

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Bulgaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari		Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Tšekin tasavalta		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Lisonorm* ¹	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Viro		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Unkari	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari		Lisonorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Latvia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Liettua		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Puola		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta
Romania		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Lisonorm 10 mg / 5 mg	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta

¹ Nimen hyväksyntä vireillä

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakian tasavalta		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Unkari	Dironorm	10 mg / 5 mg	tabletit	suun kautta

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO LISONORMIN JA SEN RINNAKKAISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (KS.LIITE I)

Lisonorm on uusi kiinteäannoksinen 10 mg lisinopriilia (ACE-estäjä) ja 5 mg amlodipiinia (kalsiumantagonisti) sisältävä yhdistelmävalmiste. Sitä käytetään niiden potilaiden hoidossa, joiden verenpaine pysyy lisinopriilin ja amlodipiinin avulla hallinnassa niitä samanaikaisesti annettaessa ja annoksen pysyessä samana. Hakija, Gideon Richter, haki myyntilupaa useissa jäsenvaltioissa (CZ, EE, LT, LV, PL, RO ja SK) keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta. Viitejäsenvaltio on Unkari. Artiklan 29 mukainen menettely aloitettiin, koska Tšekki ja Latvia toivat julki huolensa mahdollisesta vakavasta kansanterveysriskistä. Tämän perusteena pidettiin riittämätöntä näyttöä biologisesta samanarvoisuudesta, koska ensimmäisessä toimittamassaan biologisen samanarvoisuuden tutkimuksessa hakija ei ollut käyttänyt alkuperäisvalmistajan tuotteita (Aulin Gel) viitevalmisteina vaan yhtä vaikuttavaa ainetta sisältäviä geneerisiä valmisteita.

Lainsäädännön vaatimusten (CHMP/EWP/191583/2005) mukaisesti uusista kiinteäannoksisista yhdistelmävalmisteista, joita esitetään korvaaviksi lääkkeiksi, on toimitettava virallinen osoitus biologisesta samanarvoisuudesta sekä näyttöä laajasta terapeuttisesta kokemuksesta ja riittävästi osoitetusta hyöty-riskisuhteesta. Lisonormista (uusi lisinopriili 10 mg:n / amlodipiini 5 mg:n yhdistelmä) positiivista hyöty-riskisuhdetta ei ollut vahvistettu, koska alun perin toimitettua biologisen samanarvoisuuden tutkimusta ei ollut kontrolloitu asianmukaisesti. Lisäksi uuden samanarvoisuustutkimuksen (nro 67289) alustavien tulosten perusteella ei voitu tehdä täydellistä arviota hyöty-riskisuhteesta.

Hakija myönsi tuotevalikoimasta aiheutuneet rajoitukset alkuperäisessä biologisen samanarvoisuuden tärkeimmässä tutkimuksessa. Hakija teki uuden tutkimuksen (pöytäkirja nro 67289), jossa tarkasteltiin seuraavien lääkevalmisteiden biologista samanarvoisuutta: LISONORM FORTE (10 mg amlodipiinia ja 20 mg lisinopriilia sisältävä yhdistelmävalmiste); NORVASC 10 mg (sisältää 10 mg amlodipiinia) ja PRINIVIL 20 mg (sisältää 20 mg lisinopriilia) samanaikaisesti annosteltuna; LISONORM (5 mg amlodipiinia ja 10 mg lisinopriilia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste) tyhjään vatsaan.

Amlodipiinin ja lisinopriilin farmakokineettiset parametrit laskettiin Bioequiv 3.5 -ohjelmalla käyttäen mallista riippumatonta menetelmää. Hakija toimitti amlodipiinia ja lisinopriilia koskevien farmakokineettisten tulosten mukana myös puolilogaritmiset plasman keskiarvopitoisuuden aikakäyrät. Hakija esitti amlodipiinista ja lisinopriilista myös geometriset keskiarvot, 90 prosentin luottamusvälit ja vastaavat yksilöiden väliset variaatiokertoimet C_{max} , AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$ -arvoille.

CHMP piti hakijan toimittamia tuloksia lisätutkimuksesta BES nro 67289 riittävinä ja katsoi, että hakija oli esittänyt biologisesta samanarvoisuudesta virallisesti pätevän näytön. Tutkimuksen kokonaisrakenne oli määritelty asianmukaisesti tutkimuspöytäkirjassa, ja sitä pidettiin hyväksyttävänä. Tutkimukseen osallistuvat henkilöt oli valittu tarkoituksenmukaisten valintaperusteiden mukaan ja hoito-ohjelma oli vakioitu, pois lukien farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin liittyvät tekijät. Näytteenottoväliä ja lääkkeitöntä jaksoa pidettiin riittävän pitkinä ja aineiston tilastollinen arviointi oli asianmukaista. LC-MS/MS-menetelmät oli validoitu molempien yhdisteiden analyysissä, ja näytteiden stabiilius oli dokumentoitu niiden varastoinnin ajalta.

Toimitetun aineiston pohjalta voitiin todeta biologinen samanarvoisuus 10 mg:ssa amlodipiinia ja 20 mg:ssa lisinopriilia seuraavien suun kautta annettujen lääkeannosten välillä: LISONORM FORTE; samanaikaisesti annetut NORVASC 10 mg- ja PRINIVIL 20 mg; LISONORM (5 mg amlodipiinia ja 10 mg lisinopriilia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste). $AUC(0-t)$ -, $AUC(0-\infty)$ - ja C_{max} -arvoille laskettujen 90 prosentin luottamusvälien vaihtelu oli 0,8–1,25 molemmissa komponenteissa (lisinopriili ja amlodipiini).

Mitä tulee turvallisuuteen, 3 henkilöä jäi pois tutkimuksesta. Yhteensä 96 lääkkeen annostelun jälkeistä haittavaikutustapahtumaa raportoitiin 35:llä 48 henkilöstä, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä. Kuten tämäntyyppisen lääkevalmisteen kanssa on odotettavissa, yleisin ilmoitettu haittavaikutus oli päänsärky. Lisäksi ilmeni runsaasti QT-ajan pidentymistä, jota havaittiin 16,7 prosentilla tutkittavista (n=8). QT-ajan pidentyminen ilmeni samalla tavalla kaikissa kolmessa eri hoitovaihtoehdossa, eikä lääkkeen antamista edeltävissä ja sen jälkeisissä QT-arvoissa ollut tilastollisesti merkittäviä eroja. Kolmen tutkitun hoitomuodon välillä ei siis ollut eroja amlodipiinin ja lisinopriilin annosteluun liittyvien haittavaikutusten osalta, eikä tutkimuksesta noussut esiin mitään turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- hakija on toimittanut biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen nro 67289, joka osoittaa, että tutkitussa tuotteessa amlodipiinin ja lisinopriilin farmakokineettiset profiilit kiinteäannoksisena yhdistelmänä ovat verrattavissa viitevalmisteiden (yhden vaikuttavan aineen lääkkeet) profiileihin,
- biologinen samanarvoisuus yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on osoitettu asianmukaisesti,
- tutkitun tuotteen turvallisuusprofiili ei eroa amlodipiinin ja lisinopriilin annosteluun liittyvien haittavaikutusten osalta kummastakaan vertailulääkkeestä,

CHMP suosittelee myyntiluvan/-lupien myöntämistä; valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat Lisonormia ja sen rinnakkaisnimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisonorm ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10/5 mg tabletit
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti sisältää 10 mg lisinopriilia (dihydraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”A+L”. Lämpimällä: noin 8 mm.
Jakouurre on tarkoitettu ainoastaan tabletin halkaisemiseksi, jotta nieleminen helpottuisi. Sitä ei ole tarkoitettu tabletin jakamiseksi samansuuruisiin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen verenpainetaudin hoito.

Lisonorm on tarkoitettu hoitovaihtoehtoksi sellaisilla potilailla, joiden verenpaine saadaan hallintaan samanaikaisesti annettavilla samansuuruisilla lisinopriini- ja amlodipiiniannoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Suurin vuorokausiannos on yksi tabletti. Koska ruualla ei ole vaikutusta Lisonormin imeytymiseen, se voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annos tulee titrata erikseen annettavilla lisinopriililla ja amlodipiinilla, jotta löydetään paras mahdollinen aloitus- ja ylläpitoannos. Lisonorm on tarkoitettu vain sellaisille potilaille, joiden suotuisimmiksi lisinopriilin ja amlodipiinin ylläpitoannoksiksi on titrattu vastaavasti 10 mg ja 5 mg. Munuaisten toimintaa sekä seerumin kalium- ja natriumpitoisuuksia tulee seurata Lisonorm-hoidon aikana. Jos munuaisten toiminta heikkenee, Lisonormin käyttö tulee lopettaa ja korvata yksittäisillä lääkeaineilla, jotka on sovitettu asianmukaisesti.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Amlodipiinin eliminaatio saattaa pitkittyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tällaisiin tapauksiin ei ole määritetty tarkkoja annossuosituksia, ja siksi lääkevalmistetta tulee antaa harkiten maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Lapset ja nuoret

Lisonormin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiailla lapsilla, koska turvallisuus- ja tehokkuustietoja ei ole.

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiinin tai lisinopriilin tehokkuus- tai turvallisuusprofiileissa ei havaittu ikään liittyviä muutoksia. Iäkkäillä potilailla annos tulee titrata potilaskohtaisesti lisinopriilin

ja amlodipiinin vapaalla yhdistelmällä, jotta löydetään paras mahdollinen ylläpitoannos. Lisonorm on tarkoitettu vain sellaisille potilaille, joiden suotuisimmiksi lisinopriilin ja amlodipiinin ylläpitoannoksiksi on titrattu vastaavasti 10 mg ja 5 mg (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys lisinopriilille tai jollekin muulle angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjälle.
- Yliherkkyys amlodipiinille tai jollekin muulle dihydropyridiinijohdannaiselle.
- Yliherkkyys jollekin apuaineelle.
- Vaikea hypotensio.
- Angioödeema aiemman ACE-estäjähoidon yhteydessä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema (ks. kohta 4.4.).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan hemodynaamisesti merkittävä ahtauma (aorttastenoosi, hypertrofinen kardiomyopatia), hiippaläpän ahtauma tai kardiogeeninen sokki.
- Sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen (ensimmäisen 28 päivän aikana).
- Epästabiili angina pectoris (lukuun ottamatta Prinzmetalin anginaa).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Merkittävää verenpaineen laskua ja näin ollen oireista hypotensiota voi esiintyä potilailla, joilla on diureettilääkityksestä johtuva neste- ja/tai natriumvaje tai muusta syystä (kuten voimakas hikoilu, pitkään kestänyt oksentelu ja/tai ripuli) aiheutuva nestevaje (ks. kohta 4.2). Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle, ja hänelle tulee tarvittaessa antaa laskimonsisäistä nestehoitoa (fysiologista keittosuolaliuosta infuusiona laskimoon). Natrium- ja/tai nestevaje tulisi mieluiten korjata ennen Lisonorm-hoidon aloittamista. Verenpainelääkkeen vaikutuksen voimakkuutta tulee seurata tarkoin alkuannoksen antamisen jälkeen.

Aortan tai hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen obstrukttiivinen kardiomyopatia

Muiden vasodilaattorien tavoin Lisonormia tulee antaa harkiten potilaille, joilla on hiippaläpän ahtauma tai este sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Joillakin verenpainepotilailla, joilla ei ole aiempaa ilmeistä munuaisverisuonisairautta, on tavattu yleensä pientä ja ohimenevää veren urean ja seerumin kreatiniinitason nousua, varsinkin kun ACE-estäjiä on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämän esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on jo munuaisten vajaatoiminta.

Muutamilla potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai yhden munuaisen valtimonahtauma ja jotka ovat saaneet ACE-estäjiä, on havaittu yleensä hoidon keskeyttämisen jälkeen korjautuvaa veren urea-arvojen ja seerumin kreatiniiniarvojen nousua. Tämä on erityisen todennäköistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annos tulee titrata potilaskohtaisesti erikseen annettavilla lisinopriililla ja amlodipiinilla, jotta löydetään paras mahdollinen ylläpitoannos. Lisonorm on tarkoitettu vain sellaisille potilaille, joiden optimaalisiksi lisinopriilin ja amlodipiinin ylläpitoannoksiksi on titrattu vastaavasti 10 mg ja 5 mg.

Jos munuaisten toiminta heikkenee, Lisonormin käyttö tulee lopettaa ja korvata yksittäisillä lääkeaineilla, jotka on sovitettu asianmukaisesti. Annoksen pienentäminen ja/tai diureettilääkityksen lopettaminen saattaa olla myös tarpeen.

Angioödeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, nielun ja/tai kurkunpään angioödeemaa on havaittu potilailla, jotka saavat ACE-estäjiä, kuten lisinopriilia. Tällaisissa tapauksissa Lisonormin käyttö tulee keskeyttää välittömästi ja potilaan terveydentilaa tulee seurata tarkoin, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan.

Jos turvotus rajoittuu kasvoihin, huuliin ja raajoihin, turvotus häviää yleensä spontaanisti. Antihistamiinit voivat kuitenkin lievittää oireita.

Angioödeema, johon liittyy kurkunpään turvotus, voi olla kuolemaan johtava. Jos turvotusta esiintyy kielessä, nielussa tai kurkunpäässä tai jos turvotus voi tukkia ilmatiet, ensiaputoimet tulee aloittaa viipymättä. Asianmukaisina hoitotoimina annetaan 0,3–0,5 mg adrenaliinia ihonalaisesti tai 0,1 mg adrenaliinia hitaana suonensisäisenä infuusiona ja sen jälkeen glukokortikoideja ja antihistamiineja samalla, kun elintoimintoja seurataan koko ajan.

ACE-estäjät aiheuttavat angioödeemaa useammin mustaihoisilla potilailla kuin muilla potilailla.

Harvoissa tapauksissa ACE-estäjiä saavilla potilailla on raportoitu suolen turvotusta. Näillä potilailla on esiintynyt vatsakipua (pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa tai ilman). Joissakin tapauksissa edeltävää kasvojen angioödeemaa ei esiintynyt ja C-1-esteraasin pitoisuudet olivat normaalit. Angioödeema diagnosoitiin TT- tai kaikukuvauksessa tai leikkauksessa, ja oireet hävisivät ACE-estäjän käytön lopettamisen jälkeen. Suolen angioödeema on otettava huomioon erotusdiagnoosissa, kun ACE-estäjiä saavalla potilaalla on vatsakipua.

Anafylaktoidiset reaktiot hemodialyysipotilailla

Anafylaktista sokkia on havaittu potilailla, joiden dialyysissa on käytetty polyakrylonitriilikalvoa (esim. AN69-kalvo) ja joita on hoidettu samanaikaisesti ACE-estäjillä. Tämän vuoksi tätä yhdistelmää on vältettävä. Näillä potilailla on suositeltava käyttää muun tyyppistä dialyysikalvoa tai eri ryhmään kuuluvaa verenpainelääkitystä.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Harvoissa tapauksissa ACE-estäjiä saaneilla potilailla on esiintynyt hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita (dekstroanisulfaatin kanssa tehdyn) LDL-afereesin aikana. Nämä reaktiot olivat vältettävissä keskeyttämällä väliaikaisesti ACE-estäjälääkitys ennen kutakin afereesia.

Mehiläisen/ampiaisen myrkyin siedätyshoito

ACE-estäjiä saaneilla potilailla on satunnaisesti esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita pistiäisten (*Hymenoptera*, esim. ampiaisen, mehiläisen) myrkyin siedätyshoidon aikana. Nämä hengenvaaralliset reaktiot voidaan välttää keskeyttämällä väliaikaisesti ACE-estäjälääkitys.

Maksatoksisuus

Hyvin harvoissa tapauksissa ACE-estäjät on yhdistetty oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisena ikteruksena tai hepatiittina ja joka johtaa fulminanttiin nekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismi ei ole selvillä. Jos Lisonorm-tabletteja saavalle potilaalle kehittyy ikterus tai potilaan maksaentsyymiarvot ovat merkitsevästi koholla, Lisonormin käyttö tulee keskeyttää ja potilaan terveydentilaa tulee seurata.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska mitään annossuosituksia ei ole määritetty, lääkevalmistetta tulee antaa harkiten ja hoidon odotettavissa olevat hyödyt ja mahdolliset vaarat tulee arvioida potilaskohtaisesti.

Hematologinen toksisuus

Hyvin harvoissa tapauksissa neutropeniaa, agranulosytoosia ja anemiasia on havaittu ACE-estäjiä saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Neutropeniaa esiintyy harvoin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Neutropenia ja agranulosytoosi korjautuvat ACE-estäjälääkityksen lopettamisen jälkeen. Lisonormia tulee käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on vaskulaarinen kollageenisairaus, jotka saavat immunosuppressiohoitoa tai allopurinoli- tai prokainamidihoitoa tai joilla on useita näistä komplisoivista tekijöistä, varsinkin jos potilaalla on jo munuaisten vajaatoiminta. Jotkut näistä potilaista ovat saaneet vakavia infektioita, jotka eivät ole muutamissa tapauksissa reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos Lisonormia käytetään tällaisilla potilailla, säännöllinen veren leukosyyttimääritys on suositeltavaa ja potilasta tulee pyytää ilmoittamaan mahdollisista infektioiden merkeistä.

Yskä

Yskää on havaittu usein ACE-estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää hoidon loputtua. ACE-estäjästä johtuva yskä tulee ottaa huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Leikkaus/yleisanestesia

Suurten leikkausten tai hypotensiota aiheuttavien anestesia-aineiden käytön yhteydessä lisinopriili saattaa estää angiotensiini II:n muodostumisen kompensatorisen reniinin vapautumisen seurauksena. Jos hypotensiota esiintyy, todennäköisesti tämän mekanismin seurauksena, se voidaan korjata plasmavolyymia lisäämällä.

Iäkkäät

Jos ikääntymiseen liittyy munuaisten toiminnan heikkeneminen, Lisonorm-annosta tulee säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2.).

Hyperkalemia

Seerumin kaliumpitoisuuksien nousua on havaittu joillakin ACE-estäjähoitoa saavilla potilailla. Hyperkalemiariski on potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, akuutti sydämen vajaatoiminta, kuivumistila, metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisä tai kaliumia sisältäviä suolavalmisteita tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen (esim. hepariini). Mikäli edellä mainittujen valmisteiden käyttö on välttämätöntä, tulee seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lisinopriiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat valmisteet: Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, amiloridi ja triamtereeni), kaliumlisä tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet tai muut lääkevalmisteet, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen (esim. hepariini), voivat johtaa hyperkalemiaan, kun niitä käytetään yhdessä ACE-estäjien kanssa, varsinkin munuaisten vajaatoimintaa tai muita sairauksia sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Jos kaliumpitoisuuteen vaikuttavia lääkkeitä määrätään yhdessä lisinopriilin kanssa, tulee seerumin kaliumpitoisuutta seurata. Tämän vuoksi samanaikaista käyttöä tulee harkita huolellisesti. Samanaikaisen käytön saa aloittaa vain, jos ollaan **erittäin varovaisia** ja seerumin kaliumpitoisuuksia ja munuaisten toimintaa **seurataan säännöllisesti**.

Diureetit: Jos diureetti lisätään Lisonormia saavan potilaan lääkitykseen, verenpainetta laskeva vaikutus yleensä voimistuu (ks. kohta 4.4). Lisinopriili vähentää diureettien aiheuttamaa kaliumin erittymistä virtsaan.

Muut verenpainelääkkeet: Näiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi voimistaa Lisonormin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Glyseryylnitratin ja muiden nitraattien tai muiden vasodilaattorien käyttö voi edelleen alentaa verenpainetta.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/nukutusaineet: ACE-estäjien samanaikainen käyttö voi edelleen alentaa verenpainetta (ks. kohta 4.4).

Alkoholi tehostaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Allopurinoli, prokainamidi, sytostaatit tai immuunivastetta heikentävät lääkkeet (systemiset kortikosteroidit) saattavat suurentaa leukopenian varaa, jos niitä annetaan samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa.

Antasidit alentavat samanaikaisesti käytettyjen ACE-estäjien biologista hyötyosuutta.

Sympatomeetit saattavat vähentää ACE-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Potilaita tulee seurata tarkoin, jotta varmistetaan toivottu vaikutus.

Diabeteslääkkeet: Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE-estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, oraaliset diabeteslääkkeet) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeria alentavaa vaikutusta ja siten suurentaa hypoglykemian varaa. Tämä ilmiö on todennäköisempi ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien suuret annokset asetyylisalisyylihappoa, ≥ 3 g/vrk) jatkuva käyttö voi heikentää ACE-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet ja ACE-estäjät suurentavat additiivisesti seerumin kaliumpitoisuutta, mikä voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset yleensä ovat palautuvia. Harvoissa tapauksissa voi ilmetä akuutti munuaisten vajaatoiminta, varsinkin potilailla, joilla munuaistoiminta on heikentynyt, kuten iäkkäillä ja kuivuneilla potilailla.

Litium: Litiumin eliminaatio saattaa vähentyä ACE-estäjien samanaikaisen käytön aikana, joten seerumin litiumpitoisuutta tulee seurata.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

CYP3A4-estäjät: Iäkkäillä potilailla tehty tutkimus osoitti, että diltiatsemi estää amlodipiinin metabolian, todennäköisesti CYP3A4:n välityksellä (plasma-pitoisuus kasvaa noin 50 %:lla ja amlodipiinin vaikutus voimistuu). Sitä mahdollisuutta ei voida sulkea pois, että voimakkaammat CYP3A4-estäjät (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) lisäävät amlodipiinin plasma-pitoisuutta diltiatsemiakin enemmän. Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta.

CYP3A4-induktorit: Amlodipiinin käyttö samanaikaisesti kouristuslääkkeiden (esim. karbamatsiini, fenobarbitali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni), rifampisiinin tai mäkikuismaa sisältävien rohdosten kanssa voi pienentää plasman amlodipiinipitoisuutta. Potilaan terveydentilaa on seurattava ja amlodipiiniannosta mahdollisesti säädettävä induktorihoitoon aikana ja sen lopettamisen jälkeen. Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta.

Muut: Amlodipiinia on annettu turvallisesti yhtenä lääkkeenä tiatsididiureettien, beetasalpaajien, ACE-estäjien, pitkäkestoisten nitraattien, kielen alle annettavan nitroglyseriinin, digoksiinin, varfariinin, atorvastatiinin, sildenafilin, antasidien (alumiinihydroksidigeeli, magnesiumhydroksidi, simetikoni), simetidiinin, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, antibioottien ja oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

ACE-estäjien käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja niiden käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Teratogeenisuusriskiä koskevasta epidemiologisesta näytöstä, jos äiti on altistunut ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ei voi tehdä varmoja johtopäätöksiä. Pientä riskin suurenemista ei voida kuitenkaan sulkea pois. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen ACE-estäjäaltistuksen tiedetään aiheuttavan toksisia vaikutuksia sikiölle (munuaistoiminnan heikkenemistä, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumishäiriöitä) ja vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota, hyperkalemiaa).

Vaikka joidenkin dihydropyridiiniyhdisteiden on havaittu olevan teratogeenisia eläimillä, rotilla ja kaneilla tehdyistä amlodipiinitutkimuksista saadut tiedot eivät ole osoittaneet teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käytöstä raskauden aikana ei ole kuitenkaan kliinistä kokemusta. Tämän takia amlodipiini on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Lisonormin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kokemusta riittävän kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Tämän takia Lisonorm on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Kun raskaus todetaan, Lisonorm-hoito on lopetettava välittömästi. Jos potilas suunnittelee raskautta, Lisonorm tulee vaihtaa sellaiseen vaihtoehtoiseen verenpainelääkkeeseen, jonka käyttö on osoitettu turvallisiksi raskauden aikana.

Imetys

Lisonormia ei suositella imettäville äideille, sillä lisinopriili voi erittyä äidinmaitoon (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyykö amlodipiini äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lisonorm saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (erityisesti hoidon alussa).

4.8 Haittavaikutukset

Vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa (n=195) haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut suurempi kumpaakin vaikuttavaa ainetta samanaikaisesti saavilla tutkimushenkilöillä verrattuna vaikuttavia aineita ainoana lääkkeenä saaviin potilaisiin. Haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aiemmin amlodipiinilla ja/tai lisinopriililla raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä, ja ne edellyttivät harvoin Lisonorm-hoidon lopettamista. Yhdistelmän yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (8 %), yskä (5 %) ja huimaus (3 %).

Vertailevissa kliinisissä kokeissa raportoitiin seuraavia haittavaikutuksia ≥ 1 %:lla potilaista, jotka saivat joko amlodipiiniä ja lisinopriilia samanaikaisesti tai amlodipiiniä tai lisinopriilia ainoana lääkkeenä (ks. alla oleva taulukko):

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Lisonorm (n=64)	Amlodipiini (n=64)	Lisinopriili (n=68)
Hermosto	Huimaus	3 %	1,5 %	4,4 %
	Päänsärky	8 %	6 %	8,8 %
Sydän	Sydämentykytys	1,5 %	4,6 %	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	5 %	3 %	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi		1,5 %	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	1,5 %		

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hoidettaessa lisinopriililla ja amlodipiinilla erikseen:

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset lisinopriililla	Haittavaikutukset amlodipiinilla
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Luuydindepressio, agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, anemia, imusolmukesairaudet	Trombosytopenia

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset lisinopriililla	Haittavaikutukset amlodipiinilla
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Autoimmuunisairaudet	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hypoglykemia	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen Harvinainen	Mielialan muutos, unihäiriöt Mielenterveyshäiriöt	Unettomuus, mielialan muutos
Hermosto	Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus, päänsärky Kiertohuimaus, parestesia, makuaistin häiriöt	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky Pyörtyminen, vapina, makuhäiriö, hypestesia, parestesia Perifeerinen neuropatia
Silmät	Melko harvinainen		Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen		Tinnitus
Sydän	Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	 Sydäninfarkti (ks. kohta 4.4.), takykardia, sydämentykytys	Sydämentykytys Sydäninfarkti, kammiotakykardia, eteisvärinä, rytmihäiriöt
Verisuonisto	Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Ortostaattinen hypotensio Aivohalvaus (ks. kohta 4.4.), valkosormisuus	Punastelu Hypotensio Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Yskä Nuha Bronkospasmi, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen keuhkokuume, sinuiitti	 Dyspnea, nuha Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Melko harvinainen	Ripuli, oksentelu Vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt	Vatsakipu, pahoinvointi Oksentelu, ruoansulatushäiriöt, suolen toiminnan muuttuminen, suun kuivuminen

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset lisinopriililla	Haittavaikutukset amlodipiinilla
	Harvinainen Hyvin harvinainen	Suun kuivuus Haimatulehdus, suolen angioödeema	 Haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminto, hepatiitti, kolestaattinen ikterus (ks. kohta 4.4)	Hepatiitti, ikterus, kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, nielun ja/tai kurkunpään yliherkkyys / angioödeema (ks. kohta 4.4.), ihottuma, kutina Psoriaasi, urtikaria, hiustenlähtö Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme. Pemfigus, hikoilu. Oireyhtymästä, johon voi kuulua yksi tai useampia seuraavista oireista, on raportoitu: kuume, vaskuliitti, lihaskipu, nivelkipu/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet (ANA), kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi, ihottuma, valoyliherkkyys tai muu ihoreaktio.	Hiustenlähtö, ihottuma, purppura, ihon värjäntyminen, hikoilu, kutina Erythema multiforme, angioedeema, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen		Nivelkipu, lihaskipu, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Munuaisten toiminnan häiriöt Akuutti munuaisten vajaatoiminta, uremia Oliguria/anuria	 Virtsaamishäiriö, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen Harvinainen	Impotenssi Gynekomastia	Impotenssi, gynekomastia

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset lisinopriililla	Haittavaikutukset amlodipiinilla
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen		Turvotus, väsymys
	Melko harvinainen	Väsymys, voimattomuus	Rintakipu, kipu, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, hyperkalemia, maksaentsyymien nousu	Painonnousu, painonlasku
	Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku Seerumin bilirubiinin nousu, hyponatremia	
	Hyvin harvinainen		Maksaentsyymien nousu

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa liiallisen ääreisverisuonten laajenemisen ja vaikean hypotension, verenkiertosokin, elektrolyyttitasapainon häiriötä, munuaisten vajaatoiminnan, hyperventilaatiota, takykardian, sydämentykytystä, bradykardian, huimausta, ahdistuneisuutta ja yskää.

Oireidenmukainen hoito (potilaan asettaminen selinmakuulle ja sydämen toiminnan, verenpaineen sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon seuranta ja tarvittaessa tukeminen) on suositeltavaa. Vaikeassa hypotensiossa alaraajat tulee nostaa koholle, ja jos laskimonsisäinen nesteytys ei saa aikaan tarvittavaa vastetta, lisätukitoimet ja ääreisverisuonten vasopressorien anto saattaa olla tarpeen, ellei se ole vasta-aiheista. Angiotensiini II:n antoa voidaan harkita, jos sitä on käytettävissä. Laskimonsisäisesti annettu kalsiumglukonaatti saattaa korjata kalsiumkanavan salpauksen vaikutukset.

Koska amlodipiini imeytyy hitaasti, vatsahuuhtelusta voi olla hyötyä joissakin tapauksissa.

Lisinopriili voidaan poistaa systeemisestä verenkierrosta hemodialyysillä. Amlodipiini sen sijaan sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiineihin, ja siksi dialyysi ei todennäköisesti hyödytä (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE-estäjät ja kalsiuminestäjät, ATC-koodi: C09BB03

Lisonorm on kiinteä (annos)yhdistelmä, jonka vaikuttavina aineina ovat lisinopriili ja amlodipiini.

Lisinopriili

Lisinopriili on angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjä, joka laskee plasman angiotensiini II -pitoisuutta ja sen seurauksena aldosteronipitoisuutta sekä nostaa verisuonia laajentavan bradykiniinin pitoisuutta. Se pienentää ääreisverisuonten vastusta ja systeemistä verenpainetta. Näiden muutosten lisäksi sydämen minuuttitilavuus saattaa suureta sydämen sykkeen pysyessä muuttumattomana. Myös

munuaisverenkierto saattaa parantua. Hyperglykeemisillä potilailla lisinopriili edistää heikentyneen endoteelitoiminnan palautumista.

Lisinopriilin verenpainetta alentava vaikutus alkaa yleensä tuntia sen antamisen jälkeen, ja se on suurimmillaan 6 tunnin jälkeen. Sen vaikutus kestää 24 tuntia. Tämä riippuu myös annoksesta. Lisinopriilin verenpainetta alentava vaikutus pysyy myös pitkällä aikavälillä. Lisinopriilihoidon äkilliseen keskeytykseen ei liity merkittävää kimmovastetta (verenpaineen nousua).

Vaikka lisinopriilin tärkein vaikutus välittyy reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän kautta, lisinopriili on myös tehokas verenpainepotilailla, joiden plasman reniiniaktiivisuus on vähäistä. Suoraan verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi lisinopriili vähentää albuminuriaa muuttamalla verisuonikerästen hemodynaamisia olosuhteita ja kudossrakennetta. Diabetespotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa ei havaittu veren glukoosipitoisuuden muutoksia eikä hypoglykemiatapausten nousua.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinityyppinen kalsiuminestäjä. Se estää kalsiumin sisäänvirtauksen sydänlihaksen ja verisuonten sileän lihaksen soluihin solukalvojen hitaiden kalsiumionikanavien läpi. Amlodipiini vähentää arteriolien sileän lihaksen jänneyttä ja siten verenkierron ääreisvastusta, mikä alentaa systeemistä verenpainetta. Amlodipiinilla on rasisurintakipua lievittävä vaikutus, mikä johtuu perifeeristen arteriolien laajenemisesta ja sydämen jälkikuormituksen pienenemisestä. Tämän seurauksena sydänlihaksen energiankulutus ja hapentarve vähenevät ilman, että aiheutuu reflektorista takykardiaa. Amlodipiini saattaa laajentaa sepelisuonia (valtimoja ja arterioleja); se parantaa sydänlihaksen hapensaantia sekä terveillä että iskeemisillä alueilla.

Kerran vuorokaudessa otettu amlodipiini vähentää sekä makuu- että seisoma-asennossa olevien hypertoniapotilaiden verenpainetta koko 24 tunnin ajan. Hitaan vaikutustavan takia äkillistä verenpaineen laskua ei esiinny.

Kalsiuminsalpaus laajentaa suoraan valtimoita ja saa aikaan natriumin ja veden kerääntymisen. Odotettavissa on reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (RAAS) kompensatorinen aktivoituminen. Tämän takia ACE-estäjien aktivoimat vastakkaissäätelymekanismit saattavat edistää lisääntyneen suolansaannin aiheuttamien fysiologisten vasteiden palautumista.

5.2 Farmakokinetiikka

Lisinopriili

Plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 6 tunnin kuluttua suun kautta otetun lääkkeen nauttimisesta. Biologinen hyötyosuus on 29 %. Lisinopriili ei sitoudu muihin plasmaproteiineihin kuin ACE-estäjiin. Se ei metaboloitu elimistössä, vaan erittyy muuttumattomana virtsaan. Lisinopriilin tehokas puoliintumisaika on noin 12,6 tuntia. Suurin osa lääkkeestä eli proteiineihin sitoutumaton osa eliminoituu ensin, minkä jälkeen ACE-estäjiin sitoutunut lisinopriili eliminoituu hitaammin. Tämä voi pitkittää verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Lisinopriilin eliminaatio kestää kauemmin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, ja siksi saattaa olla tarpeen pienentää heidän annostaan (ks. kohta 4.2).

Lisinopriili voidaan poistaa plasmasta dialyysillä.

Amlodipiini

Amlodipiini imeytyy hitaasti ja lähes kokonaan ruuansulatuskanavasta suun kautta nautitun lääkkeen jälkeen. Ruuan nauttiminen ei vaikuta sen imeytymiseen. Plasman huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan 6–10 tunnin kuluttua annostelusta. Amlodipiinin hyötyosuus on 64–80 %. Sen jakautumistilavuus on noin 20 l/kg. Systeemisessä verenkierrossa 95–98 % amlodipiinista on sitoutunut plasmaproteiineihin. Suurin osa amlodipiinista metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % muuttumattomasta kanta-aineesta ja 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan. Eliminaatio plasmasta on kaksivaiheinen, ja lopullinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30–50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7–8 peräkkäisen päivän annostelun jälkeen. Suurin osa amlodipiinista

muuttuu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % muuttumattomasta kanta-aineesta erittyy virtsaan. Amlodipiiniä ei voi poistaa plasmasta dialyysillä.

Amlodipiinin huippupitoisuuden ($t_{\max}$) saavuttaminen plasmassa kestää yhtä kauan sekä iäkkäillä että nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistuma on yleensä alentunut iäkkäillä, mikä johtaa AUC-arvon suurenemiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen. Iäkkäät ja nuoret potilaat sietävät yhtä hyvin samansuuruisia amlodipiiniannoksia, ja siksi iäkkäille ihmisille suositellaan tavanomaista annosta.

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin plasmapitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeuteen.

Kiinteä annosyhdistelmä

Lisonormin vaikuttavilla aineilla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Farmakokineettiset parametrit (AUC-arvo, $C_{\max}$, $t_{\max}$, puoliintumisaika) eivät eronneet siitä, kun lääkeaineet annettiin erikseen.

Ruoka ei vaikuta Lisonormin imeytymiseen ruoansulatuskanavasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisinopriili

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisinopriili ei vaikuttanut naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen annosten ollessa korkeintaan 300 mg/kg (33 kertaa suurempi kuin suurin ihmisille suositeltu vuorokausiannos verrattuna kehon pinta-alaan). Lisinopriililla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, kun hiirille annettiin 55 kertaa, rotille 33 kertaa ja kaneille 0,15 kertaa suurinta ihmisille suositeltua vuorokausiannosta suurempi annos.

Amlodipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tiineinä olevilla rotilla ja kaneilla ei havaittu teratogeenisiä tai muita alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia, kun niille annettiin amlodipiiniä korkeintaan 10 mg/kg (rotille 8 kertaa ja kaneille 23 kertaa suurinta ihmisille suositeltua 10 mg:n vuorokausiannosta (annosperusteena mg/m^2) suurempi annos). Tällaiset amlodipiinin annostasot pitkittävät sekä tiinehtimistä että synnytyksen kestoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja kosteudelta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 tablettia valkoisissa, läpinäkymättömissä PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti.]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti.]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti.]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kartonkikotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lisonorm (ks. liite I) 10/5 mg tabletit
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]
lisinopriili/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin tabletti sisältää 10 mg lisinopriilia (dihydraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

3. APUAINEET**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja kosteudelta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Täytetään kansallisesti.]

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti.]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lisonorm 10/5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisonorm (ks. liite I) 10/5 mg tabletit
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]
lisinopriili/amlodipiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Täytetään kansallisesti.]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[Käyt. viim.]

4. ERÄNUMERO

[Erä]

5. MUU

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Lisonorm ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg / 5 mg tabletit
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]
Lisinopriili/amlodipiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai jos kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Lisonorm on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Lisonormia
3. Miten Lisonormia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lisonormin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ LISONORM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Lisonorm-tabletti on yhdistelmävalmiste, joka sisältää amlodipiinia, kalsiuminestäjiin kuuluvaa lääkettä, ja lisinopriilia, angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjiin kuuluvaa lääkettä. Lisonormia käytetään hypertension eli korkean verenpaineen hoitoon. Sinulla ei ehkä ole liian korkeasta verenpaineesta johtuvia oireita, mutta korkea verenpaine voi lisätä tiettyjen lisäsairauksien varaa (kuten aivohalvaus tai sydänkohtaus), jos et ota Sinulle määrättyä verenpainelääkettä säännöllisesti.

2. ENNEN KUIN OTAT LISONORMIA

Älä ota Lisonormia

Älä ota tätä lääkettä:

- jos olet allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle tai Lisonormin jollekin muulle aineelle
- jos olet allerginen muulle ACE-estäjälle (kuten enalapriili, kaptopriili ja ramipriili) tai muulle kalsiuminestäjälle (kuten nifedipiini, felodipiini tai nimodipiini)
- jos Sinulla on angioödeema eli äkillinen verisuoniperäinen turvotus (oireita ovat mm. kutina, nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen ja käsien, nielun, suun tai silmäluomien turvotus), joka liittyy ACE-estäjähoitoon tai sitten ei
- jos verenpaineesi on liian matala (vaikea hypotensio)
- jos Sinulla on aortan ahtauma (aorttastenoosi) tai sydämen hiippaläpän ahtauma (mitraalistennoosi), sydänlihaksen paksuuntumista (hypertrofinen sydänlihassairaus) tai sydänperäinen sokki (kudosten verensaanti ei ole riittävä)
- jos Sinulla on epävakaa angina pectoris eli rintakipu (paitsi Prinzmetal-angiina)
- jos olet saanut sydänkohtauksen (sydäninfarktin) edeltävän 28 päivän aikana
- jos olet raskaana tai luulet olevasi raskaana
- jos imetät.

Ole erityisen varovainen LISONORMIN suhteen

Tarkista ennen lääkkeen ottoa lääkäriltäsi, jos:

- Sinulla on sydänvaivoja
- Sinulla on munuaisvaivoja
- Sinulla on maksavaivoja

- saat dialyysihoitoa
- olet saamassa LDL-afereesihoitoa kolesterolin poistamiseksi
- olet yli 65-vuotias
- Sinulla on vähäsuolainen ruokavalio tai käytät kaliumia sisältäviä suolavalmisteita tai kaliumlisää
- Sinulla on ripuli tai oksentelua
- saat siedätyshoitoa mehiläisen tai ampiaisen pistosta aiheutuvan allergian vähentämiseksi
- otat joitakin alla mainittuja lääkkeitä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Ilmoita lääkäriillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa ilman reseptiä (lääkemääräystä).

Kaliumia säästäviä diureetteja eli nesteenpoistolääkkeitä (kuten spironolaktonia, amiloridia ja triamtereenia) saa käyttää Lisonormin kanssa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa.

Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos Lisonormia otetaan seuraavien lääkkeiden kanssa:

- diureetit (nesteenpoistolääkkeet)
- muut verenpaineen alentamiseen käytetyt lääkkeet (verenpainelääkkeet)
- steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, kuten asetyyilisalisyylihappo (käytetään niveltulehduksen, lihaskipujen, päänsäryn, tulehduksen ja kuumeen hoitoon)
- litium, psykoosilääkkeet (käytetään mielenterveyshäiriöiden hoitoon)
- insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet
- autonomista hermostoa kiihottavat lääkkeet (sympatomimeetit), kuten efedriini, fenyyliEFIriini, ksylometatsoliini ja salbutamoli (käytetään tukkoisuuden, yskän, nuhakuumeen ja astman hoitoon)
- immuunivastetta heikentävät lääkkeet (käytetään siirretyn elimen hyljinnän estoon)
- allupurinoli (käytetään kihdin hoitoon)
- huumausaineet, morfiini ja vastaavat vaikean kivun hoitoon käytettävät lääkkeet
- syöpälääkkeet
- antasidit (käytetään vatsan liikahappoisuuden hoitoon)
- nukutus- ja puudutusaineet (käytetään leikkauksissa ja joissakin hammastoimenpiteissä). Kerro lääkäriille tai hammaslääkäriille ennen puudutus- tai nukutusaineen antamista, että otat Lisonormia, sillä on vaara, että verenpaine laskee äkillisesti lyhytaikaisesti.
- kouristuslääkkeet, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- bakteeri-infektion (rifampisiini), HIV:n (ritonaviiri) tai sieni-infektioiden (ketokonatsoli) hoitoon käytettävät lääkkeet
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdokset.

Lisonormin otto ruuan ja juoman kanssa

Lisonormia voi ottaa ruuan kanssa tai ilman, mutta alkoholia tulee välttää hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Lisonormia **ei saa** ottaa raskauden eikä imetyksen aikana.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lisonorm voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

3. MITEN LISONORMIA OTETAAN

Ota Lisonormia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Jos Sinusta tuntuu, että Lisonormin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Jos otat enemmän Lisonormia kuin Sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai mene lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti hyvin alhaisen verenpaineen, joka vaatii tarkan seurannan. Jos Sinulla on tyypillisiä oireita, kuten huimausta ja päänsärkyä, Sinut on asetettava makuuasentoon kasvot ylöspäin. Lääkärisi huolehtii jatkotoimenpiteistä.

Jos unohdat ottaa Lisonormia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Näin vältät yliannostuksen vaaran. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Lisonormikin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen: vaikuttaa useampaan kuin yhteen käyttäjään kymmenestä
- yleinen: vaikuttaa 1–10 käyttäjään sadasta
- melko harvinainen: vaikuttaa 1–10 käyttäjään tuhannesta
- harvinainen: vaikuttaa 1–10 käyttäjään kymmenestä tuhannesta
- hyvin harvinainen: vaikuttaa alle yhteen käyttäjään kymmenestä tuhannesta
- tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin.

Yleisiä haittavaikutuksia Lisonorm-tablettien kliinisessä tutkimuksessa olivat seuraavat: päänsärky, yskä, huimaus, sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke) ja kutina.

Lisonormin käytön yhteydessä saattaa esiintyä allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita). Lopeta Lisonormin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos Sinulla on joitain seuraavista *angioedeeman* oireista:

- hengitysvaikeuksia ja mahdollisesti kasvojen, huulten, kielen ja/tai nielun turpoamista
- kasvojen, huulten, kielen ja/tai nielun turpoamista, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä
- voimakasta ihon kutinaa (ja kohonneita patteja).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu pelkän amlodipiinin tai lisinopriilin käytön yhteydessä (vaikuttavat aineet), mutta niitä voi esiintyä myös Lisonormin kanssa:

Amlodipiini

Yleiset haittavaikutukset

Päänsärky, turvotus (esimerkiksi nilkkojen turvotus), väsymys, uneliaisuus, kuvotus, huimaus, vatsakipu, sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke), pahoinvointi, punoitus. Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa Sinulle ongelmia tai jos ne kestävät yli viikon.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Ihottuma, ihon kutina, ruuansulatusvaivat, hengenahdistus, lihaskouristukset, suolen toiminnan muuttuminen, lihas- tai nivelkipu, selkäkipu, rintakipu, mielialanvaihtelut, vapina, näköhäiriöt, korvien soiminen, matala verenpaine, hengitysvaikeudet, makuhäiriö, nuha, tihentynyt virtsaamistarve, suun kuivuus, jano, kiputunteiden häviäminen, lisääntynyt hikoilu, pyörtyminen, heikkous, rintojen suureneminen miehillä, impotenssi, painonnousu, painonlasku.

Erittäin harvinaiset haittavaikutukset

Allergiset reaktiot, maksakokeen epänormaalit arvot, maksatulehdus (hepatiitti), ihon keltaisuus (ikterus), verensokerin nousu, sydänkohtaus (sydäninfarkti), epäsäännöllinen sydämensyke (rytmihäiriöt), yskä, voimakkaat ihoreaktiot, ikenien turvotus tai arkuus, punaiset iholäikät.

Lisinopriili

Yleiset hättävääikutukset

Päänsärky, huimaus tai heikotus varsinkin nopeasti seisomaan noustessa, ripuli, yskä, oksentelu, virtsamäärän väheneminen.

Melko harvinaiset hättävääikutukset

Mielialanvaihtelut, angioedeema (yliherkkyyssreaktio, johon liittyy huulten, kasvojen ja kaulan sekä joskus jalkojen ja käsien äkillinen turvotus; mustaihoisilla potilailla esiintyy enemmän angioödeemaa kuin muilla), ihonvärin muutos (sinerrys, jota seuraa punoitus) ja/tai sormien tai varpaiden tunnottomuus tai pistely (valkosormisuus), makuaistin muutokset, voimattomuus, uneliaisuus tai nukahtamisvaikeudet, kumalliset unet, nopea sydämensyke, nuha, pahoinvointi, vatsakipu tai ruuansulatusvaivat, ihottuma, kutina, impotenssi, väsymys, lihasten heikkous.

Harvinaiset hättävääikutukset

Sekavuus, äkilliset munuaisvaivat, suun kuivuus, hiustenlähtö, psoriaasi, rintojen suureneminen miehillä.

Verenkuvan huononeminen: veren punasolujen määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku (trombosytopenia), valkosolujen määrän lasku (neutropenia, leukopenia, agranulosytoosi). Tämä saattaa johtaa pitkittyneeseen verenvuotoon, väsymykseen, heikkouteen, imusolmukesairauteen tai autoimmuunisairauteen (keho hyökkää itseään vastaan). Infektiot ovat tavallista todennäköisempiä.

Erittäin harvinaiset hättävääikutukset

Verensokerin lasku (hypoglykemia), poskiontelokipu, hengityksen vinkuminen, keuhkotulehdus, ihon ja/tai silmien keltaisuus (ikterus), maksa- tai haimatulehdus, vaikeat ihosairaudet (oireina punaisuus, rakkulat ja kesiminen), hikoilu.

Jos havaitset sellaisia hättävääikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai jos kokemasi hättävääikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. LISONORMIN SÄILYTTÄMINEN

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja kosteudelta suojattuna.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Lisonormia viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Tämä on ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa merkinnän EXP (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet ympäristöä.

6. MUUTA TIETOA

Mitä LISONORM sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat lisinopriili ja amlodipiini. Kukin tabletti sisältää 10 mg lisinopriilia (dihydraattina) ja 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, litteitä, viistoreunaisia, ja niiden toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”A+L”. Lämpimitt: noin 8 mm.

Jakouurre on tarkoitettu ainoastaan tabletin halkaisemiseksi, jotta nieleminen helpottuisi. Sitä ei ole tarkoitettu tabletin jakamiseksi samansuuruisiin annoksiin.

Pakkaus sisältää 30 tablettia valkoisissa, läpinäkymättömissä PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkausissa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa ETA:n jäsenvaltioissa seuraavilla nimillä:

{Jäsenvaltion nimi} {Lääkevalmisteiden nimi}

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti.]

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}.

[Täytetään kansallisesti.]