

ANEXO I

LISTA DE NOMBRES, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS DEL MEDICAMENTO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES / TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bulgaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria		Dironorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
República Checa		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
Estonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
Hungria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria		Lisonorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
Letonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
Lituania		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
Polonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral
Rumanía		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	comprimidos	oral

¹ Pendiente de aprobación del nombre

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
		Hungría				
República eslovaca		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungría	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimidos	oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LISONORM Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Lisonorm es una nueva combinación de dosis fija que contiene 10 mg de lisinopril (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) y 5 mg de amlodipino (un calcioantagonista), y está indicado en pacientes cuya presión arterial se controla adecuadamente con lisinopril y amlodipino administrados simultáneamente con una dosis similar. El solicitante, Gideon Richter, presentó una solicitud de Autorización de Comercialización en varios Estados miembros (CZ, EE, LT, LV, PL, RO y SK) mediante el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo con Hungría como estado miembro de referencia. Se inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 29 debido a las dudas planteadas por la República Checa y Letonia sobre los riesgos graves potenciales para la salud pública en relación con la insuficiencia de pruebas de bioequivalencia ya que el Solicitante no ha utilizado los productos de origen (Aulin Gel) como tratamientos de referencia sino que ha utilizado genéricos con monocomponentes en el estudio de bioequivalencia presentado originalmente.

De acuerdo con las disposiciones reglamentarias (CHMP/EWP/191583/2005), es necesario presentar una prueba formal de bioequivalencia, pruebas de una amplia experiencia terapéutica y una relación de beneficio/riesgo positiva adecuadamente establecida para los nuevos medicamentos de combinación de dosis fijas que reivindican una indicación de sustitución. En el caso de Lisonorm (nueva combinación de lisinopril 10 mg/ amlodipino 5 mg), no se estableció una relación positiva de beneficio/riesgo dado que el estudio de bioequivalencia inicialmente presentado no se realizó con un control apropiado y que los resultados preliminares de un nuevo estudio de bioequivalencia (n.º 67289) no permitían una evaluación completa de la relación de beneficio/riesgo.

Por lo tanto, el solicitante reconoció las limitaciones derivadas de la selección de los medicamentos en el estudio principal de BE y realizó un estudio (Protocolo n.º 67289) que estudió la bioequivalencia de LISONORM FORTE (combinación fija de amlodipino 10 mg y lisinopril 20 mg), la administración combinada de NORVASC 10 mg (que contiene amlodipino 10 mg) y de PRINIVIL 20 mg (que contiene lisinopril 20 mg) y LISONORM (combinación fija de amlodipino 5 mg y lisinopril 10 mg) en condiciones de ayuno.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos para amlodipino y lisinopril mediante el software Bioequiv 3.5 utilizando un enfoque independiente modelo. El solicitante proporcionó estos datos farmacocinéticos para amlodipino y lisinopril junto con curvas semilogarítmicas medias de concentración de velocidad circulatoria del plasma. También se presentaron los coeficientes geométricos medios, los intervalos de confianza de 90% y los CVs intraindividuales correspondientes para C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ relativos al amlodipino y el lisinopril.

En general, el CHMP consideró que el solicitante había respondido de forma adecuada presentando los resultados de un estudio adicional, BES N.º 67289, y había proporcionado una prueba formal de bioequivalencia. La concepción general del estudio se había concretado debidamente con anterioridad en el protocolo y había sido considerada aceptable. Los individuos fueron seleccionados de acuerdo a criterios de inclusión apropiados y el régimen se normalizó excluyendo los factores que pudieran influenciar en las interacciones farmacocinéticas. El intervalo de muestra y el periodo de eliminación se consideraron suficientemente prolongados y también se aprobó una evaluación estadística. Los métodos LC-MS/MS se validaron para el análisis de ambos componentes y la estabilidad de las muestras se documentó durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

Sobre la base de los datos ofrecidos, no pudo ser demostrada la bioequivalencia de amlodipino 10 mg y lisinopril 20 mg tras la administración de dosis orales únicas de LISONORM FORTE, la administración combinada de NORVASC 10 mg y PRINIVIL 20 mg, o la administración de LISONORM (combinación fija de amlodipino 5 mg y lisinopril 10 mg). Los intervalos de confianza

de 90% calculados para AUC(0-t), AUC(0-inf) y Cmax se situaron entre un 0,8 y un 1,25 para ambos componentes (lisinopril y amlodipino).

En lo que respecta a la seguridad, se produjo el abandono de 3 individuos. Se comunicaron en total 96 efectos secundarios tras el tratamiento por 35 de los 48 individuos que recibieron por lo menos una dosis del medicamento en estudio. Como se espera en este tipo de medicamentos, el dolor de cabeza fue el efecto secundario más frecuentemente comunicado. Además, se observó una incidencia alta de prolongación de QT en 16,7% de los individuos (n=8). La aparición de la prolongación de QT fue similar en las 3 opciones de tratamiento diferentes y no hubo diferencias estadísticas significativas entre los valores QT anteriores y posteriores a la dosis. En resumen, no hubo diferencias entre los 3 tratamientos investigados en lo que respecta a los efectos secundarios asociados a la administración de amlodipino y lisinopril y los resultados del estudio no han indicado ningún problema de seguridad.

MOTIVOS

Considerando que,

- el solicitante ha presentado un estudio de bioequivalencia, nº 67289, que muestra que el producto de ensayo induce perfiles PK comparables para el amlodipino y el lisinopril en la combinación a dosis fija a esos productos de referencia (monocomponentes).
- la bioequivalencias con los productos monocomponentes ha sido debidamente demostrada.
- el perfil de seguridad del producto de ensayo no muestra diferencias respecto a los efectos secundarios asociados a la administración de amlodipino y lisinopril en comparación con otros tratamientos de referencia.

el CPMP ha recomendado que se concedan las autorizaciones de comercialización para el Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto que figuran en el Anexo III para Lisonorm y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisonorm y nombres asociados (ver Anexo I) comprimidos de 10 mg/5mg
[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de lisinopril (como dihidrato) y 5 mg de amlodipino (como besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos, planos, con el borde biselado, una ranura en un lado y “A+L” grabado en el otro lado. Diámetro: aproximadamente 8 mm.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Lisonorm está indicado como tratamiento de sustitución en pacientes con la presión sanguínea adecuadamente controlada con lisinopril y amlodipino administrados simultáneamente a su mismo nivel de dosis.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de un comprimido al día. La dosis máxima diaria es de un comprimido. Como la comida no afecta a la absorción, Lisonorm puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Pacientes con insuficiencia renal

Para encontrar la dosis de inicio y de mantenimiento óptima de los pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis para cada paciente utilizando los componentes individuales lisinopril y amlodipino. Lisonorm está indicado únicamente en pacientes en los que la dosis de mantenimiento óptima de lisinopril y amlodipino haya sido ajustada a 10 mg y 5 mg, respectivamente. La función renal, el potasio sérico y los niveles de sodio deben monitorizarse durante el tratamiento con Lisonorm. En caso de deterioro de la función renal, debe suspenderse el tratamiento con Lisonorm y debe sustituirse por la administración de sus componentes individuales adecuadamente ajustados.

Pacientes con insuficiencia hepática

La eliminación de amlodipino puede estar prolongada en pacientes con insuficiencia hepática. No se han establecido recomendaciones de dosis precisas para estos casos y, por lo tanto, este medicamento debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

Niños y adolescentes

No se recomienda utilizar Lisonorm en niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

En ensayos clínicos, no hubo variaciones relacionadas con la edad en el perfil de eficacia o seguridad de amlodipino o de lisinopril. Para encontrar la dosis óptima de mantenimiento en pacientes de edad avanzada se les debe ajustar la dosis individualmente utilizando la combinación libre de lisinopril y amlodipino. Lisonorm está indicado únicamente en pacientes en los que la dosis de mantenimiento óptima de lisinopril y amlodipino haya sido ajustada a 10 mg y 5 mg, respectivamente (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a lisinopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
- Hipersensibilidad a amlodipino o a cualquier otro derivado dihidropiridínico.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes.
- Hipotensión severa.
- Antecedentes de angioedema en relación con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.4).
- Obstrucción hemodinámicamente significativa del tracto de salida del ventrículo izquierdo (estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica), estenosis mitral o shock cardiogénico.
- Insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio (durante los primeros 28 días).
- Angina de pecho inestable (excepto angina de Prinzmetal).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática

En los pacientes con depleción de volumen y/o depleción de sodio debida al tratamiento con diuréticos, o a la pérdida de líquidos por cualquier otra causa como diaforesis excesiva, vómitos y/o diarrea prolongados (ver sección 4.2) se puede producir una disminución sustancial de la presión sanguínea y por tanto hipotensión sintomática. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y se le debe administrar si es preciso sueroterapia intravenosa de reposición (perfusión intravenosa de suero salino fisiológico). Es preferible que la depleción de sodio y/o de volumen se corrija antes de iniciar el tratamiento con Lisonorm. La magnitud del efecto antihipertensivo debe monitorizarse estrechamente tras la administración de la dosis inicial.

Estenosis aórtica y mitral, miocardiopatía obstructiva hipertrófica

Como ocurre con todos los vasodilatadores, Lisonorm debe administrarse con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y con estenosis de la válvula mitral.

Insuficiencia renal

Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad vascular renal preexistente clara han desarrollado aumentos en la urea sanguínea y en la creatinina sérica, habitualmente leves y transitorios, especialmente cuando se han administrado simultáneamente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria de un riñón único, que han sido tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ha visto que aumenta la urea sanguínea y la creatinina sérica, de forma habitualmente reversible al suspender el tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Para encontrar la dosis de mantenimiento óptima en pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis para cada paciente utilizando los componentes individuales lisinopril y amlodipino, con una estrecha monitorización de la función renal. Lisonorm está indicado únicamente en pacientes en los que la dosis de mantenimiento óptima de lisinopril y amlodipino haya sido ajustada a 10 mg y 5 mg, respectivamente.

En caso de deterioro de la función renal, debe suspenderse el tratamiento con Lisonorm y debe sustituirse por la administración con sus componentes individuales adecuadamente ajustados. También puede ser precisa la reducción de dosis y/o la suspensión del diurético.

Angioedema

En pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), entre los que se encuentra lisinopril, se han notificado casos de angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. En estos casos se debe retirar inmediatamente lisinopril y se debe mantener al paciente bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas que se hayan producido.

Cuando la hinchazón se limita a cara, labios y extremidades, suele resolverse de forma espontánea; no obstante, los antihistamínicos pueden ser útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema acompañado de edema laríngeo es potencialmente mortal. Si la hinchazón edematosa afecta a lengua, glotis o laringe, o si es probable que produzca obstrucción de la vía aérea, se debe iniciar inmediatamente un tratamiento de emergencia. Entre las medidas apropiadas están la administración subcutánea de 0,3-0,5 mg de adrenalina (epinefrina) o la administración intravenosa lenta de 0,1 mg de adrenalina, seguida de glucocorticoides y antihistamínicos, monitorizando simultáneamente las funciones vitales.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina causan una tasa más alta de angioedema en pacientes de raza negra que en los pacientes que no son de raza negra.

Raramente se han notificado casos de edema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas y vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterase C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos entre los que se encontraban la tomografía axial computarizada (TAC), o la ecografía o en la cirugía y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y que presentan dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides en pacientes que reciben hemodiálisis

Se ha informado de shock anafiláctico en pacientes dializados con membrana de poliacrilonitrilo (p. ej., AN 69) tratados de forma concomitante con un inhibidor de la ECA, por lo tanto debe evitarse esta combinación. En estos pacientes, se recomienda utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Raramente, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilactoides que han puesto en peligro su vida. Estas reacciones se evitaron aplazando temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización al veneno de abeja/avispa

A veces, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros (p. ej., avispa, abeja) han experimentado reacciones anafilactoides. Estas reacciones que ponen en peligro la vida del paciente puede evitarse retirando temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Hepatotoxicidad

Muy raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestática o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben comprimidos de Lisonorm y desarrollan ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas deben dejar de tomar Lisonorm y recibir el seguimiento médico apropiado.

Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino está prolongada en pacientes con insuficiencia hepática. Como no se han establecido recomendaciones de dosis, este medicamento debe administrarse con precaución, considerando individualmente los beneficios esperados y los riesgos potenciales del tratamiento.

Toxicidad hematológica

Muy raramente se han notificado casos de neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que recibían inhibidores de la ECA (ver sección 4.8). La neutropenia se da muy raramente en pacientes con la función renal normal y sin otros factores que compliquen el caso. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor de la ECA. Lisonorm debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores que compliquen el caso, especialmente si existe un deterioro preexistente de la función renal. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en pocos casos no respondieron al antibiótico terapia intensiva. Si se utiliza Lisonorm en este tipo de pacientes, se recomiendan controles periódicos con recuento de los glóbulos blancos y se deben dar instrucciones a los pacientes de que informen ante cualquier signo de infección.

Tos

Se ha notificado frecuentemente tos con la utilización de inhibidores de la ECA. De modo característico, la tos es no productiva, persistente y desaparece tras la suspensión del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia general

En pacientes que sufren una cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundariamente a la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión, probablemente como consecuencia de este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Pacientes de edad avanzada

Cuando la edad avanzada se asocia con una disminución de la función renal, son aplicables los ajustes de dosis de Lisonorm para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones en los niveles de potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Entre los pacientes en riesgo de desarrollar hiperpotasemia están los que tienen insuficiencia renal, diabetes mellitus, descompensación cardíaca aguda, deshidratación, acidosis metabólica, o utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio, o cualquier medicamento asociado con aumentos en los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina). Si es necesaria la utilización concomitante de las sustancias antes mencionadas, se recomienda la monitorización regular de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con lisinopril

Sustancias que afectan a los niveles de potasio: los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, amilorida, y triamtereno), los suplementos de potasio, o los sustitutos de las sales que contengan potasio, o cualquier otra sustancia que pueda aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina) pueden dar lugar a hiperpotasemia en combinación con los inhibidores de la ECA, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y otras situaciones preexistentes (ver sección 4.4). Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio se prescribe en combinación con lisinopril, se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio. Por lo tanto, la administración concomitante debe considerarse cuidadosamente y sólo debe realizarse si **aumentamos las precauciones y monitorizamos regularmente** tanto los niveles de potasio séricos como la función renal.

Diuréticos: cuando se incluye un diurético al tratamiento de un paciente que tomaba Lisinorm, el efecto antihipertensivo suele ser aditivo (ver sección 4.4). Lisinopril mitiga el efecto kaliurético de los diuréticos.

Otros antihipertensivos: la utilización concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Lisinorm. La utilización concomitante con trinitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores puede reducir más la presión sanguínea.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos: la administración simultánea con inhibidores de la ECA puede dar lugar a una mayor disminución de la presión sanguínea (ver sección 4.4).

El *Alcohol* potencia el efecto hipotensor.

Alopurinol, procainamida, agentes citostáticos o inmunosupresores (corticoides sistémicos) pueden dar lugar a un riesgo aumentado de leucopenia cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la ECA.

Los *antiácidos* disminuyen la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA utilizados de forma concomitante

Los *simpaticomiméticos* pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente para confirmar que se está consiguiendo el efecto deseado.

Antidiabéticos: estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de medicamentos inhibidores de la ECA y antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede causar un aumento de la glucosa en sangre disminuyendo el efecto con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno pareció ser más probable durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración crónica de AINEs, incluidas las dosis altas de ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día, puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

Los AINEs y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y pueden dar lugar a un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Raramente, puede darse un fracaso renal agudo, especialmente en pacientes con la función renal comprometida tales como los pacientes de edad avanzada o los deshidratados.

Litio: la eliminación de litio puede reducirse durante la utilización concomitante de un inhibidor de la ECA y por lo tanto se deben monitorizar los niveles séricos de litio.

Interacciones relacionadas con amlodipino

Inhibidores de la CYP3A4: un ensayo en pacientes de edad avanzada ha demostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente a través de la CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta aproximadamente el 50% y el efecto de amlodipino aumenta). No puede excluirse la posibilidad de que inhibidores más potentes de la CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que diltiazem. Es preciso tener precaución si se administran de forma concomitante.

Inductores de la CYP3A4: la coadministración con agentes anticonvulsivantes (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona), rifampicina, plantas medicinales que contengan hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*, puede dar lugar a concentraciones plasmáticas reducidas de amlodipino. La monitorización clínica está indicada, con posibles ajustes en la dosis de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada. Es preciso tener precaución si se administran de forma concomitante.

Otros: en monoterapia, amlodipino se ha administrado de forma segura con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, nitratos de larga duración, nitroglicerina sublingual, digoxina,

warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicamentos antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona), cimetidina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y fármacos hipoglucemiantes orales.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda la utilización de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo y están contraindicados en el segundo y tercer trimestres.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento en el riesgo. Se sabe que la exposición a tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) en humanos.

Aunque se ha encontrado que algunos compuestos de dihidropiridina son teratogénicos en animales, los datos en la rata y en el conejo para amlodipino no proporcionan evidencia de efecto teratogénico (ver sección 5.3). No obstante, no hay experiencia clínica con la utilización de amlodipino en el embarazo. Por lo tanto, amlodipino está contraindicado durante el embarazo.

No existe experiencia con la utilización de Lisonorm en mujeres embarazadas proveniente de ensayos clínicos adecuadamente controlados. En consecuencia, Lisonorm está contraindicado en el embarazo (ver apartado 4.3).

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Lisonorm. En las pacientes que planeen quedarse embarazadas se debe cambiar Lisonorm por tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad demostrado para su utilización en el embarazo.

Lactancia

No se recomienda administrar Lisonorm a madres que den lactancia materna, ya que lisinopril puede excretarse en la leche humana (ver sección 4.3). Se desconoce si amlodipino se excreta en la leche humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lisonorm puede influir en la capacidad de conducir y utilizar máquinas (especialmente durante el periodo inicial del tratamiento).

4.8 Reacciones adversas

Durante un ensayo clínico controlado (n=195), la incidencia de reacciones adversas no fue más alta en sujetos que recibían ambos principios activos simultáneamente que en los pacientes en monoterapia. Las reacciones adversas concordaban con las publicadas anteriormente con amlodipino y/o lisinopril. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves, transitorias y raramente justificaron la suspensión del tratamiento con Lisonorm. Las reacciones adversas más frecuentes con la combinaciones fueron cefalea (8%), tos (5%), y mareo (3%).

En ensayos clínicos controlados, se notificaron las siguientes reacciones adversas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con amlodipino y lisinopril simultáneamente o con monoterapias de amlodipino y lisinopril (ver siguiente Tabla):

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, System Organ Class)	Reacción adversa	Lisonorm (n=64)	Amlodipino (n=64)	Lisinopril (n=68)
Trastornos del	Mareo	3%	1,5%	4,4%

sistema nervioso	Cefalea	8%	6%	8,8%
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	1,5%	4,6%	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	5%	3%	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas		1,5%	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	1,5%		

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente dentro de cada intervalo de frecuencias.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas a medicamentos (ADRs, adverse drug reactions) durante el tratamiento con lisinopril y amlodipino de forma independiente:

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, System Organ Class)	Frecuencia	ADRs con lisinopril	ADRs con amlodipino
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia, Linfadenopatías	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Muy raros	Trastornos autoinmunes	Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Muy raros	Hipoglucemia	Hiperoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes Raros	Alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño Trastornos mentales	Insomnio, alteraciones del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes Muy raros	Mareo, cefalea Vértigo, parestesias, alteración del gusto	Somnolencia, mareo, cefalea Síncope, temblor, alteración del gusto, hipoestesias, parestesias Neuropatía periférica
Trastornos de los ojos	Poco frecuentes		Alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes		Tinnitus (acúfenos)

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, System Organ Class)	Frecuencia	ADRs con lisinopril	ADRs con amlodipino
Trastornos cardíacos	Frecuentes		Palpitaciones
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio (ver sección 4.4), taquicardia, palpitaciones	
	Muy raros		Infarto de miocardio, taquicardia ventricular, fibrilación auricular, arritmia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión ortostática	enrojecimiento
	Infrecuentes	Accidente cerebrovascular (ver sección 4.4), fenómeno de Raynaud	Hipotensión
	Muy raros		Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos	
	Poco frecuentes	Rinitis	Disnea, rinitis
	Muy raros	Broncoespasmo, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica, sinusitis	Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos	Dolor abdominal, náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, indigestión	Vómitos, dispepsia, hábitos intestinales alterados, boca seca
	Raros	Boca seca	
	Muy raros	Pancreatitis, angioedema intestinal	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Fallo hepático, hepatitis, ictericia colestática (ver sección 4.4)	Hepatitis, ictericia, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hipersensibilidad/angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4), exantema, prurito	Alopecia, exantema, púrpura, decoloración de la piel, diaforesis, prurito
	Raros	Psoriasis, urticaria, alopecia	
	Muy raros	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, diaforesis. Se ha notificado de un síndrome que puede incluir uno o más de los	Eritema multiforme, angioedema, urticaria

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, System Organ Class)	Frecuencia	ADRs con lisinopril	ADRs con amlodipino
		siguientes síntomas: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, ANA positivos, valor elevado de VSG, eosinofilia y leucocitosis, exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes		Artralgia, mialgia, calambres musculares, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disfunción renal	
	Poco frecuentes		Trastorno de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria
	Raros	Fallo renal agudo, uremia	
	Muy raros	Oliguria/anuria	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Poco frecuentes	Impotencia	Impotencia,
	Raros	Ginecomastia	Ginecomastia
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Frecuentes		Edema, cansancio
	Poco frecuentes	Cansancio, astenia	Dolor en el pecho, malestar, astenia
Pruebas complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, hiperpotasemia, aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de peso, disminución de peso
	Raros	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, aumento de la bilirrubina sérica, hiponatremia	
	Muy raros		Aumento de las enzimas hepáticas

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva con marcada hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, fracaso renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos. Se recomienda tratamiento sintomático (colocar al paciente en posición supina, monitorizar –y cuando sea necesario dar soporte– la función cardiaca, la presión sanguínea, el balance de líquidos y electrolitos). Si la hipotensión es grave, se deben elevar las extremidades inferiores, y cuando la administración intravenosa de líquido no obtenga suficiente respuesta, puede ser necesario añadir tratamiento de soporte con la administración de agentes vasopresores periféricos, a menos que estén contraindicados. Si disponemos de él, también podemos considerar el tratamiento con infusión de angiotensina II. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser beneficiosa para revertir los efectos de bloqueo de canales del calcio. Como amlodipino se absorbe lentamente, en algunos casos puede ser útil el lavado gástrico. Lisinopril puede ser eliminado de la circulación sistémica mediante hemodiálisis. Sin embargo, amlodipino está altamente unido a proteínas y, por lo tanto, no es probable que la diálisis sea beneficiosa (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA y bloqueante de los canales del calcio, código ATC: C09BB03

Lisonorm es una combinación de dosis fijas que contiene los principios activos lisinopril y amlodipino.

Lisinopril

Lisinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que da lugar a una reducción de la angiotensina II plasmática y en consecuencia de los niveles de aldosterona, así como eleva los niveles de la bradiquinina la cual tiene actividad vasodilatadora. Reduce la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea sistémica. Estos cambios pueden acompañarse de un aumento del gasto cardíaco sin modificar la frecuencia cardíaca, así como de un aumento del flujo sanguíneo renal. En pacientes hiperglucémicos, lisinopril contribuye a la restauración de la función endotelial deteriorada.

El efecto antihipertensivo de lisinopril habitualmente aparece 1 hora después de su administración y alcanza un máximo al cabo de 6 horas. Su duración de acción es de 24 horas –también depende de la dosis. La eficacia antihipertensiva de lisinopril también se mantiene a largo plazo. La retirada brusca del tratamiento con lisinopril no se asocia con ningún efecto rebote sustancial (elevación de la presión sanguínea).

Aunque su efecto principal está mediado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril también es efectivo en pacientes hipertensos con una baja actividad de la renina plasmática. Además de su efecto directo de disminuir la presión sanguínea, lisinopril mitiga la albuminuria modificando las condiciones hemodinámicas y la estructura tisular de los glomérulos renales. En ensayos clínicos controlados realizados en pacientes diabéticos, no se detectaron cambios en el nivel de glucosa plasmática ni aumentos en la incidencia de hipoglucemia.

Amlodipino

Amlodipino es un bloqueante del canal de calcio de tipo dihidropiridina. Inhibe el flujo de calcio dentro de las células del miocardio y del músculo liso vascular mediante la inhibición de los canales lentos de iones de calcio de las membranas celulares. Amlodipino reduce el tono del músculo liso en las arteriolas y por lo tanto la resistencia vascular periférica que disminuye la presión sanguínea sistémica. Amlodipino ejerce un efecto antianginoso mediante la dilatación de las arteriolas periféricas así como mediante la reducción de la postcarga cardíaca, sin dar lugar a taquicardia refleja, y en consecuencia, el consumo de energía y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco disminuyen. Amlodipino puede dilatar los vasos coronarios (arterias y arteriolas); mejora el suministro de oxígeno al miocardio tanto en las regiones intactas como en las isquémicas.

La dosificación de amlodipino una vez al día reduce la presión sanguínea de los pacientes hipertensivos tanto en posición supina como de pie a lo largo del intervalo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, no se produce hipotensión aguda.

La actividad como bloqueante de los canales de calcio, por ejemplo provoca dilatación arterial directa acompañada de retención de sodio y agua. Debe esperarse la activación compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y por lo tanto, los mecanismos anti-regulatorios activados por los inhibidores de la ECA pueden contribuir al restablecimiento de las respuestas fisiológicas ante la ingesta aumentada de sal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Lisinopril

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se dan aproximadamente al cabo de 6 horas; su biodisponibilidad es del 29%. Lisinopril no se une a proteínas plasmáticas distintas de la ECA; no se metaboliza en el organismo y se excreta sin modificar en la orina. La semivida efectiva de lisinopril es de 12,6 horas. La eliminación mayor de la fracción no unida a proteínas se acompaña de la del lisinopril unido a ECA a un ritmo más lento, y esto puede dar lugar a una acción antihipertensiva prolongada.

La eliminación de lisinopril se prolonga en la insuficiencia renal y por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de dosis (ver sección 4.2).

Lisinopril puede eliminarse del plasma mediante diálisis.

Amlodipino

Amlodipino se absorbe lenta y casi completamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. Su absorción no se ve afectada por la ingesta de comida. La concentración plasmática máxima (C_{max}) se da entre 6 y 10 horas después de administrar la dosis. La biodisponibilidad de amlodipino es del 64 al 80%; su volumen de distribución es aproximadamente de 20 l/kg. En la circulación sistémica, el 95-98% de amlodipino está unido a proteínas plasmáticas. Amlodipino se metaboliza en gran parte por el hígado a metabolitos inactivos quedando inalterado el 10% del compuesto inicial, y el 60% de los metabolitos se excretan en la orina. La eliminación del plasma es bifásica con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas. Los niveles plasmáticos de estado estacionario se alcanzan al cabo de 7-8 días consecutivos de administración diaria. Amlodipino se transforma en metabolitos inactivos principalmente en el hígado, excretándose en la orina el 10% del compuesto inicial inalterado. Amlodipino no puede eliminarse del plasma mediante diálisis.

El tiempo que se tarda en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (t_{max}) de amlodipino es similar en sujetos mayores y más jóvenes. En pacientes mayores, el aclaramiento de amlodipino tiende a ser menor dando lugar a un aumento en la AUC y en la semivida de eliminación. Amlodipino, utilizado a dosis similares en pacientes de edad avanzada o más jóvenes, es igualmente bien tolerado y por lo tanto, en personas mayores se recomienda la dosis normal.

La semivida de amlodipino está prolongada en pacientes con insuficiencia hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no correlacionan con el grado de insuficiencia renal.

Combinación de dosis fijas

No se han descrito interacciones farmacocinéticas entre los principios activos de Lisonorm. Los parámetros farmacocinéticos (AUC, C_{max} , t_{max} , semivida) no fueron distintos de los observados tras la administración de los componentes individuales por separado.

La absorción gastrointestinal de Lisonorm no se ve afectada por la comida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Lisinopriilo

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. La fertilidad no se vio afectada en ratas hembra y macho a dosis de hasta 300 mg/kg (33 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos cuando se comparó con el área de superficie corporal). No se encontraron efectos teratogénicos de lisinopriilo en ratones, ratas y conejos a los que se administraron dosis que eran 55 veces, 33 veces y 0,15 veces, respectivamente, la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

Amlodipino

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se encontraron efectos teratogénicos u otros efectos embrio/fetotóxicos en ratas y conejos de amlodipino administrado hasta 10 mg/kg (8 veces y 23 veces, respectivamente, la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg calculada según mg/m^2) durante la gestación. Amlodipino en este nivel de dosis prolongó tanto la gestación como la duración del trabajo de parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón (Tipo A)
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el envase original para proteger de la luz y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

30 comprimidos en blisters blancos, opacos de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]

{Nombre y dirección}
<{tfno.}>

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A rellenar en cada país]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[A rellenar en cada país]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[A rellenar en cada país]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartón doblado

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisonorm (ver Anexo I) comprimidos de 10 mg/5 mg
[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]
lisinopril/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de lisinopril (como dihidrato) y 5 mg de amlodipino (como besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

Cad

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el envase original para proteger de la luz y de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A rellenar en cada país]

[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]

{Nombre y dirección}

<{tfno.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A rellenar en cada país]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción medica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lisonorm 10 mg /5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisonorm (ver Anexo I) comprimidos de 10 mg/5 mg
[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]
lisinopriilo/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A rellenar en cada país]

3. FECHA DE CADUCIDAD

[Cad]

4. NÚMERO DE LOTE

[Lote]

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Lisonorm y nombres asociados (ver Anexo I) comprimidos de 10 mg/5mg
[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]
Lisinopril/Amlodipino

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Lisonorm y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Lisonorm
3. Cómo tomar Lisonorm
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lisonorm
6. Información adicional

1. QUÉ ES LISONORM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Lisonorm comprimidos es un medicamento que contiene una combinación de amlodipino, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados bloqueantes de los canales del calcio, y de lisinopril, que pertenece al grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Lisonorm se utiliza para tratar la hipertensión (presión sanguínea elevada). Puede que no tenga ningún síntoma de hipertensión, pero si no toma su medicación antihipertensiva regularmente puede aumentarse el riesgo de determinadas complicaciones (como infarto cerebral o ataque al corazón),.

2. ANTES DE TOMAR LISONORM

No tome Lisonorm

No debe tomar este medicamento:

- si es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de Lisonorm
- si es alérgico a otros inhibidores de la ECA (como enalapril, captopril y ramipril) o a otros bloqueantes de los canales del calcio (como nifedipino, felodipino o nimodipino)
- si ha tenido un angioedema (síntomas como picor, urticaria, respiración sibilante e hinchazón de manos, garganta, boca o párpados), relacionados o no con el tratamiento con un inhibidor de la ECA
- si su tensión sanguínea es demasiado baja (hipotensión severa)
- si tiene un estrechamiento de la aorta (estenosis aórtica), de una válvula cardíaca (estenosis mitral), un aumento del grosor del músculo cardíaco (miocardiopatía hipertrófica) o shock cardiogénico (insuficiente suministro de sangre a sus tejidos)
- si tiene angina inestable (excepto angina de Prinzmetal)
- si ha sufrido un ataque al corazón (infarto de miocardio) dentro de los últimos 28 días
- si está embarazada o piensa que pudiera estarlo
- durante el periodo de lactancia

Tenga especial cuidado con LISONORM

Antes de tomar este medicamento compruebe con su médico si:

- tiene problemas de corazón
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- está en diálisis
- está a punto de recibir un tratamiento llamado aféresis de LDL para eliminar el colesterol
- tiene más de 65 años
- tiene una dieta baja en sal y utiliza sustitutos de la sal o suplementos que contienen potasio
- tiene diarrea o vómitos
- recibe tratamiento de desensibilización para reducir la alergia a las picaduras de abeja o de avispa
- toma alguno de los medicamentos que aparecen en la lista siguiente

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, amilorida, triamtereno, utilizados para reducir la retención de líquidos) sólo se pueden tomar a la vez que Lisonorm bajo estrecha supervisión médica.

Es necesario tener especial precaución cuando se toma Lisonorm con los siguientes medicamentos:

- diuréticos (utilizados para reducir la retención de líquidos)
- otros medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (antihipertensivos)
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como al ácido acetilsalicílico (utilizado para tratar artritis, dolores musculares, cefaleas, inflamación, fiebre)
- litio, antipsicóticos, utilizados para tratar trastornos mentales
- insulina y antidiabéticos orales
- estimulantes del sistema nervioso autónomo (simpaticomiméticos), como efedrina, fenilefrina, xilometazolina y salbutamol, utilizados para tratar la congestión, la tos, el resfriado y el asma
- inmunosupresores, utilizados para evitar el rechazo de un trasplante
- alopurinol, que se utiliza para tratar la gota
- narcóticos, morfina y fármacos relacionados que se utilizan para tratar el dolor severo
- fármacos anticancerosos
- antiácidos, utilizados para tratar la acidez de estómago
- anestésicos, utilizados en cirugía o en algunos procedimientos dentales. Dígale a su médico o dentista que está tomando Lisonorm antes de que le administren un anestésico local o general, dado el riesgo de disminución de la tensión sanguínea a corto plazo.
- anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), utilizados para tratar la epilepsia
- medicamentos utilizados para tratar infecciones por bacterias (rifampicina), por VIH (ritonavir) o por hongos (ketoconazol)
- plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Toma de Lisonorm con los alimentos y bebidas

Lisonorm puede tomarse con o sin comida, pero debe evitarse el alcohol durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia

Lisonorm **no debe** tomarse durante el embarazo ni el periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Lisonorm puede afectar a su capacidad de conducir y utilizar maquinaria con seguridad

3. CÓMO TOMAR LISONORM

Siga exactamente las instrucciones de administración de Lisonorm indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si cree que el efecto de Lisonorm es demasiado potente o demasiado débil, coménteselo a su médico o farmacéutico.

Si toma más Lisonorm del que debiera

Póngase inmediatamente en contacto con su médico o vaya al departamento de urgencias del hospital más cercano.

Es probable que una sobredosis dé lugar a una tensión sanguínea muy baja, que debe monitorizarse cuidadosamente, y si aparecen síntomas característicos como mareo y cefalea, se le debe colocar tumbado boca arriba. Su médico tomará las medidas que sean oportunas.

Si olvidó tomar Lisonorm

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis no tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Lisonorm puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencias se definen como:

- muy frecuente: afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuente: afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuente: afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- raro: afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raro: afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- desconocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos frecuentes en un ensayo clínico con Lisonorm fueron: cefalea, tos, mareo, palpitaciones (latidos del corazón más rápidos o irregulares), y prurito (picor).

Con la utilización de Lisonorm puede aparecer reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Usted debe dejar de tomar Lisonorm y buscar atención médica inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas de *angioedema*:

- dificultad para respirar con o sin hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta.
- hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para tragar.
- picor severo de la piel (con bultos elevados).

A continuación se detallan los efectos adversos adicionales comunicados cuando se utilizan por separado amlodipino o lisinopril (los dos principios activos), y que también pueden aparecer con Lisonorm:

Amlodipino

Efectos adversos frecuentes

Cefalea, edema (por ejemplo hinchazón de tobillos), cansancio, somnolencia, ganas de vomitar, mareo, dolor abdominal, palpitaciones (latidos del corazón más rápidos o irregulares), náuseas, enrojecimiento.

Coménteselos a su médico si estos efectos le causan algún problema o si duran más de una semana.

Efectos adversos poco frecuentes

Erupción cutánea, picor en la piel, indigestión, falta de aliento, calambres musculares, alteración del hábito intestinal, dolor muscular o articular, dolor de espalda, dolor de pecho, cambios de humor, temblor, alteraciones visuales, tinnitus (zumbidos), hipotensión, dificultad para respirar, alteración del

gusto, nariz que no para de moquear, necesidad de orinar aumentada, boca seca, sed, pérdida de la sensación de dolor, aumento del sudor, desvanecimiento, debilidad, aumento de los pechos en los hombres, impotencia, aumento de peso, disminución de peso.

Efectos adversos muy raros

Reacciones alérgicas, pruebas de función hepática anormales, inflamación del hígado (hepatitis), piel que se vuelve amarilla (ictericia), elevación de la glucosa sanguínea, ataque al corazón (infarto de miocardio), latidos del corazón irregulares (arritmia), tos, reacciones graves de la piel, hinchazón o dolor de las encías, manchas rojas en la piel.

Lisinopril

Efectos adversos frecuentes

Cefalea, mareo o vértigo especialmente al ponerse de pie rápidamente, diarrea, tos, vómitos, reducción del volumen de orina.

Efectos adversos poco frecuentes

Variaciones del estado de ánimo, angioedema (reacción de hipersensibilidad con hinchazón súbita de labios, cara y cuello y ocasionalmente de los pies y las manos; la tasa de angioedema es más alta en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra), cambios en el color de la piel (azul pálido que pasa a ser rojo) y/o dedos de las manos y los pies dormidos o con hormigueo (fenómeno de Raynaud), cambios en el sabor de las cosas, cansancio, sensación de somnolencia o dificultad para dormirse, sueños extraños, latidos rápidos del corazón, nariz que no para de moquear, náuseas, dolor de estómago o indigestión, erupción cutánea, picor, impotencia, cansancio, debilidad muscular.

Efectos adversos raros

Confusión, problemas renales agudos, boca seca, caída del cabello, aumento de los pechos en los hombres. Deterioro del análisis de sangre: disminución de los glóbulos rojos, de las plaquetas (trombocitopenia), de los glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia, agranulocitosis). Esto puede dar lugar a sangrado prolongado, cansancio, debilidad, enfermedad del ganglio linfático, enfermedad autoinmune (en la que el cuerpo se ataca a sí mismo). Las infecciones son más probables.

Efectos adversos muy raros

Disminución de la glucosa de la sangre (hipoglucemia), dolor de los senos nasales con sibilancias, inflamación de los pulmones, piel y/o ojos amarillos (ictericia), inflamación del hígado o del páncreas, trastornos graves de la piel (entre cuyos síntomas están: rojez, ampollas, descamación), sudor.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE LISONORM

Conservar por debajo de 25° C.

Conservar en el envase original para proteger de la luz y de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Lisonorm comprimidos después de la fecha de caducidad que aparece en los blisters y en la caja después de “Cad”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de LISONORM

- Los principios activos son lisinopril y amlodipino. Cada comprimido contiene 10 mg de lisinopril (como dihidrato) y 5 mg de amlodipino (como besilato).
- Los otros componentes son: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo A) y estearato de magnesio.

Aspecto de LISONORM y contenido del envase

Los comprimidos son blancos o casi blancos, redondos, planos, con el borde biselado, una ranura en un lado y “A+L” grabado en el otro lado. Diámetro: aproximadamente 8 mm.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Los envases contienen 30 comprimidos en blisters blancos, opacos de PVC/PE/PVDC-aluminio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros de los EEE bajo los siguientes nombres:

{Nombre del Estado Miembro } {Nombre del medicamento}

[Ver Anexo I - A rellenar en cada país]

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

[A rellenar en cada país]