

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART DER ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS, DER ANTRAGSTELLER, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Bulgarien	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn		Dironorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Tschechien		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Estland		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn	Dironorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Ungarn	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn.		Lisonorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Lettland		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn	Dironorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Litauen		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn	Dironorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Polen		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn	Dironorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral
Rumänien		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest,	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral

¹ Genehmigung für den Namen steht noch aus

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
		Gyömrői út 19-21. Ungarn				
Slowakei		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungarn	Dironorm	10 mg/5 mg	Tabletten	Oral

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LISONORM UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Lisonorm ist eine neue Fixkombination mit 10 mg Lisinopril (ein ACE-Hemmer) und 5 mg Amlodipin (ein Calciumantagonist), die für Patienten angezeigt ist, deren Blutdruck durch die gleichzeitige Gabe von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis gut eingestellt ist. Der Antragsteller, Gideon Richter, beantragte eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in mehreren Mitgliedstaaten (CZ, EE, LT, LV, PL, RO und SK) gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, in dem Ungarn der Referenzmitgliedstaat war. Es wurde ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 eingeleitet, weil die Tschechische Republik und Lettland Bedenken wegen des möglichen ernstzunehmenden Risikos für die öffentliche Gesundheit in Anbetracht des unzureichenden Nachweises der Bioäquivalenz äußerten, da der Antragsteller in der ursprünglich eingereichten Bioäquivalenzstudie nicht die Originalpräparate (Aulin Gel), sondern Generika, die jeweils nur eine Komponente enthielten, als Referenzarzneimittel verwendete.

Gemäß den Zulassungsanforderungen (CHMP/EWP/191583/2005) sollten für neue Fixkombinationen, für die eine Substitutionsindikation beantragt wird, ein formaler Nachweis der Bioäquivalenz, Belege über eine breite therapeutische Erfahrung und ein adäquat festgestelltes Nutzen-Risiko-Verhältnis erbracht werden. Für Lisonorm (neue Kombination mit Lisinopril 10 mg/Amlodipin 5 mg) war kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ermittelt worden, da die erste eingereichte Bioäquivalenzstudie nicht mit der richtigen Kontrolle durchgeführt wurde und weil vorläufige Ergebnisse einer neuen Bioäquivalenzstudie (Nr. 67289) keine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlaubten.

Deshalb räumte der Antragsteller die Einschränkungen aufgrund der Arzneimittelauswahl in der ersten ausschlaggebenden Bioäquivalenzstudie ein und führte eine Studie (Nr. 67289) durch, um die Bioäquivalenz von LISONORM FORTE (Fixkombination mit Amlodipin 10 mg und Lisinopril 20 mg), der gleichzeitigen Verabreichung von NORVASC 10 mg (enthält 10 mg Amlodipin) und PRINIVIL 20 mg (enthält 20 mg Lisinopril) sowie LISONORM (Fixkombination mit Amlodipin 5 mg und Lisinopril 10 mg) unter Nüchternbedingungen zu untersuchen.

Die pharmakokinetischen Parameter für Amlodipin und Lisinopril wurden mit der Software Bioequiv 3.5 unter Verwendung eines modellunabhängigen Ansatzes berechnet. Der Antragsteller legte diese pharmakokinetischen Ergebnisse für Amlodipin und Lisinopril zusammen mit semilogarithmischen mittleren Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven vor. Auch die geometrischen mittleren Verhältnisse, 90 %-Konfidenzintervalle und entsprechenden intraindividuellen VKs für C_{max} , AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$ für Amlodipin und Lisinopril wurden vorgelegt.

Der CHMP war insgesamt der Ansicht, dass der Antragsteller mit der Einreichung der Ergebnisse der zusätzlichen Studie BES Nr. 67289 ausreichend geantwortet und den formalen Nachweis der Bioäquivalenz erbracht hatte. Das Gesamtdesign der Studie war im Prüfplan hinreichend festgelegt und wurde als annehmbar betrachtet. Die Probanden wurden durch geeignete Einschlusskriterien ausgewählt, und die Behandlung war standardisiert, sodass Faktoren, die die pharmakokinetischen Wechselwirkungen beeinflussen, ausgeschlossen wurden. Das Probenahmeintervall und die Auswaschphase wurden als lang genug erachtet, und die statistische Auswertung war ebenfalls korrekt. Die LC-MS/MS-Methoden waren für die Analyse beider Wirkstoffe validiert, und die Stabilität der Proben war über den Zeitraum der Probenlagerung dokumentiert.

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten konnte die Bioäquivalenz sowohl für Amlodipin 10 mg als auch für Lisinopril 20 mg nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von LISONORM FORTE, gleichzeitiger Verabreichung von NORVASC 10 mg und PRINIVIL 20 mg bzw. Verabreichung von LISONORM (Fixkombination mit Amlodipin 5 mg und Lisinopril 10 mg) festgestellt werden. Die

berechneten 90 %-Konfidenzintervalle für AUC(0-t), AUC(0-inf) und Cmax lagen bei beiden Komponenten (Lisinopril und Amlodipin) innerhalb des Bereichs von 0,8-1,25.

Was die Sicherheit betraf, so stiegen 3 Probanden aus der Studie aus. Insgesamt 96 unerwünschte Ereignisse wurden nach der Verabreichung von 35 der 48 Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, berichtet. Wie bei dieser Art von Arzneimittel zu erwarten, waren Kopfschmerzen das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis. Außerdem wurde eine hohe Inzidenz von QT-Verlängerungen beobachtet, und zwar bei 16,7 % der Probanden (n=8). Die QT-Verlängerungen traten bei den 3 verschiedenen Behandlungsoptionen ähnlich häufig auf, und es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den QTc-Werten vor und nach der Arzneimittelgabe. Insgesamt bestanden keine Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Verabreichung von Amlodipin und Lisinopril zwischen den drei Prüfbehandlungen, und die Ergebnisse der Studie warfen keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken auf.

BEGRÜNDUNG

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Antragsteller hat eine Bioäquivalenzstudie (Nr. 67289) eingereicht, die zeigt, dass das Prüf Arzneimittel in der Fixkombination vergleichbare pharmakokinetische Profile für Amlodipin und Lisinopril herbeiführt wie die Referenzarzneimittel (Einzelarzneimittel).
- Die Bioäquivalenz mit den Einzelarzneimitteln wurde hinreichend nachgewiesen.
- Das Sicherheitsprofil des Prüf Arzneimittels zeigt keine Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Verabreichung von Amlodipin und Lisinopril verglichen mit den beiden Referenzarzneimitteln –

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Lisonorm und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III dargelegt ist, empfohlen.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisonorm und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10/5 mg Tabletten
[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer oder weißlicher, runder, flacher Tablette mit abgeschrägtem Rand und einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Gravur „A+L“ auf der Rückseite. Durchmesser: ca. 8 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Lisonorm ist als Substitutionstherapie für Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Tablette. Die Höchstdosis beträgt eine Tablette pro Tag. Da die Absorption nicht durch Nahrung beeinflusst wird, kann Lisonorm unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, sollten die Patienten mit den Einzelbestandteilen Lisinopril und Amlodipin individuell titriert werden. Lisonorm ist nur für Patienten bestimmt, bei denen die optimale Erhaltungsdosis von Lisinopril und Amlodipin auf 10 mg bzw. 5 mg titriert wurde. Die Nierenfunktion und die Kalium- und Natriumkonzentrationen im Serum sind während der Behandlung mit Lisonorm zu überwachen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist Lisonorm abzusetzen und nach entsprechender Anpassung durch die Einzelbestandteile zu ersetzen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Eliminationszeit von Amlodipin verlängert sein. Da für diese Fälle keine präzisen Dosisempfehlungen festgelegt wurden, ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels bei Patienten mit Leberinsuffizienz Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Lisonorm wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

In klinischen Studien fanden sich keine altersbedingten Änderungen des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils von Amlodipin oder Lisinopril. Um die optimale Erhaltungsdosis für ältere Patienten zu finden, sollten sie mit der freien Kombination von Lisinopril und Amlodipin individuell titriert werden. Lisonorm ist nur für Patienten bestimmt, bei denen die optimale Erhaltungsdosis von Lisinopril und Amlodipin auf 10 mg bzw. 5 mg titriert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer.
- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate.
- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Hypotonie.
- Angiödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern.
- Erbliches oder idiopathisches Angiödem (siehe Abschnitt 4.4).
- Hämodynamisch signifikante Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie), Mitralstenose oder kardiogener Schock.
- Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt (in den ersten 28 Tagen).
- Instabile Angina pectoris (Prinzmetal-Angina ausgenommen).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit Volumen- und/oder Natriumdepletion aufgrund einer Diuretikabehandlung, Flüssigkeitsverlust anderen Ursprungs, wie z.B. starke Diaphoresis, länger anhaltendes Erbrechen und/oder länger anhaltender Durchfall kann es zu einem erheblichen Absinken des Blutdrucks und somit zu symptomatischer Hypotonie kommen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten von Hypotonie ist der Patient auf dem Rücken zu lagern und bei Bedarf mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution (intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung) zu behandeln. Eine Natrium- und/oder Volumendepletion ist vorzugsweise vor Beginn der Behandlung mit Lisonorm zu beheben. Das Ausmaß der antihypertensiven Wirkung ist nach Verabreichung der Anfangsdosis genau zu überwachen.

Aorten- und Mitralstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte auch Lisonorm bei Patienten mit Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels und Mitralklappenstenose mit Vorsicht verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Gefäßerkrankung kam es insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern und einem Diuretikum zu Anstiegen der Blutharnstoff- und Serumcreatininwerte, die in der Regel aber nur geringfügig und vorübergehend waren. Dieser Anstieg ist bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz wahrscheinlicher.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie einer einzelnen Niere, die mit ACE-Hemmern behandelt worden waren, wurden Anstiege der Blutharnstoff- und Serumcreatininwerte beobachtet, die in der Regel nach Absetzen der Therapie aber reversibel waren. Besonders hoch ist die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Um die optimale Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, sollten die Patienten mit den Einzelbestandteilen Lisinopril und Amlodipin individuell titriert werden und die Nierenfunktion sollte dabei genau überwacht werden. Lisonorm ist nur für Patienten bestimmt, bei denen die optimale Erhaltungsdosis von Lisinopril und Amlodipin auf 10 mg bzw. 5 mg titriert wurde.

Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist Lisonorm abzusetzen und nach entsprechender Anpassung durch die Einzelbestandteile zu ersetzen. Es kann auch eine Dosisreduzierung und/oder Absetzen des Diuretikums erforderlich sein.

Angiödem

Angiödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde bei Patienten berichtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Lisinopril, behandelt worden waren. In diesen Fällen ist Lisonorm sofort abzusetzen und der Patient engmaschig medizinisch zu überwachen, bis alle Symptome vollständig und anhaltend verschwunden sind.

Wenn die Schwellung auf Gesicht, Lippen und Extremitäten beschränkt ist, geht sie in der Regel spontan zurück. Trotzdem können aber Antihistamine nützlich sein, um die Symptome zu lindern.

Ein Angiödem zusammen mit einem laryngealen Ödem kann tödlich verlaufen. Wenn die ödematöse Schwellung Zunge, Glottis oder Larynx betrifft oder zu einer Atemwegsobstruktion führen kann, ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Zu angemessenen Maßnahmen zählen subkutane Verabreichung von 0,3-0,5 mg Adrenalin/Epinephrin oder langsame intravenöse Verabreichung von 0,1 mg Adrenalin, gefolgt von Glucocorticoiden und Antihistaminen und gleichzeitige Überwachung der Vitalfunktionen.

Die Angiödem-Rate durch ACE-Hemmer ist bei dunkelhäutigen Patienten höher als bei nicht-dunkelhäutigen.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmern ein Darmödem berichtet. Diese Patienten wurden mit Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Durchfall) vorstellig; in einigen Fällen trat zuvor kein Angiödem im Gesicht auf und die C-1-Esterasespiegel waren normal. Das Angiödem wurde durch CT-Untersuchung, Ultraschall oder bei einer Operation diagnostiziert und die Symptome gingen nach Absetzen des ACE-Hemmers zurück. Die Differentialdiagnose von Patienten unter ACE-Hemmern, die mit Bauchschmerzen vorstellig werden, sollte auch intestinales Angiödem umfassen.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Bei Patienten unter Dialyse mit Polyacrylnitril (z.B. AN 69) Membran und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde anaphylaktischer Schock berichtet. Aus diesem Grund ist diese Kombination zu vermeiden. Für diese Patienten wird empfohlen eine andere Art von Dialysemembran oder eine andere Klasse von Antihypertensiva zu verwenden.

Anaphylaktoide Reaktionen während Apherese zur Elimination von LDL (Lipoproteinen niedriger Dichte)

In seltenen Fällen traten bei Patienten, die während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, wenn die Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Apherese vorübergehend unterbrochen wurde.

Desensibilisierung gegen Bienen/Wespengift

Gelegentlich traten bei Patienten, die während einer Desensibilisierung mit *Hymenoptera* (z.B. Wespen-, Bienen-) Gift ACE-Hemmer erhielten, anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese lebensbedrohlichen Reaktionen können durch vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vermieden werden.

Hepatotoxizität

In sehr seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu fulminanter Nekrose fortschreitet und (manchmal) tödlich verläuft. Der Mechanismus dieses Syndroms ist noch ungeklärt. Patienten, die Lisonorm Tabletten erhalten und bei denen es daraufhin zu Ikterus oder ausgeprägten Anstiegen der Leberenzymwerte kommt, sollten Lisonorm absetzen und entsprechend medizinisch kontrolliert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert. Da es keine Dosisempfehlungen gibt, ist dieses Arzneimittel daher mit Vorsicht zu verabreichen, wobei

die zu erwartenden Vorteile sorgfältig gegen die möglichen Risiken der Behandlung abgewogen werden sollten.

Hämatologische Toxizität

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten unter ACE-Hemmern Neutropenie, Agranulocytose, Thrombocytopenie und Anämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne andere Komplikationsfaktoren tritt Neutropenie nur selten auf. Neutropenie und Agranulocytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Lisonorm ist bei Patienten mit Kollagengefäßerkrankung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser Komplikationsfaktoren mit äußerster Vorsicht zu verabreichen, insbesondere wenn diese Patienten an eingeschränkter Nierenfunktion leiden. Bei einigen dieser Patienten kam es zum Auftreten schwerer Infektionen, die in wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Lisonorm solchen Patienten verabreicht wird, ist eine regelmäßige Überwachung der Leukozytenzahl zu empfehlen und die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie jedes Anzeichen einer Infektion melden sollen.

Husten

Husten wurde im Zusammenhang mit ACE-Hemmern häufig berichtet. Charakteristisch ist der Husten nicht produktiv, nicht anhaltend und verschwindet nach Absetzen der Therapie wieder. Durch ACE-Hemmer ausgelöster Husten ist bei der Differentialdiagnose von Husten in Erwägung zu ziehen.

Operation/Allgemeinnarkose

Bei Patienten, die sich einer großen Operation unterziehen müssen oder eine Narkose mit Mitteln erhalten, die Hypotonie auslösen, kann Lisinopril als sekundäre Folge einer kompensatorischen Reninfreisetzung die Bildung von Angiotensin II unterdrücken. Bei Auftreten von Hypotonie als wahrscheinliche Folge dieses Mechanismus kann diese durch Volumenexpansion behoben werden.

Ältere Patienten

Wenn Patienten im fortgeschrittenen Alter an eingeschränkter Nierenfunktion leiden, ist die Dosis von Lisonorm wie bei Patienten mit Niereninsuffizienz anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten wurden unter Behandlung mit ACE-Hemmern Anstiege der Serumkaliumwerte beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entstehung von Hyperkaliämie sind Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, akuter Herzdekompensation, Dehydratation, metabolischer Acidose oder Begleittherapie mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzsubstituten oder anderen Arzneimitteln, die zu Anstiegen der Serumkaliumwerte führen (z.B. Heparin). Wenn die gleichzeitige Verabreichung der oben erwähnten Substanzen notwendig ist, wird eine regelmäßige Überwachung der Serumkaliumwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Lisinopril

Substanzen mit Einfluss auf die Kaliumwerte: Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Amilorid und Triamteren), Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzsubstitute und andere Substanzen, die zu einem Anstieg der Kaliumwerte führen können (z.B. Heparin), können in Kombination mit ACE-Hemmern zu Hyperkaliämie führen. Besonders hoch ist dieses Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und vorbestehenden Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn ein Arzneimittel, das die Kaliumwerte beeinflusst, in Kombination mit Lisinopril verabreicht werden muss, wird empfohlen, die Serumkaliumwerte zu überwachen. Deshalb ist eine gleichzeitige Verabreichung sorgfältig abzuwägen und sollte nur unter **erhöhter Vorsicht und mit regelmäßiger Überwachung** der Serumkaliumwerte und der Nierenfunktion erfolgen.

Diuretika: Wenn einem Patienten, der mit Lisonorm behandelt wird, zusätzlich ein Diuretikum verordnet wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv (siehe Abschnitt 4.4). Lisinopril verringert die kaliuretische Wirkung von Diuretika.

Andere Antihypertensiva: Die gleichzeitige Verabreichung dieser Mittel kann die hypotensiven Wirkungen von Lisinorm erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Glyceryltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck noch weiter senken.

Tricyclische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika: Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Senkung des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol verstärkt die hypotensive Wirkung.

Allopurinol, Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressiva (systemische Corticosteroide) können bei gleichzeitiger Verabreichung mit ACE-Hemmern das Leukopenie-Risiko erhöhen.

Antazida verringern die Bioverfügbarkeit gleichzeitig verabreichter ACE-Hemmer.

Sympathomimetika können die antihypertensiven Wirkungen von ACE-Hemmern verringern; die Patienten sind sorgfältig zu überwachen, um sicherzustellen, dass die gewünschte Wirkung erhalten wird.

Antidiabetika: Epidemiologische Studien haben darauf hingewiesen, dass die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und antidiabetischen Arzneimitteln (Insuline, orale hypoglykämische Mittel) zu einer Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung und somit zu einem Hypoglykämie-Risiko führen kann. Dieses Phänomen schien in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung und bei Patienten mit Niereninsuffizienz wahrscheinlicher zu sein.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): Die chronische Verabreichung von NSAR, einschließlich hochdosierter Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag, kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers verringern.

NSAR und ACE-Hemmer haben eine additive Wirkung auf den Anstieg der Serumkaliumwerte und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie z.B. ältere oder dehydrierte Patienten.

Lithium: Die Eliminierung von Lithium kann bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern verringert sein. Die Serumlithiumwerte sind daher zu überwachen.

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

CYP3A4-Hemmer: Eine Studie an älteren Patienten hat gezeigt, dass Diltiazem wahrscheinlich über CYP3A4 den Stoffwechsel von Amlodipin unterdrückt (Anstiege der Plasmakonzentrationen um ca. 50% und Verstärkung der Wirkung von Amlodipin). Die Möglichkeit, dass stärkere CYP3A4-Hemmer (d.h. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmakonzentration von Amlodipin stärker als Diltiazem erhöhen können, kann nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Behandlung ist Vorsicht geboten.

CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Verabreichung von Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon), Rifampicin, pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Eine klinische Überwachung ist angezeigt und eine Dosisanpassung von Amlodipin kann bei der Behandlung mit dem induzierenden Mittel und nach dessen Absetzen notwendig sein. Bei gleichzeitiger Behandlung ist Vorsicht geboten.

Sonstige: Als Monotherapie wurde Amlodipin unbedenklich mit Thiazid-Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, Nitraten mit Langzeitwirkung, sublingualem Nitroglycerin, Digoxin, Warfarin, Atorvastatin, Sildenafil, Antazida (Aluminiumhydroxidgel, Magnesiumhydroxid, Simeticon), Cimetidin, nichtsteroidalen Antirheumatika, Antibiotika und oralen Hypoglykämika verabreicht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Verwendung von ACE-Hemmern im ersten Trimester der Schwangerschaft ist nicht empfehlenswert und diese Mittel sind auch im zweiten und dritten Trimester kontraindiziert.

Die epidemiologischen Hinweise in Bezug auf das Teratogenitätsrisiko nach Behandlung mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimester sind nicht schlüssig; eine kleine Zunahme des Risikos kann aber nicht ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, dass die Behandlung mit ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester beim Menschen Fötotoxizität (verringerte Nierenfunktion, Oligohydramnios, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann.

Obwohl sich einige Dihydropyridin-Verbindungen in Tierversuchen als teratogen erwiesen haben, liefern die Daten von Ratten und Kaninchen mit Amlodipin keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen mit Amlodipin während einer Schwangerschaft vor. Deshalb ist Amlodipin in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lisonorm bei schwangeren Frauen aus adäquat kontrollierten klinischen Studien vor. Deshalb ist Lisonorm in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit Lisonorm sofort zu unterbrechen. Patienten, die eine Schwangerschaft planen, sollten von Lisonorm auf alternative antihypertensive Behandlungen mit einem etablierten Sicherheitsprofil zur Verwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden.

Stillzeit

Lisonorm wird für stillende Mütter nicht empfohlen, weil es in die Muttermilch übergehen kann (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lisonorm kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung).

4.8 Nebenwirkungen

In einer kontrollierten klinischen Studie (n=195) war die Inzidenz der unerwünschten Reaktionen bei Probanden, die beide Wirkstoffe gleichzeitig erhielten, nicht höher als bei Patienten unter Monotherapie. Die unerwünschten Reaktionen entsprachen denen, die bereits mit Amlodipin und/oder Lisinopril berichtet wurden. Unerwünschte Reaktionen waren in der Regel leicht, vorübergehend und machten nur selten den Abbruch der Behandlung mit Lisonorm notwendig. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen unter der Kombination waren Kopfschmerzen (8%), Husten (5%) und Schwindel (3%).

In kontrollierten klinischen Studien wurden die folgenden unerwünschten Reaktionen bei $\geq 1\%$ der Patienten berichtet, die entweder die Kombination von Amlodipin plus Lisinopril oder eine Monotherapie mit Amlodipin oder Lisinopril erhielten (siehe Tabelle unten):

Systemorganklasse	Unerwünschte Reaktion	Lisonorm (n=64)	Amlodipin (n=64)	Lisinopril (n=68)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	3%	1.5%	4.4%
	Kopfschmerzen	8%	6%	8.8%
Herzerkrankungen	Herzklopfen	1.5%	4.6%	
Erkrankungen der Atemwege,	Husten	5%	3%	

des Brustraums und Mediastinums				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit		1.5%	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	1.5%		

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen (UAR) wurden während der Behandlung mit Lisinopril und Amlodipin unabhängig berichtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	UAR unter Lisinopril	UAR unter Amlodipin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Knochenmarkdepression, Agranulocytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombocytopenie, hämolytische Anämie, Anämie, Lymphadenopathien	Thrombocytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Autoimmunkrankheiten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hypoglykämie	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich Selten	Stimmungsveränderungen, Schlafstörungen Geistesstörungen	Schlaflosigkeit, Stimmungsveränderungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich Sehr selten	Schwindel, Kopfschmerzen Vertigo, Parästhesie, Geschmackstörungen	Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen Synkope, Tremor, Geschmacksveränderung, Hypoästhesie, Parästhesie Periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich		Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich		Tinnitus

Systemorganklasse	Häufigkeit	UAR unter Lisinopril	UAR unter Amlodipin
Herzerkrankungen	Häufig Gelegentlich Sehr selten	Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4), Tachykardie, Herzklopfen	Herzklopfen Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich Sehr selten	Orthostatische Hypotonie Zerebrovaskulärer Insult (siehe Abschnitt 4.4), Raynaud-Phänomen	Hitzewallungen Hypotonie Vasculitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Gelegentlich Sehr selten	Husten Rhinitis Bronchospasmus, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie, Sinusitis	 Dyspnoe, Rhinitis Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Diarrhoe, Erbrechen Bauchschmerzen, Übelkeit, Verdauungsstörungen Mundtrockenheit Pancreatitis, intestinales Angiödem	Bauchschmerzen, Übelkeit Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmbewegungen, Mundtrockenheit Pancreatitis, Gastritis, Zahnfleischhyperplasie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Leberinsuffizienz, Hepatitis, cholestatischer Ikterus (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatitis, Ikterus, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten Sehr selten	Überempfindlichkeit/Angiödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx (siehe Abschnitt 4.4), Ausschlag, Pruritus Psoriasis, Urticaria, Alopecie Toxische epidermale Necrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.	Alopecie, Ausschlag, Purpura, Hautverfärbungen, Diaphoresis, Pruritus Erythema multiforme, Angiödem, Urticaria

Systemorganklasse	Häufigkeit	UAR unter Lisinopril	UAR unter Amlodipin
		Pemphigus, Diaphoresse. Es wurde ein Symptom berichtet, dass ein oder mehr der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Vasculitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positiver ANA, erhöhter BSG-Wert, Eosinophilie und Leukocytose, Ausschlag, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen.	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich		Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Nierendysfunktion Akute Niereninsuffizienz, Urämie Oligurie/Anurie	 Miktionsstörungen, Nocturie, verstärkter Harndrang
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich Selten	Impotenz Gynäcomastie	Impotenz, Gynäcomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	 Müdigkeit, Asthenie	Ödem, Müdigkeit Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Untersuchungen	Gelegentlich Selten Sehr selten	Erhöhter Blutharnstoffwert, erhöhter Serumcreatininwert, Hyperkaliämie, erhöhte Leberenzymwerte Erhöhter Hämoglobinwert, verringerter Hämatokrit Erhöhter Serumbilirubinwert, Hyponatriämie	Gewichtszunahme, Gewichtsverlust Erhöhte Leberenzymwerte

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann zu exzessiver peripherer Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten führen. Eine symptomatische Behandlung wird empfohlen (Patient auf dem Rücken lagern, Überwachung – und wenn nötig Unterstützung – der Herzfunktion, des Blutdrucks und des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts). Bei schwerer Hypotonie sind die unteren Extremitäten hoch zu lagern und wenn die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit keine ausreichende Reaktion bewirkt, kann eine unterstützende Behandlung mit peripheren Vasopressoren notwendig sein, sofern diese nicht kontraindiziert sind. Wenn vorhanden kann auch eine Infusion von Angiotensin II in Erwägung gezogen werden. Die intravenöse Verabreichung von Calciumgluconat kann zur Umkehrung der Wirkungen der Calciumkanalblockade nützlich sein. Da Amlodipin nur langsam resorbiert wird, kann in manchen Fällen eine Magenspülung nützlich sein. Lisinopril kann durch Hämodialyse aus dem systemischen Kreislauf entfernt werden. Amlodipin ist jedoch stark an Proteine gebunden, so dass eine Dialyse nur mit geringer Wahrscheinlichkeit von Nutzen ist (siehe Abschnitt 4.4.).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09BB03

Lisonorm ist eine fixe Kombination der Wirkstoffe Lisinopril und Amlodipin.

Lisinopril

Lisinopril ist ein ACE-Hemmer, der zu einer Reduzierung von Angiotensin II im Plasma und somit auch der Aldosteronspiegel führt und die vasodilatorischen Bradykininwerte erhöht. Es verringert den peripheren Gefäßwiderstand und den systemischen Blutdruck. Diese Veränderungen könnten mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens bei unveränderter Herzfrequenz und mit einer Zunahme des renalen Blutflusses einher gehen. Bei hyperglykämischen Patienten trägt Lisinopril zur Wiederherstellung der beeinträchtigten Endothelfunktion bei.

Die antihypertensive Wirkung von Lisinopril setzt in der Regel 1 Stunde nach Verabreichung ein und erreicht nach 6 Stunden den Spitzenwert. Die Wirkungsdauer beträgt 24 Stunden – in Abhängigkeit von der Dosis. Die antihypertensive Wirkung von Lisinopril wird auch langfristig aufrechterhalten. Abrupter Abbruch der Behandlung mit Lisinopril ist nicht mit einem erheblichen Rebound-Effekt verbunden (Anstieg des Blutdrucks).

Obwohl die primäre Wirkung vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vermittelt wird, ist Lisinopril auch bei hypertensiven Patienten mit geringer Plasmareninaktivität wirksam. Neben der direkten blutdrucksenkenden Wirkung mildert Lisinopril Albuminurie durch Modifizierung der hämodynamischen Bedingungen und der Gewebestruktur in den Nierenglomeruli. In kontrollierten klinischen Studien an Diabetikern konnten keine Veränderungen des Blutzuckerspiegels und keine Erhöhung der Inzidenz von Hypoglykämie festgestellt werden.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. Es hemmt den Calciumeinstrom in die myokardialen und vaskulären glatten Muskelzellen durch Hemmung der langsamen Calciumionenkanäle der Zellmembranen. Amlodipin verringert den Tonus der glatten Muskulatur in den Arteriolen und somit auch den peripheren Gefäßwiderstand, wodurch der systemische Blutdruck sinkt. Amlodipin übt durch Dilatation der peripheren Arteriolen und durch Verringerung der Herznachlast eine antianginöse Wirkung aus, ohne Reflex-Tachykardie auszulösen, so dass Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf der Herzmuskeln abnehmen. Amlodipin kann die Koronargefäße (Arterien und Arteriolen) aufweiten; es verbessert die Sauerstoffzufuhr zum Myokard in intakten und ischämischen Regionen.

Eine einmal täglich verabreichte Dosis von Amlodipin verringert den Blutdruck von Hypertonikern im Liegen und im Stehen während des gesamten 24-Stunden-Intervalls. Aufgrund der langsam einsetzenden Wirkung kommt es nicht zu akuter Hypotonie.

Die calciumkanalhemmende Wirkung löst beispielsweise eine direkte Arteriendilatation mit Natrium- und Wasserretention aus. Es ist von einer kompensatorischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auszugehen und deshalb könnten gegenregulatorische Mechanismen, die von ACE-Hemmern aktiviert werden, zur Wiederherstellung der physiologischen Reaktionen auf eine erhöhte Salzaufnahme beitragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lisinopril

Nach oraler Verabreichung treten die Spitzenplasmakonzentrationen nach ca. 6 Stunden auf; die Bioverfügbarkeit beträgt 29%. Lisinopril bindet nicht anders als ACE an die Plasmaproteine; es wird im Körper nicht metabolisiert und wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit von Lisinopril beträgt 12,6 Stunden. Die Hauptelimination der nicht an Proteine gebundenen Fraktion wird von der Elimination von ACE-gebundenem Lisinopril mit langsamerer Geschwindigkeit begleitet, was zu einer verlängerten antihypertensiven Wirkung führen kann.

Die Elimination von Lisinopril ist bei Niereninsuffizienz verlängert, so dass eine Dosisreduzierung notwendig sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

Lisinopril kann durch Dialyse aus dem Plasma entfernt werden.

Amlodipin

Amlodipin wird nach oraler Verabreichung langsam und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Seine Resorption wird nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst. Die Spitzenplasmakonzentration ($C_{\max}$) tritt 6 bis 10 Stunden nach Verabreichung auf. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin beträgt 64 bis 80%; das Verteilungsvolumen beträgt ca. 20 l/kg. Im systemischen Kreislauf wird Amlodipin zu 95 bis 98% an Plasmaprotein gebunden. Amlodipin unterliegt einem umfassenden Metabolismus in der Leber zu seinen inaktiven Metaboliten, wobei 10% der unveränderten Mutterverbindung und 60% der Metaboliten mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 30-50 Stunden. Steady-state Plasmaspiegel werden nach 7 bis 8 Tagen konsekutiver täglicher Verabreichung erreicht. Amlodipin wird hauptsächlich in der Leber zu den inaktiven Metaboliten umgewandelt, wobei 10% der unveränderten Mutterverbindung mit dem Harn ausgeschieden werden. Amlodipin kann nicht durch Dialyse aus dem Plasma entfernt werden.

Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentrationen ($t_{\max}$) von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Die Clearance von Amlodipin ist bei älteren eher geringer und führt so zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Bei Verabreichung ähnlicher Dosen wird Amlodipin von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen, so dass auch für ältere Menschen die normale Dosis empfohlen wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion korrelieren Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Amlodipin nicht mit dem Grad der Niereninsuffizienz.

Fixe Kombination

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Lisonorm beschrieben. Die pharmakokinetischen Parameter (AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, Halbwertszeit) unterschieden sich nicht von denen, die nach separater Verabreichung der einzelnen Bestandteile beobachtet wurden.

Die gastrointestinale Absorption von Lisonorm wird nicht durch Nahrung beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lisinopril

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Fertilität wurde bei weiblichen und männlichen Ratten, die Dosen bis zu 300 mg/kg erhielten (das 33-fache der für den Menschen empfohlenen täglichen Höchstdosis bei Vergleich nach Körperoberfläche) nicht beeinträchtigt. Bei Mäusen, Ratten und Kaninchen, die das 55-fache, 33-fache bzw. 0,15-fache der für den Menschen empfohlenen täglichen Höchstdosis erhielten, wurden keine teratogenen Wirkungen von Lisinopril beobachtet.

Amlodipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Ratten und Kaninchen, die bis zu 10 mg/kg Amlodipin (das 8-fache bzw. 23-fache der für den Menschen empfohlenen täglichen Höchstdosis von 10 mg auf Basis mg/m^2) während der Gestation erhielten, fanden sich keine teratogenen oder andere embryo/fötotoxische Wirkungen. Bei dieser Dosis verlängerte Amlodipin die Dauer der Gestation und der Wehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulose, mikrokristallin
Natriumstärkeglycolat (Typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern
In der Originalverpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Tabletten in weißen, opaken PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterstreifen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}
{e-mail:}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisonorm (siehe Annex I) 10/5 mg Tabletten
[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]
Lisinopril/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Orale Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Charge

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Lisonorm 10/5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisonorm (siehe Annex I) 10/5 mg Tabletten
[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]
Lisinopril/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

[ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Charge

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Lisonorm und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg/5 mg Tabletten
[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]
Lisinopril/Amlodipin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Lisonorm und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Lisonorm beachten?
3. Wie ist Lisonorm einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lisonorm aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST LISONORM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Lisonorm Tabletten sind ein Kombinationsprodukt aus Amlodipin, das zu der Arzneimittelklasse der Calciumkanalblocker gehört, und Lisinopril, das zur Arzneimittelklasse der Angiotensin Converting Enzyme (ACE-) Hemmer gehört. Lisonorm wird zur Behandlung von Hypertonie (Bluthochdruck) verwendet. Es kann sein, dass Ihr Bluthochdruck keine Symptome verursacht, aber er kann das Risiko für bestimmte Komplikationen (wie z.B. Schlaganfall oder Herzinfarkt) erhöhen, wenn Sie Ihre blutdrucksenkenden Mittel nicht regelmäßig einnehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LISONORM BEACHTEN?

Lisonorm darf nicht eingenommen werden,

Dieses Arzneimittel darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Lisonorm sind.
- wenn Sie allergisch gegen andere ACE-Hemmer (z.B. Enalapril, Captopril und Ramipril) oder andere Calciumkanalblocker (z.B. Nifedipin, Felodipin oder Nimodipin) sind.
- wenn Sie ein Angiödem hatten (Symptome wie z.B. Juckreiz, Nesselausschlag, keuchende Atmung und Schwellung der Hände, im Hals, Mund oder an den Augenlidern), unabhängig davon ob es mit einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer in Zusammenhang stand oder nicht.
- wenn Sie an niedrigem Blutdruck leiden (schwere Hypotonie).
- wenn Sie an einer Verengung der Aorta (Aortenstenose), einer Herzklappe (Mitralstenose), einer Zunahme der Dicke des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie) oder kardiogenem Schock leiden (unzureichende Blutzufuhr zu den Geweben).
- wenn Sie an instabiler Angina pectoris leiden (Prinzmetal-Angina ausgenommen).
- wenn Sie in den letzten 28 Tagen einen Herzanfall (Myokardinfarkt) hatten.
- wenn Sie schwanger sind oder glauben schwanger zu sein.
- wenn Sie stillen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Lisonorm ist erforderlich,

Bitte fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, wenn Sie

- Herzprobleme,
- Nierenprobleme oder
- Leberprobleme haben,
- unter Dialyse stehen,
- mit einer sogenannten LDL-Apherese zur Entfernung von Cholesterin behandelt werden sollen,
- älter als 65 Jahre sind,
- eine salzarme Diät einhalten müssen und kaliumhaltige Salzsubstitute oder Ergänzungsmittel einnehmen,
- an Durchfall oder Erbrechen leiden,
- eine Desensibilisierungsbehandlung zur Linderung einer Allergie gegen Bienen- oder Wespenstiche erhalten,
- eines der unten aufgeführten Arzneimittel einnehmen.

Bei Einnahme von Lisonorm mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Amilorid, Triamteren zur Verringerung der Flüssigkeitsretention) dürfen nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung zusammen mit Lisonorm verabreicht werden.

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Lisonorm und den folgenden Arzneimitteln erforderlich:

- Diuretika (zur Verringerung von Flüssigkeitsretention)
- Andere Medikamente zur Senkung des Blutdrucks (Antihypertensiva)
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), wie z.B. Acetylsalicylsäure (zur Behandlung von Arthritis, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Entzündung, Fieber)
- Lithium, Antipsychotika, zur Behandlung von geistigen Störungen
- Insulin und orale Antidiabetika
- Mittel zur Stimulation des vegetativen Nervensystems (Sympathomimetika), wie z.B. Ephedrin, Phenylephrin, Xylometazolin und Salbutamol, zur Behandlung von Stauung, Husten, Erkältung und Asthma.
- Immunsuppressiva, zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung
- Allupurinol, zur Behandlung von Gicht
- Narkotika, Morphin und verwandte Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen
- Arzneimittel gegen Krebs
- Antazida, zur Behandlung von Magenübersäuerung
- Narkosemittel bei Operationen oder einigen zahnärztlichen Eingriffen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Zahnarzt, dass Sie Lisonorm einnehmen, bevor Sie eine Lokal- oder Allgemeinnarkose erhalten, weil das Risiko eines kurzzeitigen Absinkens des Blutdrucks besteht.
- Antikonvulsiva (wie z.B. Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), zur Behandlung von Epilepsie
- Medikamente zur Behandlung von bakteriellen (Rifampicin), HIV (Ritonavir) oder Pilzinfektionen (Ketoconazol).
- Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Bei Einnahme von Lisonorm zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Lisonorm kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden, aber Alkohol ist während der Behandlung zu meiden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Lisonorm **darf** in der Schwangerschaft oder Stillzeit **nicht** eingenommen werden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Lisonorm kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum gefahrlosen Bedienen von Maschinen beeinflussen.

3. WIE IST LISONORM EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Lisonorm immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Lisonorm zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Lisonorm eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung oder gehen Sie in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.

Überdosierung führt wahrscheinlich zu sehr niedrigem Blutdruck, der genau überwacht werden muss. Wenn charakteristische Symptome wie z.B. Schwindel und Kopfschmerzen auftreten, sollten Sie liegend mit dem Gesicht nach oben gelagert werden. Ihr Arzt wird weitere Maßnahmen ergreifen.

Wenn Sie die Einnahme von Lisonorm vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, damit das Risiko einer Überdosierung vermieden wird. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Lisonorm Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern
- häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Anwendern
- gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1000 Anwendern
- selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Anwendern
- sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Anwendern
- nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Häufige Nebenwirkungen in einer klinischen Studie mit Lisonorm Tabletten waren: Kopfschmerzen, Husten, Schwindel, Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) und Juckreiz (Pruritus).

Bei Einnahme von Lisonorm können allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auftreten. Sie müssen Lisonorm absetzen und sofort ärztliche Hilfe suchen, wenn eines der folgenden Symptome eines *Angiödems* auftritt:

- Atemschwierigkeiten mit oder ohne Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals.
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals evtl. mit Schluckschwierigkeiten.
- Starker Juckreiz der Haut (mit erhabenen Knötchen).

Weitere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Amlodipin oder Lisinopril allein (die beiden Wirkstoffe) berichtet wurden und auch unter Lisonorm auftreten können, sind:

Amlodipin

Häufige Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Ödem (beispielsweise Schwellung des Fußgelenks), Müdigkeit, Schläfrigkeit, Krankheitsgefühl, Schwindel, Bauchschmerzen, Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag), Übelkeit, Hitzewallungen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn diese Nebenwirkungen Sie beeinträchtigen oder wenn Sie mehr als eine Woche andauern.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Hautausschlag, Juckreiz der Haut, Verdauungsstörungen, Kurzatmigkeit, Muskelkrämpfe, verändertes Darmverhalten, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Stimmungsveränderungen, Tremor, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie (niedriger Blutdruck), Atemschwierigkeiten, Geschmacksveränderungen, Nasensekret, verstärkter Harndrang, Mundtrockenheit, Durst, Verlust des Schmerzempfindens, verstärkte Schweißbildung, Ohnmacht, Schwäche, Brustvergrößerung bei Männern, Impotenz, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust.

Sehr seltene Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen, auffällige Leberfunktionswerte, Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbfärbung der Haut (Ikterus), Blutzuckeranstieg, Herzanfall (Myokardinfarkt), unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie), Husten, starke Hautreaktionen, Schwellung oder Entzündung des Zahnfleisches, rote Flecken auf der Haut.

Lisinopril

Häufige Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Schwindel oder Benommenheit, insbesondere beim schnellen Aufstehen, Durchfall, Husten, Erbrechen, Verringerung des Harnvolumens.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Stimmungsveränderungen, Angiödem (Überempfindlichkeitsreaktion mit plötzlicher Schwellung von Lippen, Gesicht und Hals, und gelegentlich auch von Füßen und Händen; höhere Angiödem-Rate bei dunkelhäutigen Patienten als bei nicht dunkelhäutigen), Verfärbungen (hellblau und dann rot) und/oder Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Fingern oder Zehen (Raynaud-Phänomen), Veränderungen des Geschmacksempfindens, Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Einschlafstörungen, abnorme Träume, schneller Herzschlag, Nasensekret, Übelkeit, Magenschmerzen oder Verdauungsstörungen, Hautausschlag, Juckreiz, Impotenz, Müdigkeit, Muskelschwäche).

Seltene Nebenwirkungen

Verwirrung, akute Nierenprobleme, Mundtrockenheit, Haarausfall, Psoriasis, Brustvergrößerung bei Männern.

Verschlechterung des Blutbilds: Abnahme der roten Blutkörperchen, Blutplättchen (Thrombocytopenie), weißen Blutkörperchen (Neutropenie, Leukopenie, Agranulocytose). Diese Veränderungen können zu länger anhaltenden Blutungen, Müdigkeit, Schwäche, Lymphknotenerkrankung, Autoimmunkrankheit (der Körper greift sich selbst an) führen. Das Infektionsrisiko ist erhöht.

Sehr seltene Nebenwirkungen

Abnahme des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie), Sinusschmerzen, keuchende Atmung, Lungenentzündung, Gelbfärbung von Haut und/oder Augen (Ikterus), Leber- oder Bauchspeicheldrüsenentzündung, schwere Hauterkrankungen (mit Symptomen wie Rötung, Blasenbildung und Abschälen), Schweißausbrüche.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST LISONORM AUFZUBEWAHREN?

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Blisterstreifen und dem Umkarton nach 'Verw. bis' angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Lisonorm enthält

- Die Wirkstoffe sind Lisinopril und Amlodipin. Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglycolat (Typ A) und Magnesiumstearat.

Wie Lisonorm aussieht und Inhalt der Packung

Die Tabletten sind weiß oder weißlich, rund, flach mit abgeschrägtem Rand und einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Gravur „A+L“ auf der Rückseite. Durchmesser: ca. 8 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Packungen mit 30 Tabletten in weißen, opaken PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterstreifen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

{Name des Mitgliedstaates} {Name des Arzneimittels}

[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]