omgående indledes. Passende foranstaltninger omfatter subkutan administration af 0,3-0,5 mg adrenalin, epinephrin eller langsom intravenøs administration af 0,1 mg adrenalin efterfulgt af glucocorticoider og antihistaminer med samtidig monitorering af de vitale funktioner.

ACE-hæmmere forårsager hyppigere angioødem hos farvede patienter end hos ikke-farvede patienter.

Intestinalt ødem er indberettet i sjældne tilfælde hos patienter behandlet med ACE-hæmmere. Disse patienter mødte med abdominale smerter (med eller uden kvalme og opkastning). I visse tilfælde var der intet forudgående facielt angioødem, og C-1 esteraseniveauerne var normale. Angioødemet blev diagnosticeret via procedurer, der omfattede CT-scanning eller ultralyd eller ved kirurgisk indgreb, og symptomerne ophørte efter, at ACE-hæmmeren var seponeret. Intestinalt angioødem bør medtages i den differentielle diagnosticering af patienter på ACE-hæmmere, der møder med abdominale smerter.

Anafylaktoide reaktioner hos hæmodialyserede patienter

Anafylaktisk chok er indberettet hos patienter dialyseret med polyakrylnitril (f.eks. AN 69) membran og samtidig behandling med en ACE-hæmmer, derfor bør denne kombination undgås. Hos disse patienter anbefales det at benytte en anden type dialysemembran eller en anden klasse af antihypertensionsmiddel.

Anafylaktoide reaktioner under lav-densitets lipoprotein- (LDL) aferese

Det er sket i sjældne tilfælde, at patienter, der fik ACE-hæmmere under lav-densitets lipoprotein- (LDL) aferese med dextransulfat har oplevet livstruende anafylaktoide reaktioner. Disse reaktioner blev undgået ved en temporær seponering af ACE-hæmmer-behandlingen forud for hver aferese.

Desensibilisering over for bi-/hvepsegift

Sommetider har patienter, der fik ACE-hæmmere under desensibilisering med *Hymenoptera*-gifte (f.eks. hvepse eller bier), oplevet anafylaktoide reaktioner. Disse livstruende reaktioner kan undgås ved midlertidig seponering af ACE-hæmmer-behandlingen.

Hepatotoksicitet

ACE-hæmmere er i yderst sjældne tilfælde blevet associeret med et syndrom, der starter med cholestatisk gulsot eller hepatitis og progredierer til fulminant nekrose og (sommetider) død. Mekanismen i dette syndrom kendes ikke. Patienter, der får Lisonorm-tabletter, og som udvikler gulsot eller markant forhøjede leverenzymværdier, bør have seponeret Lisonorm og få passende medicinsk opfølgning.

Nedsat leverfunktion

Halveringstiden for amlodipin er forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion. Da der ikke er fastlagt nogen dosisanbefalinger, bør dette lægemiddel derfor administreres med forsigtighed, idet de forventede fordele vejes op mod de potentielle risici ved behandlingen.

Hæmatologisk toksicitet

Der er i yderst sjældne tilfælde indberettet neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni og anæmi hos patienter, der fik ACE-hæmmere (se punkt 4.8).

Hos patienter med normal nyrefunktion og uden andre komplicerende faktorer, forekommer der sjældent neutropeni. Neutropeni og agranulocytose er reversible efter seponering af ACE-hæmmeren. Lisonorm bør anvendes med yderste forsigtighed til patienter med kollagen vaskulær sygdom, behandling med immunsuppressiva, behandling med allopurinol eller procainamid eller en kombination af disse komplicerende faktorer, specielt hvis der er præeksisterende nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter udviklede alvorlige infektioner, der i nogle få tilfælde ikke responderede på intensiv antibiotikabehandling. Hvis Lisonorm benyttes til sådanne patienter, tilrådes periodisk

monitorering af leukocytal, og patienterne bør instrueres om at rapportere eventuelle tegn på infektion.

Hoste

Hoste indberettes hyppigt ved brug af ACE-hæmmere. Typisk er hosten ikke-produktiv og ophører efter seponering af behandlingen. ACE-hæmmer-induceret hoste bør betragtes som en del af den differentiale diagnosticering af hoste.

Kirurgiske indgreb/generel anæstesi

Hos patienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb, eller som er under anæstesi med midler, der fremkalder hypotension, kan lisinopril blokere angiotensin II-dannelse sekundært til den kompensatoriske renin frigørelse. Hvis der forekommer hypotension, sandsynligvis som en følge af denne mekanisme, kan den korrigeres ved volumenekspansion

Ældre

Hvis den fremskredne alder er associeret med nedsat nyrefunktion, skal de gældende anvisninger om dosisjusteringer af Lisonorm til patienter med nedsat nyrefunktion følges (se punkt 4.2).

Hyperkalæmi:

Forhøjede kaliumserumniveauer er observeret hos nogle af de patienter, der blev behandlet med ACE-hæmmere. De patientgrupper, der er udsat for risiko for udvikling af hyperkalæmi, omfatter: patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med diabetes mellitus, akut hjertedekompensation, dehydrering, metabolisk acidose og patienter, der er under samtidig behandling med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutionsmidler eller lægemidler associeret med forhøjelser af kaliumserumniveauerne (f.eks. heparin). Hvis der er behov for samtidig anvendelse af ovennævnte stoffer, anbefales regelmæssig monitorering af kaliumserumniveauerne (se punkt 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner relateret til lisinopril

Stoffer, der påvirker kaliumniveauerne: Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolakton, amilorid og triamteren), kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutionsmidler og andre stoffer, der kan øge kaliumniveauerne (f.eks. heparin), kan medføre hyperkalæmi i kombination med ACE-hæmmere, specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion og andre præeksisterende tilstande (se punkt 4.4). Hvis et lægemiddel, der påvirker kaliumniveauerne, skal ordineres i kombination med lisinopril, tilrådes monitorering af kaliumserumniveauerne. Derfor bør samtidig administration nøje overvejes og kun foretages med **øget forsigtighed og jævnlig monitorering** af både serumkaliumniveauerne og nyrefunktionen.

Diuretika: Hvis der tilføjes et diuretikum til behandlingen af en patient, der får Lisonorm, er den antihypertensive effekt i reglen additiv (se punkt 4.4). Lisinopril dæmper diuretikaenes kaliuretiske effekt.

Andre antihypertensiva: Samtidig anvendelse af disse midler kan øge de hypotensive virkninger af Lisonorm. Anvendelse samtidigt med glyceryltrinitrat og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan yderligere reducere blodtrykket.

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anæstetika/narkotika: Anvendelse samtidigt med ACE-hæmmere kan medføre yderligere nedsættelse af blodtrykket (se punkt 4.4).

Alkohol øger den hypotensive effekt.

Allopurinol, procainamid, cytostatika eller immunsuppressiva (systemiske corticosteroider) kan medføre øget risiko for leukopeni ved samtidig administration af ACE-hæmmere.

Antacida reducerer biotilgængeligheden af de samtidig brugte ACE-hæmmere.

Sympatomimetika kan reducere de antihypertensive virkninger af ACE-hæmmere. Patienterne bør nøje monitoreres for at kontrollere, at den ønskede virkning opnås.

Antidiabetika: Epidemiologiske undersøgelser har tydet på, at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insuliner, orale hypoglykæmiske midler) kan medføre øget blodglucosesænkende virkning med risiko for hypoglykæmi. Dette fænomen lod til at forekomme hyppigere under de første uger af en kombineret behandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er): Kronisk administration af NSAID'er, herunder højdosis acetylsalicylsyre ≥ 3 g/dag, kan reducere den antihypertensive virkning af en ACE-hæmmer. NSAID'er og ACE-hæmmere har en additiv effekt på forhøjelsen af serumkalium og kan medføre en nedsættelse af nyrefunktionen. Disse virkninger er i reglen reversible. I sjældne tilfælde kan der forekomme akut nyresvigt, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, såsom ældre eller dehydrerede.

Lithium: Lithium-udskillelsen kan være nedsat ved samtidig anvendelse af ACE-hæmmer, og derfor bør serumlithiumniveauerne monitoreres.

Interaktioner relateret til amlodipin

CYP3A4-hæmmere: En undersøgelse på ældre patienter har vist, at diltiazem hæmmer metaboliseringen af amlodipin, sandsynligvis via CYP3A4 (plasmakoncentrationen øges med cirka 50 %, og effekten af amlodipin øges). Muligheden for, at mere potente hæmmere af CYP3A4 dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan øge plasmakoncentrationen af amlodipin i større omfang end diltiazem kan ikke udelukkes. Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug.

CYP3A4-induktorer: Samtidig administration af antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon), rifampicin, helsekostpræparater, der indeholder prikbladet perikum) kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af amlodipin. Klinisk monitorering er indiceret, såvel under nehandling med induktoren som efter seponering, muligvis med dosisjustering af amlodipin. Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug.

Andet: Ved monoterapi er amlodipin blevet sikkert administreret sammen med thiaziddiuretika, betablokkere, ACE-hæmmere, langtidsvirkende nitrater, sublingval nitroglycerin, digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxidgel, magnesiumhydroxid, simeticon), cimetidin, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, antibiotika og orale hypoglykæmiske lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Anvendelse af ACE-hæmmere kan ikke anbefales i første trimester af graviditeten, og de er kontraindiceret i andet og tredje trimester.

Den epidemiologiske evidens vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under første trimester af graviditeten har ikke været sikker. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en let forøget risiko. Eksponering for behandling med ACE-hæmmere under andet og tredje trimester vides at inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi).

Selv om visse dihydropyridinpræparater er teratogene på dyr, giver data fra rotter og kaniner for amlodipin ingen evidens for en teratogen virkning (se punkt 5.3). Der findes dog ingen klinisk erfaring med brugen af amlodipin under graviditet. Følgelig er amlodipin kontraindiceret under graviditet.

Der er ingen tilgængelige erfaringer med brugen af Lisonorm til gravide kvinder fra tilstrækkeligt kontrollerede kliniske undersøgelser. Følgelig er Lisonorm kontraindiceret under graviditet (se punkt 4.3).

Hvis der konstateres graviditet, skal behandling med Lisonorm omgående seponeres. Hos patienter, der planlægger graviditet, skal Lisonorm udskiftes med en alternativ anti-hypertensiv behandling, der har en påvist sikkerhedsprofil til brug under graviditet.

Amning:

Lisonorm frarådes til ammende mødre, idet lisinopril kan udskilles i modermælk (se punkt 4.3). Det vides ikke, om amlodipin udskilles i modermælk.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Lisonorm kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (specielt i den indledende periode af behandlingen).

4.8 Bivirkninger

Under en kontrolleret klinisk undersøgelse (n=195) var forekomsten af bivirkninger ikke højere hos forsøgspersoner, der fik begge de aktive indholdsstoffer samtidigt, end hos patienter i monoterapi. Bivirkningerne var overensstemmende med det, der tidligere er rapporteret med amlodipin og/eller lisinopril. Bivirkningerne var i reglen milde, forbigående og berettigede sjældent seponering af behandlingen med Lisonorm. De mest almindelige bivirkninger ved kombinationen var hovedpine (8 %), hoste (5 %) og svimmelhed (3 %).

I kontrollerede kliniske forsøg indberettes følgende bivirkninger hos ≥ 1 % af patienterne ved enten samtidigt administreret amlodipin plus lisinopril eller ved amlodipin og lisinopril monoterapier (se nedenstående tabel):

System Organ Klasse	Bivirkning	Lisonorm (n=64)	Amlodipin (n=64)	Lisinopril (n=68)
Nervesystemet	Svimmelhed	3 %	1,5 %	4,4 %
	Hovedpine	8 %	6 %	8,8 %
Hjertesygdomme	Palpitation	1,5 %	4,6 %	
Luftveje, thorax- og mediastinum	Hoste	5 %	3 %	
Mave-tarmkanalen	Kvalme		1,5 %	
Hud og subkutane væv	Pruritus	1,5 %		

Frekvenserne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Usædvanlig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data). Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

Følgende bivirkninger (ADR) er indberettet under behandling med lisinopril og amlodipin uafhængigt af hinanden:

System Organ Klasse	Frekvens	ADR med lisinopril	ADR med amlodipin
Blod- og lymfesystem	Meget sjældent	Knoglemarvsdepression, agranulocytose, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, hæmolytisk anæmi Anæmi, lymfadenopati	Trombocytopeni
Immunsystemet:	Meget sjældent	Autoimmunsygdomme	Hypersensitivitet
Metabolisme - og ernæring	Meget sjældent	Hypoglykæmi	Hyperglykæmi

System Organ Klasse	Frekvens	ADR med lisinopril	ADR med amlodipin
Psykiske forstyrrelser	Usædvanligt	Stemningsændring, søvnforstyrrelser	Insomni, stemningsændring
	Sjældent	Psykiske forstyrrelser	
Nervesystemet	Almindeligt	Svimmelhed, hovedpine	Somnolens, svimmelhed, hovedpine
	Usædvanligt	Vertigo, paræstesi, smagsforstyrrelse	Synkope, tremor, smagsforvrængning, hypoæstesi, paræstesi
	Meget sjældent		Perifer neuropati
Øjne:	Usædvanligt		Synsforstyrrelser
Øre- og labyrinth-lidelser	Usædvanligt		Tinnitus
Hjertesygdomme	Almindeligt		Palpitationer
	Usædvanligt	Myokardieinfarkt (se punkt 4.4), takykardi, palpitationer,	
	Meget sjældent		Myokardieinfarkt, ventrikeltakykardi, atrieflimren, arytm
Vaskulære sygdomme:	Almindeligt	Ortostatisk hypotension	Rødmen
	Usædvanligt	Cerebrovaskulær hændelse (se punkt 4.4), Raynaudfænomen	Hypotension
	Meget sjældent		Vasculitis
Luftveje, thorax-og mediastinum	Almindeligt	Hoste	
	Usædvanligt	Rhinitis	Dyspnø, rhinitis
	Meget sjældent	Bronkospasme, Allergisk alveolitis/eosinofil pneumoni, sinusitis	Hoste
Mave-tarmkanalen	Almindeligt	Diarré, opkastning	Mavesmerter, kvalme
	Usædvanligt	Mavesmerter, kvalme, fordøjelsesbesvær	Opkastning, dyspepsi, ændrede afføringsvaner, mundtørhed
	Sjældent	Mundtørhed	
	Meget sjældent	Pankreatitis, intestinalt angioødem	Pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi
Lever og galdeveje	Meget sjældent	Leversvigt, hepatitis, cholestatisk gulsot, (se punkt 4.4)	Hepatitis, gulsot, cholestase

System Organ Klasse	Frekvens	ADR med lisinopril	ADR med amlodipin
Hud og subkutane væv	Usædvanligt	Hypersensitivitet/angioødem i ansigtet, ekstremiteterne, læber, tunge, glottis og/eller larynx (se punkt 4.4), udslæt, pruritus	Alopeci, udslæt, purpura, hudmisfarvning, diaforese, pruritus
	Sjældent	Psoriasis, urtikaria, alopeci	
	Meget sjældent	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme. Pemphigus, diaforese. Der er indberettet et syndrom, der kan omfatte en eller flere af følgende lidelser: feber, vasculitis, myalgi, artralgi/arthritis, positiv ANA, forhøjet ESR-værdi, eosinofili og leukocytose, udslæt, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestationer.	Erythema multiforme, angioødem, urtikaria
Muskuloskeletale og bindevævs-lidelser	Usædvanligt		Artralgi, myalgi, muskelkramper, rygsmerter
Nyrer og urinveje:	Almindeligt	Renal dysfunktion	
	Usædvanligt		Miktionsforstyrrelse, nocturi, øget vandladningsfrekvens
	Sjældent	Akut nyresvigt, uræmi	
	Meget sjældent	Oliguri/anuri	
Det reproduktive system og mammae:	Usædvanligt	Impotens	Impotens, gynækomasti
	Sjældent	Gynækomasti	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindeligt		Ødem, træthed
	Usædvanligt	Træthed, asteni	Brystsmerter, smerter, malaise, asteni
Undersøgelser	Usædvanligt	Blodurea forhøjet, serumkreatinin forhøjet, hyperkalæmi, leverenzymmer forhøjet	Vægtforøgelse, vægttab

System Organ Klasse	Frekvens	ADR med lisinopril	ADR med amlodipin
	Sjældent	Hæmoglobin sænket, hæmatokrit sænket Serumbilirubin forhøjet, hyponatræmi	
	Meget sjældent		Leverenzymmer forhøjet

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre kraftig perifer vasodilatation med markant hypotension, kredsløbschok, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Symptomatisk behandling (anbringelse af patienten i liggende stilling, monitorering – og om nødvendigt støtte – af hjertefunktion, blodtryk, væske- og elektrolytbalance) anbefales. I tilfælde af alvorlig hypotension skal underekstremiteterne eleveres, og hvis intravenøs administration af væske ikke giver tilstrækkelig respons, kan det være nødvendigt med yderligere støttende behandling samtidig med administration af perifere vasopressormidler, medmindre det er kontraindiceret. Hvis behandling med angiotensin II-infusion er tilgængelig, kan det også tages i betragtning. Intravenøs administration af calciumgluconat kan være gavnlig og ophæve virkningerne af calciumkanalblokade.

Da amlodipin absorberes langsomt, kan gastrisk lavage være nyttigt i visse tilfælde.

Lisinopril kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse. Amlodipin er derimod stærkt proteinbundet, og det er derfor ikke sandsynligt, at dialyse vil være gavnligt (se punkt 4.4.)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hæmmere og kalciumkanalblokkere. ATC-kode: C09BB03

Lisonorm er en fastdosis-kombination, der indeholder de aktive stoffer lisinopril og amlodipin.

Lisinopril

Lisinopril er en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer), hvilket medfører en reduktion af angiotensin II i plasma og følgelig også af aldosteron-niveauerne og forhøjer niveauerne af vasodilatorisk bradykinin. Det reducerer den perifere vaskulære resistens og det systemiske blodtryk. Disse ændringer kan være ledsaget af en forøgelse af den kardielle effekt med uændret hjertefrekvens samt en forøgelse af blodgennemstrømningen i nyrerne. Hos hyperglykæmiske patienter bidrager lisinopril til genetablering af en nedsat endotelial funktion.

Den antihypertensive effekt af lisinopril følger i reglen 1 time efter administrationen og kulminerer efter 6 timer. Virkningens varighed er 24 timer – også afhængigt af dosen. Den antihypertensive effekt af lisinopril bevares også på langt sigt. Pludselig seponering af lisinopril-behandling er ikke forbundet med nogen substantiel rebound-effekt (blodtryksforhøjelse).

Selv om dets primære effekt formidles via renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er lisinopril også effektivt hos hypertensive patienter med lav plasma-renin aktivitet. Ud over den direkte blodtryksænkende effekt dæmper lisinopril albuminuri ved at modificere de hæmodynamiske betingelser og vævsstrukturen i nyrernes glomeruli. Ved kontrollerede kliniske forsøg gennemført med diabetespatienter blev der ikke fundet nogen ændringer af blodglucoseniveau og ingen forøget forekomst af hypoglykæmi.

Amlodipin

Amlodipin er en calciumkanalblokker af dihydropyridine-typen. Det hæmmer tilstrømningen af calcium til myokardiet og vaskulære glatmuskelceller via hæmning af de langsomme calciumionkanaler i cellemembranerne. Amlodipin reducerer tonus i den glatte muskulatur i arterioler

og dermed den perifere vaskulære resistens, der sænker det systemiske blodtryk. Amlodipin udøver antianginal virkning ved dilatation af perifere arterioler samt via reduktion af det kardielle afterload uden, at det medfører refleks-takykardi, og følgelig energiforbrug og iltbehov ved kardiell muskelrelaksation. Amlodipin kan dilatere koronare kar (arterier og arterioler). Det forbedrer iltforsyningen til myokardiet både i intakte og i iskæmiske områder.

Dosering af amlodipin en gang dagligt reducerer blodtrykket hos hypertensive patienter, både i liggende og stående stilling over hele 24-timers intervallet. På grund af den langsomt indsættende virkning forekommer der ingen akut hypotension

Den calciumkanal-blokerende aktivitet fremkalder for eksempel direkte arteriel dilatation ledsaget af natrium- og vand-retention. Kompensatorisk aktivering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) er forventeligt, og derfor kan modregulatoriske mekanismer aktiveret af ACE-hæmmere bidrage til retablering af fysiologiske responser på øget indtagelse af salt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lisinopril

Efter oral administration forekommer der maksimale plasmakoncentrationer efter cirka 6 timer. Dets biotilgængelighed er 29 %. Lisinopril bindes ikke til andre plasmaproteiner end ACE. Det metaboliseres ikke i organismen og det udskilles uændret i urinen. Den effektive halveringstid for lisinopril er 12,6 timer. Den vigtigste elimination af ikke proteinbunden fraktion er ledsaget af eliminationen af ACE-bundet lisinopril i en langsommere hastighed, og dette kan medføre forlænget antihypertensiv aktion.

Eliminationen af lisinopril er forlænget ved nedsat nyrefunktion, og derfor kan en dosisreduktion være nødvendig (se punkt 4.2).

Lisinopril kan fjernes fra plasma ved dialyse.

Amlodipin

Amlodipin absorberes langsomt og næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration. Dets absorption påvirkes ikke ved indtagelse af føde. Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) sker 6 til 10 timer efter dosering. Biotilgængeligheden for amlodipin er 64 til 80 %. Dets distributionsvolumen er cirka 20 l/kg. I det systemiske kredsløb er 95 til 98 % af amlodipinet bundet til plasmaprotein. Amlodipin metaboliseres i vidt omfang i leveren til inaktive metabolitter med 10 % af den uændrede modersubstans, og 60 % af metabolitterne udskilles via urinen. Udskillelse fra plasma er bifasisk med en endelig udskillelses-halveringstid på cirka 30-50 timer. Stationære plasmaniveauer nås efter 7 til 8 dages konsekutiv daglig dosering. Amlodipin omdannes til inaktive metabolitter i leveren primært med 10 % af den uændrede modersubstans udskilt i urinen. Amlodipin kan ikke fjernes fra plasma ved dialyse.

Tid til maksimale plasmakoncentrationer (t_{max}) af amlodipin er tilsvarende hos ældre og yngre forsøgspersoner. Amlodipin-clearance har tendens til at være lavere med påfølgende forhøjelse i AUC og udskillelseshalveringstid hos ældre. Amlodipine anvendt ved lignende doser hos ældre eller yngre patienter tåles lige godt, og derfor anbefales normal dosis til ældre personer.

Halveringstiden for amlodipin er forlænget hos patienter leverinsufficiens.

Hos patienter med nyreinsufficiens er ændringer i amlodipin-plasmakoncentrationer ikke korreleret til graden af nyreinsufficiensen.

Fastdosis-kombination

Der er ikke beskrevet nogen farmakokinetiske interaktioner mellem de aktive stoffer i Lisonorm. Farmakokinetiske parametre (AUC, C_{max} , t_{max} , halveringstid) adskilte sig ikke fra dem, der observeredes efter administration af de enkelte bestanddele separat.

Absorptionen af Lisonorm i mavetarmkanalen påvirkes ikke af føde.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lisinopril

Prækliniske data viser ingen speciel fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Fertiliteten blev ikke påvirket hos hun- og hanrotter ved doser på op til 300 mg/kg (33 gange den maksimalt anbefalede daglige humane dosis ved sammenligning baseret på kropsoverfladeareal). Der sås ingen teratogene virkninger af lisinopril i mus, rotter og kaniner, der fik doser, der var henholdsvis 55 gange, 33 gange og 0,15 gange den maksimalt anbefalede daglige humane dosis.

Amlodipin

Prækliniske data viser ingen speciel fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Teratogene eller andre embryo-/fötotoksiske virkninger blev ikke fundet hos rotter og kaniner, der fik op til 10 mg/kg amlodipin (henholdsvis 8 gange og 23 gange den maksimalt anbefalede daglige humane dosis på 10 mg på en mg/m² basis) i drægtighedsperioden. Amlodipin ved dette dosisniveau forlængede både drægtighedsperioden og selve fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglycolat (Type A)
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Skal opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte produktet mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse

30 tabletter i hvide, uigennemsigtige PVC/PE/PVDC-aluminiumblisterpakninger.

6.6 Særlige regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL STÅ PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Foldet æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lisonorm (se bilag I) 10/5 mg tabletter
[Se Bilag I – Skal udfærdiges nationalt]
lisinopril/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg lisinopril (som dihydrat) og 5 mg amlodipin (som besilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløb:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Skal opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte produktet mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

[Se Bilag I – Skal udfærdiges nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lisonorm 10/5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lisonorm (se bilag I) 10/5 mg tabletter
[Se Bilag I – Skal udfærdiges nationalt]
lisinopril/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

[Udløb:]

4. BATCHNUMMER

[Batch]

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL INFORMATION TIL BRUGEREN

Lisonorm og tilknyttede navne (se bilag I) 10 mg/5 mg tabletter
[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]
Lisinopril/Amlodipin

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller farmaceuten på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne medicin til dig personligt. Lad derfor være med at give Lisonorm til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, der ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Lisinorms virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lisonorm.
3. Sådan skal du tage Lisonorm
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Lisonorm
6. Yderligere oplysninger

1. LISINORMS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Lisonorm-tabletter består af to aktive stoffer, nemlig amlodipin og lisinopril. Amlodipin tilhører en medicingruppe kaldet calciumkanalblokkere, og lisinopril tilhører en medicingruppe kaldet angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere). Lisonorm bruges til behandling af forhøjet blodtryk (hypertension). Det er ikke sikkert, du har symptomer på dit forhøjede blodtryk, men det kan øge risikoen for visse komplikationer (såsom hjerneblødning eller hjerteanfald), hvis du ikke tager din blodtryksmedicin regelmæssigt.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE LISINORM

Tag ikke Lisonorm

Du må ikke tage denne medicin:

- Hvis du er allergisk (overfølsom) over for de aktive stoffer eller andre indholdsstoffer i Lisonorm.
- Hvis du er allergisk over for andre ACE-hæmmere (såsom enalapril, captopril og ramipril) eller andre calciumkanalblokkere (såsom nifedipin, felodipin eller nimodipin)
- Hvis du har haft et angioødem (symptomer såsom kløe, nældefeber, hvæsende åndedræt og hævelse af hænder, hals, mund eller øjenlåg), uanset om det var relateret til behandlingen med en ACE-hæmmer eller ikke
- Hvis dit blodtryk er for lavt (alvorlig hypotension)
- Hvis du har en forsnævring på aorta (aortastenose), på en hjerteklap (mitralstenose), en forøgelse af hjertemusklens tykkelse (hypertrofisk kardiomyopati) eller kardiogent chok (utilstrækkelig blodforsyning til dine væv)
- Hvis du har ustabiliseret angina (bortset fra Prinzmetals angina)
- Hvis du har haft et hjerteanfald (myokardieinfarkt) inden for de seneste 28 dage
- Hvis du er eller tror, du kan være gravid
- Hvis du ammer.

Vær ekstra forsigtig med at tage Lisonorm

Du skal tale med din læge, før du tager denne medicin, hvis du:

- Har hjerteproblemer
- Har nyreproblemer
- Har leverproblemer
- Er i dialyse
- Skal have en behandling kaldet LDL-aferease for at få fjernet kolesterol
- Er over 65 år gammel
- Er på saltbesparende diæt og du bruger kaliumholdige salterstatninger eller -tilskud
- Har diarré eller opkastninger
- Får en desensibiliseringsbehandling for at reducere allergi over for bi- eller hvepsestik
- Tager noget af nedenstående medicin

Brug af anden medicin

Fortæl altid lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, der ikke er købt på recept.

Kaliumbesparende diuretika (såsom spironolacton, amilorid, triamteren, der bruges til at reducere væskeophobning) kan også tages sammen med Lisonorm under tæt overvågning af en læge.

Det er nødvendigt at være særlig forsigtig, når Lisonorm tages sammen med følgende præparater:

- vanddrivende medicin (diuretika)
- anden medicin, der bruges til sænkning af blodtrykket (antihypertensiva)
- en særlig slags medicin, der bruges til behandling af leddegigt (arthritis), muskelsmerter, hovedpine, betændelsestilstande og feber (kaldet non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) såsom acetylsalicylsyre)
- lithium, antipsykotika, bruges til behandling af psykiske lidelser
- insulin og orale antidiabetika
- stimulanser af det autonome nervesystem (sympatomimetika), såsom efedrin, fenylefrin
- medicintyperne xylometazolin og salbutamol, bruges til at behandle blodansamlinger, hoste og astma
- medicin, der bruges til at forebygge afstødning af transplantater (immunsuppressiva)
- allupurinol, bruges til behandling af gigt
- narkotika, morfin og lignende former for medicin til behandling af svære smerter
- medicin mod kræft
- medicin til behandling af for meget mavesyre (antacida)
- bedøvende midler (anæstetika), bruges ved operationer eller visse tandlægebehandlinger. Fortæl din læge eller tandlæge, at du tager Lisonorm, før du får en lokalbedøvelse eller fuldbedøvelse, da der er risiko for kortvarigt fald af blodtrykket.
- medicin til behandling af epilepsi (antikonvulsiva såsom carbamazepin, fenobarbital og fenytoin)
- medicin til behandling af bakterielle infektioner (rifampicin), HIV-infektioner (ritonavir) eller svampeinfektioner (ketoconazol)
- helsekostpræparater med prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)

Lisonorms interaktioner med mad og drikkevarer

Lisonorm kan indtages med eller uden mad, men du bør undgå alkohol under behandlingen.

Graviditet og amning

Lisonorm **må ikke** tages under graviditet og amning.

Spørg din læge eller dit apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lisonorm kan påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner sikkert.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE LISINORM

Tag altid Lisonorm nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Hvis du mener, at virkningerne af Lisonorm er for kraftige eller for svage, bør du tale med lægen eller apoteket om det.

Hvis du har taget for meget Lisonorm

Kontakt omgående din læge eller skadestuen på det nærmeste hospital.

Overdosering vil sandsynligvis medføre meget lavt blodtryk, der skal overvåges nøje, og hvis der opstår karakteristiske symptomer som svimmelhed og hovedpine, bør du lægge dig ned med ansigtet opad. Lægen vil sørge for yderligere foranstaltninger.

Hvis du glemmer at tage Lisonorm

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Det kan medføre overdosis. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

4. BIVIRKNINGER

Lisonorm kan, som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af bivirkningerne defineres som:

- Meget almindelig: Påvirker mere end 1 ud af 10 brugere
- Almindelig: Påvirker 1 til 10 ud af 100 brugere
- Ikke almindelig: Påvirker 1 til 10 ud af 1.000 brugere
- Sjældent: Påvirker 1 til 10 ud af 10.000 brugere
- Meget sjældent: Påvirker mindre end 1 ud af 10.000 brugere
- Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data.

Almindelige bivirkninger i et klinisk forsøg med Lisonorm var følgende: Hovedpine, hoste, svimmelhed, palpitationer (en hurtigere eller uregelmæssig puls) og kløe.

Allergiske (overfølsomheds-) reaktioner kan forekomme ved brug af Lisonorm. *Du skal omgående ophøre at tage Lisonorm og søge læge*, hvis du oplever nogle af følgende **symptomer på angioødem**:

- åndedrætsbesvær med eller uden hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg.
- hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg, der kan medføre synkebesvær.
- alvorlig hudkløe (med hævede områder).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret med de to aktive stoffer i tabletterne hver for sig (amlodipin og lisinopril), og som også kan forekomme med Lisonorm, er følgende:

Amlodipin

Almindelige bivirkninger

Hovedpine, ødem (for eksempel hævede ankler), træthedsfølelse, søvnighed, utilpashed, svimmelhed, mavesmerter, palpitationer (en hurtigere eller uregelmæssig puls), kvalme, rødmen.

Fortæl din læge, hvis disse virkninger giver dig problemer, eller hvis de varer i mere end en uge.

Usædvanlige bivirkninger

Hududslæt, hudkløe, fordøjelsesbesvær, kortåndethed, muskelkramper, ændrede afføringsvaner, muskel- eller ledsmerter, rygsmerter, brystsmerte, humørforandringer, tremor (rystelser), synsforstyrrelser, øresusen (tinnitus), hypotension (lavt blodtryk), vejrtrækningsbesvær, smagsforvrængning, rindende næse, øget vandladningstrang, mundtørhed, tørst, tab af smertefornemmelse, øget svedsekretion, besvimelse, svaghed, brystforstørrelse hos mænd, impotens, vægtforøgelse, vægttab.

Meget sjældne bivirkninger

Allergiske reaktioner, abnorm leverfunktionstest, leverbetændelse (hepatitis), gulfarvning af huden (gulst), forhøjet blodglukose, hjerteanfald (myokardieinfarkt), uregelmæssig hjerterefrekvens (arytmi), hoste, alvorlige hudreaktioner, hævelse eller ømhed i tandkødet, røde mærker på huden.

Lisinopril

Almindelige bivirkninger

Hovedpine, svimmelhed eller svimmelhed, isæt, når du rejser dig hurtigt op til stående stilling, diarré, hoste, opkastning, nedsat urinvolumen.

Usædvanlige bivirkninger

Humørforandringer, angioødem (overfølsomhedsreaktion med pludselig hævelse af læber, ansigt og hals og sommetider fødder og hænder. Højere andel af angioødem ses hos farvede patienter end hos ikke-farvede patienter), ændring af farve (lys blå efterfulgt af rødmen) og/eller følelsesløshed eller prikken i fingre eller tæer (Raynaudfænomen), smagsforandring, træthed, følelse af søvnighed eller vanskelighed ved at falde i søvn, mærkelige drømme, hurtig puls, rindende næse, kvalme, mavepine eller fordøjelsesbesvær, hududslæt, kløe, impotens, træthed, muskelsvækkelse).

Sjældne bivirkninger

Sindsforvirring (konfusion), akutte nyreproblemer, mundtørhed, hårtab, psoriasis, brystforstørrelse hos mænd.

Forværrede blodværdier: Nedsat antal røde blodlegemer, blodplader (trombocytopeni), hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni, agranulocytose). Dette kan medføre forlænget blødning, træthed, svaghed, lymfeknudesygdom, autoimmunsygdom (hvor kroppen angriber sig selv). Infektioner er mere sandsynlige.

Meget sjældne bivirkninger

Nedsat blodglukose (hypoglykæmi), bihulesmerter, hvæsende åndedræt, lungebetændelse, gul hud og/eller øjne (gulst), betændelse i lever eller bugspytkirtel, alvorlige hudlidelser (symptomer på dette omfatter rødmen, blærer og afskalning), svedafsondring.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, der ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU LISONORM

Skal opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte produktet mod lys og fugt.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Lisonorm-tabletter efter den udløbsdato, der står på blisterpakningerne og på æsken efter "Exp" Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Du må ikke smide medicin i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Lisonorm indeholder

- De aktive stoffer er lisinopril og amlodipin. Hver tablet indeholder 10 mg lisinopril (som dihydrat) og 5 mg amlodipin (som besilat).
- De øvrige indholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivesesglycolat (type A) og magnesiumstearat.

Lisonorms udseende og pakningstørrelse

Tabletterne er hvide eller næsten hvide, runde, flade med affaset kant og delekærv på den ene side med indgraveringen “A+L” på den anden side. Diameter: cirka 8 mm

Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

Pakningen indeholder 30 tabletter i hvide, uigennemsigtige PVC/PE/PVDC-aluminiumblisterpakninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se Bilag I – Skal udfærdiges nationalt]

Dette lægemiddelprodukt er godkendt i medlemslandene af EØF under følgende navne:

{Navnet på medlemsstaten} {Navnet på lægemidlet}

[Se Bilag I – Skal udfærdiges nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den (MM/ÅÅÅÅ)

[Udfyldes nationalt]