

ANNEXE I

**LISTE DES DENOMINATIONS, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGE DU
MEDICAMENT, MODE D'ADMINISTRATION, DEMANDEURS / TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
Bulgarie	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie		Dironorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
République tchèque		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
Estonie		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie.	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
Hongrie	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie.		Lisonorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
Lettonie		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie.	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
Lituanie		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie.	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
Pologne		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie.	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale
Roumanie		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale

¹ Nom en instance d'approbation

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Mode d'administration</u>
		Hongrie.				
République slovaque		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hongrie.	Dironorm	10 mg/5 mg	comprimés	par voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS-PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LISONORM ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Lisonorm est une nouvelle combinaison à dose fixe contenant 10 mg de lisinopril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou ECA) et 5 mg d'amlodipine (un antagoniste du calcium), et est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est bien contrôlée par du lisinopril et de l'amlodipine, administrés simultanément à une dose similaire. Le demandeur, Gideon Richter, a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans plusieurs États membres (CZ, EE, LT, LV, PL, RO, et SK,) par le biais d'une procédure de reconnaissance mutuelle dans le cadre de laquelle la Hongrie est intervenue comme État membre de référence. Une procédure de saisine au titre de l'article 29 a été lancée suite à des inquiétudes soulevées par la République tchèque et la Lettonie en raison de risques potentiels graves pour la santé publique compte tenu de l'insuffisance de preuves de bioéquivalence, puisque le demandeur n'a pas utilisé les produits d'origine (Aulin Gel) en tant que traitements de référence, mais a utilisé des génériques contenant des monocomposants dans l'étude de bioéquivalence présentée au départ.

Conformément aux dispositions réglementaires (CHMP/EWP/191583/2005), une preuve formelle de bioéquivalence, la trace d'une expérience thérapeutique d'envergure et un rapport bénéfice/risque positif établi de façon appropriée doivent être démontrés pour les nouveaux produits de combinaison à dose fixe revendiquant une indication de substitution. Pour Lisonorm (une nouvelle combinaison lisinopril 10 mg/amlodipine 5 mg), aucun rapport bénéfice/risque positif n'avait été établi étant donné que l'étude de bioéquivalence soumise initialement n'a pas été réalisée sous contrôle approprié et que les résultats préliminaires d'une nouvelle étude de bioéquivalence (n° 67289) n'ont pas permis une évaluation complète du rapport bénéfice/risque.

Par conséquent, le demandeur a reconnu les limites résultant de la sélection du produit au cours de l'étude initiale pivot de BE et a réalisé une étude (protocole n° 67289) afin d'examiner la bioéquivalence de LISONORM FORTE (combinaison fixe d'amlodipine 10 mg et de lisinopril 20 mg), l'administration conjuguée de NORVASC 10 mg (contenant de l'amlodipine 10 mg) et de PRINIVIL 20 mg (contenant du lisinopril 20 mg) et LISONORM (combinaison fixe d'amlodipine 5 mg et de lisinopril 10 mg) à jeun.

Des paramètres pharmacocinétiques ont été calculés pour l'amlodipine et le lisinopril au moyen du logiciel Bioequiv 3.5 en utilisant une approche indépendante modèle. Le demandeur a fourni les résultats pharmacocinétiques pour l'amlodipine et le lisinopril ainsi que des courbes semi-logarithmiques moyennes de vitesse circulatoire de plasma. Les rapports de moyenne géométrique, des intervalles de confiance de 90 % et des CVs intra-individuels correspondants pour C_{max} , AUC_{0-t} et $AUC_{0-\infty}$ pour l'amlodipine et le lisinopril ont aussi été présentés.

Globalement, le CHMP a considéré que le demandeur avait répondu de façon appropriée en fournissant les résultats d'une étude supplémentaire, BES n° 67289, et qu'il avait fourni des preuves formelles de bioéquivalence. La conception globale de l'étude a été correctement spécifiée préalablement dans le protocole et a été considérée acceptable. Les individus ont été sélectionnés selon des critères d'inclusion appropriés et le régime a été uniformisé, en excluant les facteurs ayant une influence sur les interactions pharmacocinétiques. L'intervalle d'échantillonnage et la période de sevrage ont été estimés suffisamment longs et l'évaluation statistique était également appropriée. Les méthodes LC-MS/MS ont été validées pour l'analyse des deux composants, et la stabilité des échantillons a été documentée durant la période de stockage des échantillons.

Sur la base des données fournies, la bioéquivalence de l'amlodipine 10 mg et du lisinopril 20 mg après l'administration de doses orales simples de LISONORM FORTE, la co-administration de NORVASC 10 mg et de PRINIVIL 20 mg, ou l'administration de LISONORM (combinaison fixe d'amlodipine 5 mg et de lisinopril 10 mg) a pu être démontrée. Les intervalles de confiance de 90 % calculés pour $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ et C_{max} étaient de l'ordre de 0,8-1,25 pour les deux composants (lisinopril et amlodipine).

En ce qui concerne la sécurité, 3 sujets ont abandonné. Un total de 96 effets indésirables après administration a été rapporté par 35 des 48 sujets qui ont reçu au moins une dose du médicament d'étude. Comme on peut s'y attendre pour ce type de produit médicamenteux, les effets indésirables les plus communément rapportés ont été les maux de tête. De plus, une grande occurrence d'allongement de l'intervalle QT a été observée chez 16,7 % des sujets (n=8). L'apparition de l'allongement de l'intervalle QT était similaire dans les 3 options de traitement différentes, et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les valeurs QTc pré-dose et post-dose. En résumé, il n'y a aucune différence en ce qui concerne les effets indésirables associés à l'administration d'amlodipine et de lisinopril entre les trois traitements examinés, et aucun autre problème de sécurité n'a été soulevé suite aux résultats de l'étude.

MOTIFS

Considérant que :

- le demandeur a présenté une étude de bioéquivalence, n° 67289, qui montre que le produit test induit des profils PK comparables pour l'amlodipine et le lisinopril dans la combinaison à dose fixe à ceux des produits de référence (monocomposants),
- la bioéquivalence avec les produits à composant unique a bien été démontrée,
- le profil de sécurité du produit test ne montre aucune différence en ce qui concerne les effets indésirables associés à l'administration d'amlodipine et de lisinopril en comparaison avec chacun des traitements de référence,

le CHMP a recommandé l'octroi de(s) (l')autorisation(s) de mise sur le marché pour laquelle (lesquelles) le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés à l'annexe III pour Lisonorm et les dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lisonorm et noms associés (voir Annexe I) 10/5 mg comprimés
[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril (sous forme dihydraté) et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond, plat, à bords chanfreinés, de couleur blanche ou blanc cassé, comportant une barre de cassure sur une face et l'inscription „A+L” en relief sur l'autre face. Diamètre : environ 8 mm.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Lisonorm est indiqué en tant que traitement substitutif chez les patients présentant une pression sanguine suffisamment contrôlée par l'administration concomitante de lisinopril et d'amlodipine à la même dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est d'un comprimé pris une fois par jour. La dose quotidienne maximale est d'un comprimé. La prise d'aliments n'affectant pas l'absorption, Lisonorm peut être pris sans tenir compte des repas.

Patients présentant une insuffisance rénale

Afin de déterminer les doses de départ et d'entretien optimales chez les insuffisants rénaux, la recherche de la posologie devra être effectuée chez chaque patient à l'aide des composants individuels lisinopril et amlodipine. Lisonorm est indiqué uniquement chez les patients pour lesquels la dose d'entretien optimale de lisinopril et d'amlodipine a été déterminée à 10 mg et 5 mg respectivement. La fonction rénale et les taux sériques de potassium et de sodium devront être surveillés pendant le traitement par Lisonorm. En cas de détérioration de la fonction rénale, l'utilisation de Lisonorm devra être interrompue et remplacée par les composants individuels ajustés de manière adéquate.

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'élimination de l'amlodipine peut être prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Aucune recommandation précise de dosage n'a été établie pour de tels cas ; par conséquent, ce médicament devra être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Enfants et adolescents

Lisonorm ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Personnes âgées (> 65 ans)

Lors des études cliniques, il n'est apparu aucune modification liée à l'âge des profils d'efficacité ou de sécurité de l'amlodipine ou du lisinopril. Afin de déterminer la dose d'entretien optimale chez les patients âgés, la recherche de la posologie devra être effectuée chez chaque patient individuellement à l'aide de l'association libre lisinopril et amlodipine. Lisonorm est indiqué uniquement chez les patients pour lesquels la dose d'entretien optimale de lisinopril et d'amlodipine a été déterminée à 10 mg et 5 mg respectivement (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lisinopril ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).
- Hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dérivé de la dihydropyridine.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Hypotension sévère.
- Antécédents d'angio-œdème associés à un traitement précédent par IEC.
- Œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique (voir rubrique 4.4).
- Obstruction hémodynamiquement significative de la chambre de chasse du ventricule gauche (rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive), rétrécissement mitral ou choc cardiogénique.
- Défaillance cardiaque consécutive à un infarctus aigu du myocarde (au cours des 28 derniers jours).
- Angor instable (à l'exception de l'angor de Prinzmetal).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une baisse substantielle de la pression sanguine et, par conséquent, une hypotension symptomatique peuvent intervenir chez les patients présentant une déplétion volumique et/ou sodique résultant d'un traitement diurétique, une perte d'eau d'origine autre telle qu'une diaphorèse excessive, des vomissements prolongés et/ou une diarrhée (voir rubrique 4.2). En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et une rééquilibration hydro-électrolytique par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse de sérum physiologique) devra être mise en œuvre si nécessaire. Il est préférable que la déplétion volumique et/ou sodique soit corrigée avant d'entamer le traitement par Lisonorm. L'importance de l'effet antihypertenseur doit être étroitement surveillée après administration de la dose initiale.

Rétrécissement aortique et mitral, cardiomyopathie obstructive

Comme pour tous les vasodilatateurs, Lisonorm doit être administré avec précaution chez les patients ayant une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche et une sténose de la valve mitrale.

Altération de la fonction rénale

Certains patients hypertendus ne présentant en apparence aucune maladie rénovasculaire préexistante ont connu des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, généralement légères et transitoires, notamment quand des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été administrés concomitamment à un diurétique. Il est plus probable que ceci se produise chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère d'un seul rein et qui ont reçu un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, il a été observé des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, généralement réversibles à l'interruption du traitement. Il est notamment probable que ceci se produise chez les insuffisants rénaux. Afin de déterminer la dose d'entretien optimale chez les patients présentant une insuffisance rénale, la recherche de la posologie devra être effectuée chez chaque patient à l'aide des composants individuels lisinopril et amlodipine, avec une étroite surveillance de la fonction rénale. Lisonorm est indiqué uniquement chez les patients pour lesquels la dose d'entretien optimale de lisinopril et d'amlodipine a été déterminée à 10 mg et 5 mg respectivement.

En cas de détérioration de la fonction rénale, le traitement par Lisonorm devra être interrompu et remplacé par les composants individuels ajustés de manière adéquate. Une réduction de la posologie et/ou l'interruption du traitement diurétique pourront également être requises.

Angio-œdème

Des angio-œdèmes du visage, des membres, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été signalés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, lisinopril inclus. Dans de tels cas, le traitement par Lisonorm doit être immédiatement interrompu et le patient maintenu sous étroite surveillance médicale jusqu'à résolution complète et durable des symptômes.

Lorsque l'œdème n'intéresse que le visage, les lèvres et les membres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Si l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, ou s'il est probable qu'il entraîne une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Les mesures appropriées comprennent l'administration sous-cutanée de 0,3-0,5 mg d'adrénaline ou la lente administration intraveineuse de 0,1 mg d'adrénaline, suivie de glucocorticoïdes et d'antihistaminiques, avec surveillance simultanée des fonctions vitales.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients de race noire.

Des œdèmes intestinaux ont été rapportés dans de rares cas chez des patients traités par IEC. Ces patients se sont présentés avec une douleur abdominale (avec ou sans nausée et vomissement) ; dans certains cas, les patients n'avaient présenté aucun angio-œdème facial précédent et les taux de C1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiqué par des examens comprenant scanographie ou échographie, ou encore par intervention chirurgicale, et les symptômes ont régressé après interruption du traitement par IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC se présentant avec une douleur abdominale.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Un choc anaphylactique a été rapporté chez les patients dialysés avec une membrane de polyacrylonitrile (ex. : AN 69) et traités concomitamment par un IEC ; par conséquent, cette association doit être évitée. Chez ces patients, il est recommandé d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Ont été rapportées, dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Désensibilisation au venin d'abeille/guêpe

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère (ex. : guêpe, abeille) ont parfois eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions menaçant la vie du patient peuvent être évitées en interrompant temporairement les IEC.

Hépatotoxicité

Dans de très rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome débutant par une hépatite ou un ictère cholestatique et évoluant vers une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous comprimés de Lisonorm qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par Lisonorm et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée.

Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Aucune recommandation posologique n'ayant été établie, ce médicament doit donc être administré avec prudence, en sousesant individuellement les avantages attendus et les risques potentiels du traitement.

Toxicité hématologique

Dans de très rares cas, des neutropénies, agranulocytoses, thrombopénies et anémies ont été rapportées chez certains patients sous IEC (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Les neutropénies et agranulocytoses sont réversibles après interruption du traitement par l'IEC. Lisonorm doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si Lisonorm est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection.

Toux

Une toux a été fréquemment rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale/Anesthésie générale

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le lisinopril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient, probablement due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par remplissage vasculaire.

Personnes âgées

Quand l'âge avancé est associé à une détérioration de la fonction rénale, il convient de se conformer aux adaptations de la posologie de Lisonorm prévues pour les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Hyperkaliémie

Des élévations du potassium sérique ont été observées chez certains patients traités par IEC. Les patients à risque d'hyperkaliémie comprennent les insuffisants rénaux, les diabétiques, les patients présentant une décompensation cardiaque aiguë, une déshydratation, une acidose métabolique, les patients utilisant de manière concomitante des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments potassiques ou des sels de remplacement contenant du potassium, ou encore tout médicament associé à des augmentations du potassium sérique (ex. : héparine). Si une utilisation concomitante des substances mentionnées ci-dessus est nécessaire, un contrôle régulier du potassium sérique est recommandé (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions liées au lisinopril

Substances affectant les taux de potassium : Les diurétiques d'épargne potassique (ex. : spironolactone, amiloride et triamterène), les suppléments potassiques ou les sels de remplacement contenant du potassium et autres substances susceptibles d'accroître les taux de potassium (ex. : héparine) peuvent entraîner une hyperkaliémie en cas d'association aux IEC, particulièrement chez les patients présentant une insuffisance rénale et autres conditions préexistantes (voir rubrique 4.4). Si un médicament affectant les taux de potassium doit être prescrit en association au lisinopril, le contrôle du potassium sérique est conseillé. Par conséquent, l'administration concomitante doit être envisagée avec prudence et entreprise uniquement avec **grande précaution et accompagnée de contrôles réguliers** à la fois du potassium sérique et de la fonction rénale.

Diurétiques : Quand un diurétique est ajouté au traitement d'un patient sous Lisonorm, l'effet antihypertenseur est généralement additif (voir rubrique 4.4). Le lisinopril mitige l'effet kaliurétique des diurétiques.

Autres antihypertenseurs : L'usage concomitant de ces agents peut accroître les effets hypotenseurs de Lisonorm. L'usage concomitant de trinitrine et autres nitrates ou autres vasodilatateurs peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression sanguine.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques : L'utilisation concomitante avec les IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression sanguine (voir rubrique 4.4).

L'alcool stimule l'effet hypotenseur.

L'allopurinol, le procainamide, les cytostatiques ou les immunosuppresseurs (corticoïdes généraux) peuvent entraîner un risque accru de leucopénie en cas d'administration concomitante aux IEC.

Les antiacides réduisent la biodisponibilité de l'usage concomitant d'IEC.

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC ; les patients devront être étroitement surveillés afin de confirmer l'obtention de l'effet souhaité.

Antidiabétiques : Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et de médicaments antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble survenir plus fréquemment au cours des premières semaines de co-administration et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : L'administration chronique d'AINS, dont l'acide acétylsalicylique à dose élevée ≥ 3 g/jour, peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC. Les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. Rarement, des cas d'insuffisance rénale aiguë peuvent survenir, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme les patients âgés ou déshydratés.

Lithium : L'élimination du lithium peut être réduite lors de l'administration concomitante d'un IEC et, par conséquent, une surveillance des concentrations sériques de lithium doit être mise en œuvre.

Interactions liées à l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4 : Une étude chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlodipine, probablement via le CYP3A4 (la concentration plasmatique augmente d'environ 50 % et l'effet de l'amlodipine est accru). La possibilité que des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 (soit kétoconazole, itraconazole, ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine de façon plus importante que le diltiazem ne peut être exclue. La prudence est de rigueur en cas d'usage concomitant.

Inducteurs du CYP3A4 : La co-administration avec des anticonvulsivants (ex. : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone), la rifampicine ou les préparations médicinales à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites d'amlodipine. Une surveillance clinique est indiquée, avec une adaptation éventuelle de la posologie d'amlodipine durant le traitement par l'inducteur et après son interruption. La prudence est de rigueur en cas d'usage concomitant.

Autres : En monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), la cimétidine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiant oraux.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC n'est pas recommandée durant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant le second et le troisième trimestre.

Les études épidémiologiques concernant le risque tératogène après exposition aux IEC durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. Il est avéré que l'exposition aux IEC pendant le second et le troisième trimestre induit une

foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Bien que certains composés de dihydropyridine se soient avérés tératogènes chez l'animal, les données obtenues chez le rat et le lapin pour l'amlodipine ne mettent en évidence aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3). Toutefois, il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation d'amlodipine durant la grossesse. Par conséquent, l'amlodipine est contre-indiquée en cas de grossesse.

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Lisonorm chez la femme enceinte provenant d'études cliniques contrôlées de manière adéquate. Par conséquent, Lisonorm est contre-indiqué durant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par Lisonorm doit être interrompu immédiatement. Les patientes envisageant une grossesse devront adopter des traitements antihypertenseurs alternatifs présentant un profil de tolérance établi pour une utilisation durant la grossesse.

Allaitement

Lisonorm n'est pas recommandé chez la mère qui allaite, le lisinopril étant susceptible d'être excrété dans le lait maternel (voir rubrique 4.3). Il n'a pas été établi si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lisonorm est susceptible d'avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (notamment durant la période initiale de traitement).

4.8 Effets indésirables

Durant une étude clinique contrôlée (n=195), l'incidence des réactions indésirables n'a pas été plus élevée chez les sujets recevant les deux substances actives de manière concomitante que chez les patients sous monothérapie. Les réactions indésirables ont été conformes à celles précédemment rapportées avec l'amlodipine et/ou le lisinopril. Elles ont généralement été légères, transitoires et ont rarement nécessité l'interruption du traitement par Lisonorm. Les réactions indésirables les plus fréquentes avec l'association ont été les céphalées (8 %), toux (5 %) et étourdissements (3 %).

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées chez $\geq 1\%$ des patients avec l'administration concomitante d'amlodipine plus lisinopril ou avec l'amlodipine et le lisinopril en monothérapies (voir Tableau ci-dessous) :

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Lisonorm (n=64)	Amlodipine (n=64)	Lisinopril (n=68)
Affections du système nerveux	Etourdissement	3 %	1,5 %	4,4 %
	Céphalée	8 %	6 %	8,8 %
Affections cardiaques	Palpitation	1,5 %	4,6 %	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	5 %	3 %	
Affections gastro-intestinales	Nausée		1,5 %	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	1,5 %		

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être

estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) suivants ont été rapportés durant le traitement par lisinopril et amlodipine indépendamment :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	EIM avec lisinopril	EIM avec amlodipine
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Myélosuppression, agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique, anémie, adénopathies	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Affections auto-immunes	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hypoglycémie	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Troubles de l'humeur et du sommeil	Insomnie, troubles de l'humeur
	Rare	Troubles mentaux	
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissement, céphalée	Somnolence, étourdissement, céphalée
	Peu fréquent	Vertige, paresthésie, trouble de la sensibilité gustative	Syncope, tremblement, perversion du goût, hypoesthésie, paresthésie
	Très rare		Neuropathie périphérique
Affections oculaires	Peu fréquent		Troubles de la vue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent		Acouphène
Affections cardiaques	Fréquent	Infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4), tachycardie, palpitations	Palpitations
	Peu fréquent		Infarctus du myocarde, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, arythmie
	Très rare		
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension orthostatique	Bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4), phénomène de Raynaud	Hypotension
	Très rare		Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux	Dyspnée, rhinite
	Peu fréquent	Rhinite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	EIM avec lisinopril	EIM avec amlodipine
	Très rare	Bronchospasme, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile, sinusite	Toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissement	Douleur abdominale, nausée
	Peu fréquent	Douleur abdominale, nausée, indigestion	Vomissement, dyspepsie, altération des habitudes intestinales, xérostomie
	Rare	Xérostomie	
	Très rare	Pancréatite, angio-œdème intestinal	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite, ictère cholestatique (voir rubrique 4.4)	Hépatite, ictère, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hypersensibilité/angio-œdème du visage, des membres, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4), rash, prurit	Alopécie, rash, purpura, décoloration de la peau, diaphorèse, prurit
	Rare	Psoriasis, urticaire, alopécie	
	Très rare	Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe. Pemphigus, diaphorèse. Un syndrome a été rapporté qui peut inclure un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie/arthrite, AAN positifs, valeur VS élevée, éosinophilie et leucocytose, rash, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques.	Erythème polymorphe, angio-œdème, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent		Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Dysfonctionnement rénal	
	Peu fréquent		Trouble de la miction, nycturie, fréquence urinaire accrue
	Rare	Insuffisance rénale aiguë,	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	EIM avec lisinopril	EIM avec amlodipine
	Très rare	urémie Oligurie/Anurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent Rare	Impuissance Gynécomastie	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	 Fatigue, asthénie	Œdème, fatigue Douleur thoracique, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Peu fréquent Rare Très rare	Elévation du taux d'urée sanguine, élévation de la créatinine sérique, hyperkaliémie, élévation des enzymes hépatiques Baisse du taux d'hémoglobine, baisse du taux d'hématocrite, élévation de la bilirubine sérique, hyponatrémie	Prise de poids, perte de poids Elévation des enzymes hépatiques

4.9 Surdosage

Le surdosage peut aboutir à une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Le traitement symptomatique [positionnement du patient en décubitus dorsal, surveillance (et, si nécessaire, assistance) de la fonction cardiaque, de la pression sanguine et de l'équilibre hydro-électrolytique] est recommandé. En cas d'hypotension grave, les membres inférieurs doivent être surélevés et, quand l'administration intraveineuse de liquide n'entraîne pas une réponse suffisante, un traitement d'appoint avec administration de vasoconstricteurs périphériques peut être nécessaire, sauf contre-indication. S'il est disponible, le traitement par perfusion d'angiotensine II peut également être envisagé. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut s'avérer bénéfique pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

L'amlodipine étant absorbée lentement, un lavage gastrique peut être utile dans certains cas.

Le lisinopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse. En revanche, l'amlodipine est fortement liée aux protéines et, par conséquent, il est peu probable qu'une dialyse s'avère bénéfique (voir rubrique 4.4.)

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IEC et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB03

Lisonorm est une association à doses fixes contenant les substances actives lisinopril et amlodipine.

Lisinopril

Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui entraîne une réduction du taux d'angiotensine II plasmatique et par conséquent d'aldostérone, ainsi qu'une élévation du taux de bradykinine vasodilatatrice. Il réduit la résistance vasculaire périphérique et la pression sanguine systémique. Ces changements peuvent s'accompagner d'une augmentation du débit cardiaque à fréquence cardiaque inchangée, ainsi que d'une augmentation du débit sanguin rénal. Chez les patients hyperglycémiques, le lisinopril contribue au rétablissement de la fonction endothéliale altérée.

L'effet antihypertenseur du lisinopril apparaît généralement 1 heure après l'administration et atteint son maximum après 6 heures. Sa durée d'action est de 24 heures (en fonction également de la dose). L'efficacité antihypertensive du lisinopril est également maintenue à long terme. L'interruption soudaine du traitement par lisinopril n'est associée à aucun effet rebond substantiel (élévation de la pression sanguine).

Bien que son effet primaire soit médié par le système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril est également efficace chez les patients hypertendus présentant une faible activité de la rénine plasmatique. Au delà de son effet direct hypotenseur, le lisinopril mitige l'albuminurie en modifiant les conditions hémodynamiques et la structure tissulaire dans les glomérules rénaux. Dans des études cliniques contrôlées réalisées chez des patients diabétiques, aucune modification de la glycémie et aucune augmentation de l'incidence d'hyperglycémie n'ont été vérifiées.

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Elle bloque le flux calcique entrant dans les cellules musculaires lisses vasculaires et myocardiques par l'inhibition des canaux calciques lents des membranes cellulaires. L'amlodipine réduit la tonicité du muscle lisse dans les artérioles et, par conséquent, la résistance vasculaire périphérique, ce qui abaisse la pression sanguine systémique. L'amlodipine exerce un effet antiangineux grâce à la dilatation des artérioles périphériques, ainsi que la réduction de la post-charge cardiaque, sans entraîner de tachycardie réflexe et, par conséquent, la consommation énergétique et la demande en oxygène du muscle cardiaque diminuent. L'amlodipine est susceptible de diluer les vaisseaux coronaires (artères et artérioles) ; elle améliore l'apport en oxygène à destination du myocarde, à la fois dans les régions intactes et ischémiques.

L'amlodipine prise une fois par jour réduit la pression sanguine des patients hypertendus, à la fois en décubitus dorsal et en station debout, tout au long de l'intervalle de 24 heures. En raison du lent déclenchement de son action, aucune hypotension aiguë n'apparaît.

L'activité d'inhibition des canaux calciques produit par exemple une dilatation artérielle directe accompagnée d'une rétention hydrosodée. L'activation compensatrice du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) doit être attendue et, par conséquent, les mécanismes de contre-régulation activés par les IEC sont susceptibles de contribuer au rétablissement des réponses physiologiques à un apport accru en sel.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lisinopril

Après administration par voie orale, les pics de concentration plasmatique du lisinopril interviennent après environ 6 heures ; sa biodisponibilité est de 29 %. Le lisinopril ne se lie à aucune protéine plasmatique autre que l'EC ; il n'est pas métabolisé dans l'organisme et est excrété inchangé dans les urines. La demi-vie effective du lisinopril est de 12,6 heures. L'élimination importante de la fraction non liée aux protéines est accompagnée de celle du lisinopril lié à l'EC à une vitesse moindre, ceci pouvant entraîner une action antihypertensive prolongée.

L'élimination du lisinopril est prolongée en cas d'insuffisance rénale et, par conséquent, une réduction de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Le lisinopril peut être extrait du plasma par dialyse.

Amlodipine

L'amlodipine est lentement et presque entièrement absorbée dans le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale. Son absorption n'est pas affectée par la consommation d'aliments. Le pic de concentration plasmatique ($C_{\max}$) intervient 6 à 10 heures après l'administration. La biodisponibilité de l'amlodipine est de 64 à 80 % ; son volume de distribution est d'environ 20 l/kg. Dans la circulation générale, 95 à 98 % de l'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques. L'amlodipine est largement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère inchangée et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines. L'élimination du plasma est biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30-50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours consécutifs de prise quotidienne. L'amlodipine est transformée en métabolites inactifs principalement dans le foie, 10 % de la molécule mère inchangée étant excrétée dans les urines. L'amlodipine ne peut être extraite du plasma par dialyse.

Le temps nécessaire pour atteindre les pics de concentration plasmatique ($t_{\max}$) d'amlodipine est similaire chez les personnes âgées et chez les sujets plus jeunes. La clairance de l'amlodipine tend à être plus faible chez les personnes âgées, avec pour conséquence une augmentation de l'AUC et de la demi-vie d'élimination. L'amlodipine, utilisée à des doses similaires chez les personnes âgées ou les patients plus jeunes, est tout aussi bien tolérée et, par conséquent, une dose normale est recommandée chez les personnes âgées.

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Chez les patients insuffisants rénaux, les variations de la concentration plasmatique d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale.

Association à doses fixes

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été décrite entre les substances actives de Lisonorm. Les paramètres pharmacocinétiques (AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, demi-vie) n'ont pas été différents de ceux observés après administration des composants individuels séparément.

L'absorption gastro-intestinale de Lisonorm n'est pas influencée par la nourriture.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lisinopril

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La fécondité n'a pas été affectée chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg (33 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, en proportion de la surface corporelle). Aucun effet tératogène du lisinopril n'a été observé chez la souris, le rat et le lapin à des doses représentant respectivement 55 fois, 33 fois et 0,15 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme.

Amlodipine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun effet tératogène ou autre effet embryo/fœtotoxique n'a été observé chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg d'amlodipine (8 fois et 23 fois, respectivement, la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2) durant la gestation. L'amlodipine à ce niveau de dose a prolongé à la fois la gestation et la durée du travail.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous blisters blancs opaques en PVC/PE/PVDC/Aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter selon le pays]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter selon le pays]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter selon le pays]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton plié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lisonorm (voir Annexe I) 10/5 mg comprimés
[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]
lisinopril/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril (sous forme dihydraté) et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Par voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

Exp

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter selon le pays]

[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter selon le pays]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lisonorm 10/5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lisonorm (voir Annexe I) 10/5 mg comprimés
[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]
lisinopril/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter selon le pays]

3. DATE DE PEREMPTION

[Exp]

4. NUMERO DU LOT

[Lot]

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Lisonorm et noms associés (voir Annexe I) 10 mg/5mg comprimés
[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]
Lisinopril/Amlodipine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Lisonorm et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lisonorm
3. Comment prendre Lisonorm
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lisonorm
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LISONORM ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Le comprimé de Lisonorm est un produit associant l'amlodipine, qui appartient à une catégorie de médicaments appelés inhibiteurs calciques, et le lisinopril, appartenant aux médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Lisonorm est employé dans le traitement de l'hypertension (pression sanguine élevée). Il est possible que vous ne présentiez aucun symptôme de votre pression sanguine trop élevée, mais elle peut accroître le risque d'apparition de certaines complications (telles qu'une attaque ou une crise cardiaque), si vous ne prenez pas votre médicament antihypertenseur régulièrement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LISONORM

Ne prenez jamais Lisonorm

Vous ne devez pas prendre ce médicament :

- si vous êtes allergique (hypersensible) aux substances actives ou à l'un des autres composants contenus dans Lisonorm
- si vous êtes allergique à d'autres IEC (tels qu'énalapril, captopril et ramipril) ou autres inhibiteurs calciques (tels que nifédipine, félodipine ou nimodipine)
- si vous avez eu un angio-œdème (symptômes tels que démangeaison, urticaire, respiration sifflante et enflure des mains, gorge, bouche ou paupières), lié ou non à un traitement par IEC
- si votre pression sanguine est trop faible (hypotension sévère)
- si vous présentez un rétrécissement de l'aorte (sténose aortique), d'une valve cardiaque (rétrécissement mitral), un épaissement du muscle cardiaque (cardiomyopathie obstructive) ou un choc cardiogénique (insuffisance de l'apport sanguin aux tissus)
- si vous présentez un angor instable (à l'exception de l'angor de Prinzmetal)
- si vous avez eu une crise cardiaque (infarctus du myocarde) au cours des 28 derniers jours
- si vous êtes enceinte ou pensez l'être
- si vous allaitez

Faites attention avec LISONORM

Veillez demander conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous :

- avez des problèmes cardiaques
- avez des problèmes rénaux
- avez des problèmes de foie
- êtes sous dialyse
- allez subir un traitement appelé LDL-aphérèse destiné à l'élimination du cholestérol
- avez plus de 65 ans
- suivez un régime pauvre en sel et utilisez des suppléments potassiques ou des sels de remplacement contenant du potassium
- présentez des diarrhées ou vomissements
- suivez un traitement de désensibilisation afin de réduire l'allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes
- prenez tout médicament répertorié ci-dessous

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les diurétiques d'épargne potassique (tels que spironolactone, amiloride et triamterène, employés afin de réduire la rétention aqueuse) peuvent être pris conjointement à Lisonorm uniquement sous étroite surveillance médicale.

Il convient d'être particulièrement prudent en cas de prise de Lisonorm conjointement aux médicaments suivants :

- diurétiques (employés afin de réduire la rétention aqueuse)
- autres médicaments employés afin de réduire la pression sanguine (antihypertenseurs)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'acide acétylsalicylique (employés dans le traitement de l'arthrite, des douleurs musculaires, maux de tête, inflammations et fièvres)
- lithium, neuroleptiques, employés dans le traitement des troubles mentaux
- insuline et antidiabétiques oraux
- stimulants du système nerveux autonome (sympathomimétiques), tels qu'éphédrine, phényléphrine, xylométazoline et salbutamol, employés dans le traitement de la congestion, de la toux, du rhume et de l'asthme
- immunodépresseurs, utilisés afin de prévenir les rejets de greffe
- allopurinol, employé dans le traitement de la goutte
- narcotiques, morphine et médicaments liés, employés dans le traitement des douleurs sévères
- anticancéreux
- antiacides, employés dans le traitement de l'acidité gastrique
- anesthésiques, employés en chirurgie ou pour certaines interventions dentaires. Informez votre médecin ou dentiste que vous prenez Lisonorm avant qu'il vous administre un anesthésique local ou général, compte tenu du risque de chute à court terme de la pression sanguine
- anticonvulsivants (tels que carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne), employés dans le traitement de l'épilepsie
- médicaments employés dans le traitement des infections bactériennes (rifampicine), par le VIH (ritonavir) ou fongiques (kétoconazole)
- préparations médicinales à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Aliments et boissons

Lisonorm peut accompagner ou non la prise d'aliments, mais l'alcool doit être évité durant le traitement.

Grossesse et allaitement

Lisonorm **ne doit pas** être pris durant la grossesse et en période d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lisonorm peut affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines en toute sécurité.

3. COMMENT PRENDRE LISONORM

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez l'impression que l'effet de Lisonorm est trop fort ou trop faible, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez pris plus de Lisonorm que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou présentez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Il est probable que le surdosage entraîne une pression sanguine très faible, qui doit être étroitement surveillée ; en cas d'apparition de symptômes caractéristiques tels qu'étourdissements et maux de tête, vous devrez être placé en position allongée sur le dos. Votre médecin prendra des mesures supplémentaires.

Si vous oubliez de prendre Lisonorm

Afin d'éviter le risque de surdosage, ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Lisonorm peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les fréquences sont définies comme suit :

- très fréquent : affecte plus de 1 utilisateur sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare : affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets secondaires fréquents lors d'une étude clinique avec les comprimés de Lisonorm ont été : maux de tête, toux, étourdissements, palpitations (battements de cœur plus rapides ou irréguliers) et prurit.

Des réactions allergiques (hypersensibilité) peuvent intervenir en cas d'utilisation de Lisonorm. Vous devrez interrompre la prise de Lisonorm et demander immédiatement un avis médical en cas d'apparition de l'un des symptômes suivants d'*angio-œdème* :

- difficulté à respirer, accompagnée ou non d'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge.
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge susceptible d'occasionner une difficulté à avaler.
- démangeaisons sévères de la peau (avec protubérances).

Les autres effets secondaires qui ont été rapportés avec l'amlodipine ou le lisinopril seuls (les deux substances actives) et qui peuvent également survenir avec Lisonorm sont les suivants :

Amlodipine

Effets secondaires fréquents

Maux de tête, œdème (par exemple, chevilles enflées), sensation de fatigue, somnolence, malaise, étourdissement, douleur abdominale, palpitations (battements de cœur plus rapides ou irréguliers), nausée, rougeur du visage.

Informez votre médecin si ces effets secondaires vous causent tout problème ou s'ils persistent plus d'une semaine.

Effets secondaires peu fréquents

Eruption cutanée, démangeaisons de la peau, indigestion, essoufflement, crampes musculaires, altération des habitudes intestinales, douleur musculaire ou articulaire, douleur dorsale, douleur thoracique, dérèglements de l'humeur, tremblements, troubles de la vue, sifflement d'oreilles, hypotension, difficulté à respirer, perversion du goût, écoulement nasal, besoin accru d'uriner, sécheresse de la bouche, soif, perte de la sensation de douleur, transpiration accrue, perte de connaissance, faiblesse, augmentation mammaire chez l'homme, impuissance, prise de poids, perte de poids.

Effets secondaires très rares

Réactions allergiques, anomalies des tests hépatiques, inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau (ictère), élévation de la glycémie, crise cardiaque (infarctus du myocarde), battements de cœur irréguliers (arythmie), toux, réactions cutanées sévères, gencives enflées ou endolories, plaques rouges sur la peau.

Lisinopril

Effets secondaires fréquents

Maux de tête, étourdissement ou vertige notamment en se levant rapidement, diarrhée, toux, vomissements, réduction du volume d'urine.

Effets secondaires peu fréquents

Dérèglements de l'humeur, angio-œdème (réaction d'hypersensibilité avec gonflement soudain des lèvres, du visage et du cou, ainsi qu'occasionnellement des pieds et des mains ; taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients de race noire), changement de couleur (bleu pâle suivi d'une rougeur) et/ou engourdissement ou picotement au niveau des doigts ou orteils (phénomène de Raynaud), changements dans les sensations gustatives, fatigue, somnolence ou difficulté à s'endormir, rêves étranges, battements de cœur rapides, écoulement nasal, nausée, mal au ventre ou indigestion, éruption cutanée, démangeaisons, impuissance, lassitude, faiblesse musculaire.

Effets secondaires rares

Confusion, problèmes rénaux aigus, sécheresse de la bouche, perte de cheveux, psoriasis, augmentation mammaire chez l'homme.

Détérioration du bilan sanguin : diminution des globules rouges, des plaquettes (thrombopénie), des globules blancs (neutropénie, leucopénie, agranulocytose). Il peut en résulter des saignements prolongés, une fatigue, une faiblesse, une maladie des ganglions lymphatiques ou une maladie auto-immune (où l'organisme se retourne contre lui-même). Les infections sont plus probables.

Effets secondaires très rares

Diminution de la glycémie (hypoglycémie), douleur des sinus, respiration sifflante, inflammation des poumons, jaunissement de la peau et/ou des yeux (ictère), inflammation du foie ou du pancréas, affections cutanées sévères (symptômes comprenant rougeurs, formation de cloques et desquamation), transpiration.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LISONORM

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser les comprimés de Lisonorm après la date de péremption mentionnée sur les blisters et la boîte après 'Exp'. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient LISONORM

- Les substances actives sont le lisinopril et l'amlodipine. Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril (sous forme de lisinopril dihydraté) et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le glycolate d'amidon sodique (type A) et le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que LISONORM et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés ronds, plats, à bords chanfreinés et de couleur blanche ou blanc cassé, comportent une barre de cassure sur une face et l'inscription „A+L” en relief sur l'autre face. Diamètre : environ 8 mm. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi doses égales.

L'emballage contient 30 comprimés sous blisters blancs opaques en PVC/PE/PVDC-aluminium.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'EEE sous les noms suivants :

{Nom de l'Etat membre} {Dénomination du médicament}

[Voir Annexe I - A compléter selon le pays]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter selon le pays]