

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Bulgária	Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország		Dironorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Cseh Köztársaság		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Lisonorm*1	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Észtország		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország		Lisonorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Lettország		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Litvánia		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Románia		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Lisonorm 10 mg/5 mg	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Szlovák Köztársaság		Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Magyarország	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra

¹Név jóváhagyása függőben van

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL ISMERTETETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKLÁSOK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A LISONORM ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A Lisonorm egy új, fix dózisú kombináció, amely 10 mg lizinoprilt (egy ACE-gátló) és 5 mg amlodipint (kalciumantagonista) tartalmaz; a készítmény az ugyanilyen adagban egyidejűleg adott lizinoprillel és amlodipinnel megfelelően kontrollált vérnyomású betegek számára javallott. A kérelmező, a Richter Gedeon több tagállamban (CZ, EE, LT, LV, PL, RO és SK) kért forgalomba hozatali engedélyt a kölcsönös elismerési eljárás keretében, amelyben Magyarország volt a referencia tagállam. 29. cikk szerinti beterjesztési eljárás indult a Csehország és Lettország által a potenciális súlyos közegészségügyi kockázattal kapcsolatban felvetett aggályok miatt, miszerint a biológiai egyenértékűség igazolása nem kielégítő, mivel a kérelmező az eredetileg benyújtott biológiai egyenértékűségi vizsgálatban nem az originális készítményeket (Aulin gél) használta referenciaként, hanem egykomponensű generikus készítményeket alkalmazott.

A szabályozási követelményekkel (CHMP/EWP/191583/2005) összhangban a biológiai egyenértékűség hivatalos igazolását, a széles körű terápiás tapasztalat meglétét és a megfelelően megállapított haszon/kockázat arányt kell szemléltetni az új, fix dózisú készítmények esetén, amelyekre helyettesítő javallatot kérnek. A Lisonorm (új, 10 mg lizinoprilt/5 mg amlodipint alkalmazó kombináció) esetében nem állapítottak meg pozitív haszon/kockázat arányt, mivel az eredetileg benyújtott biológiai egyenértékűségi vizsgálatot nem a megfelelő kontroll alkalmazásával végezték, és az új (67289. számú) biológiai egyenértékűségi vizsgálat előzetes eredményei nem tették lehetővé a haszon/kockázat arány teljes körű értékelését.

A kérelmező ezért elismerte az eredeti döntő biológiai egyenértékűségi vizsgálatban a készítmények kiválasztásából eredő korlátokat, és vizsgálatot végzett (protokoll száma: 67289) a LISONORM FORTE (10 mg amlodipin és 20 mg lizinopril fix kombinációja), a NORVASC 10 mg (10 mg amlodipint tartalmaz) és a PRINIVIL 20 mg (20 mg lizinoprilt tartalmaz) egyidejű alkalmazása, valamint a LISONORM (5 mg amlodipin és 10 mg lizinopril fix kombinációja) éhgyomri viszonyok között végzett alkalmazásának biológiai egyenértékűségével kapcsolatban.

A farmakokinetikai paramétereket az amlodipinre és a lizinoprilre a Bioequiv 3.5 szoftver segítségével számították ki, modellfüggetlen megközelítést alkalmazva. A kérelmező az amlodipinre és lizinoprilre vonatkozó fenti farmakokinetikai eredményeket nyújtotta be a szemilogaritmikus átlagos plazmakoncentrációk időbeli alakulásának ábrázolásával együtt. A mértani átlagok arányszámait, a 90%-os konfidencia-intervallumait, valamint a C_{max} , az AUC_{0-t} és az $AUC_{0-\infty}$ megfelelő, egyéni variációs együtthatóit is ismertették az amlodipinre és a lizinoprilre vonatkozóan.

A CHMP összességében úgy ítélte meg, hogy a kérelmező a kiegészítő vizsgálat, a 67289. számú biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményeinek benyújtásával megfelelően válaszolt, és hivatalosan igazolta a biológiai egyenértékűséget. A vizsgálat általános elrendezésének előzetes meghatározása megfelelően szerepelt a vizsgálati protokollban, és azt elfogadhatónak tekintették. A vizsgálati résztvevőket megfelelő beválasztási kritériumok alapján választották ki és a kezelés menetét standardizálták, kizárva a farmakokinetikai kölcsönhatásokat befolyásoló tényezőket. A mintavételi időközöket és a kimosódási időszakot kellően hosszúnak találták, és a statisztikai értékelés is megfelelő volt. Az LC-MS/MS módszereket mindkét vegyület elemzésére hitelesítették, és a minták stabilitását a minták tárolási időszaka során dokumentálták.

A benyújtott adatok alapján megállapítható, hogy a 10 mg amlodipin és 20 mg lizinopril mind a LISONORM FORTE egyszeri, szájon át alkalmazott adagját, mind a NORVASC 10 mg és a PRINIVIL 20 mg együttes beadását, mind a LISONORM (5 mg amlodipin és 10 mg lizinopril fix kombinációja) beadását követően biológiailag egyenértékű. Az $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ és C_{max} értékekre kiszámított 90%-os konfidencia-intervallumok mindkét összetevő (lizinopril és amlodipin) esetében a 0,8–1,25 tartományban voltak.

Ami a biztonságosságot illet, 3 beteg lépett ki a vizsgálatból. A vizsgálati szer legalább egy adagjával kezelt 48 beteg közül 35 jelentett összesen 96 beadást követő mellékhatást. Amint az ilyen gyógyszerek esetében várható, a fejfájás volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás. Ezenfelül a QT-szakasz megnyúlása fordult elő gyakran, amit a betegek 16,7%-ánál figyelték meg (n = 8). A QT-szakasz megnyúlásának megjelenése mindhárom különböző kezelési lehetőség esetén hasonló volt, és az adag beadása előtti és azt követő QTc értékek között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Összegezve tehát a három vizsgált kezelés között nem volt különbség az amlodipin és lizinopril alkalmazásához társuló mellékhatások tekintetében, és a vizsgálat eredményei semmilyen további biztonsági kérdést nem vetettek fel.

INDOKOLÁS

Mivel:

- a kérelmező benyújtotta a 67289. számú biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményeit, amelyek azt mutatják, hogy a vizsgált készítmény az amlodipin és a lizinopril esetében a fix dózisú kombinációban hasonló farmakokinetikai profilt eredményez, mint a referenciakészítmények (egy komponenst tartalmazó készítmények).
- az egy komponenst tartalmazó készítményekkel fennálló biológiai egyenértékűséget megfelelően igazolták.
- a vizsgált készítmény biztonsági profilja egyik referenciakezeléshez képest sem mutat eltérést az amlodipin és a lizinopril alkalmazásához társuló mellékhatások tekintetében.

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély(ek) kiadását, amely(ek) tekintetében az Lisonorm-ra és a kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lisonorm és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 10 mg/5 mg tabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tablettánként 10 mg lizinopril (dihidrátként) és 5 mg amlodipin (bezilátként).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos felületű, metszett élű tabletta, egyik oldalán felezővonallal, másik oldalán „A+L” vésettől ellátva. Átmérő: kb. 8 mm.

A törővonal csak a szétválás elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

A Lisonorm azoknak a betegeknek a számára javasolt szubsztitúciós kezelésként, akik vérnyomása megfelelő egyensúlyban tartható ugyanazon a dóziszinten egyidejűleg adott lizinoprillal és amlodipinnel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A javasolt adag egy tabletta naponta. A maximális napi adag egy tabletta. Tekintettel arra, hogy felszívódását a táplálék nem befolyásolja, a Lisonorm étkezésektől függetlenül szedhető.

Károsodott veseműködésű betegek

A károsodott veseműködésű betegek számára optimális kezdő- és fenntartó dózis megtalálása érdekében a betegek adagját egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani. A Lisonorm csak olyan betegek számára javasolt, akik esetében a lizinopril és az amlodipin optimális fenntartó adagját 10 mg-ra, ill. 5 mg-ra állították be. A veseműködést, a szérum kálium és nátrium szinteket monitorozni kell a Lisonorm kezelés ideje alatt. A veseműködés hanyatlása esetén abba kell hagyni a Lisonorm alkalmazását és helyette az összetevőit kell adni megfelelően beállított dózisban.

Károsodott májműködésű betegek

Az amlodipin eliminációja károsodott májműködésű betegekben elhúzódhat. Pontos adagolási javaslatok nincsenek ezekre az esetekre, ezért ezt a gyógyszert károsodott májműködésű betegeken körültekintően kell alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

A Lisonorm nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára, a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Időskorúak (65 év felett)

A klinikai vizsgálatok során nem fordult elő az amlodipin vagy a lizinopril hatásosságának vagy biztonságosságának életkorfüggő változása. Az idős betegek számára optimális fenntartó adag megtalálása érdekében a betegek adagját egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani. A Lisonorm csak olyan betegek számára javasolt, akik esetében a lizinopril és az amlodipin optimális fenntartó adagját 10 mg-ra, ill. 5 mg-ra állították be (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Lizinoprillel vagy bármely más angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval (ACEI) szembeni túlérzékenység.
- Amlodipinnel vagy bármely más dihidropiridin-származékkal szembeni túlérzékenység.
- A készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos hypotonia.
- Angio-oedema kórelőzménye, korábbi ACE-gátló kezeléshez kapcsolódóan.
- Hereditár vagy idiopathiás angio-oedema (lásd 4.4 pont).
- A bal kamra kiáramlási pályájának hemodinamikai szempontból jelentős elzáródása (aorta-stenosis, hypertrophiás cardiomyopathia), mitrális stenosis, vagy cardiogen shock.
- Szívelégtelenség akut myocardialis infarctus után (az első 28 nap során).
- Instabil angina pectoris (Prinzmetal-angina kivételével).
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tüneteket okozó hypotonia

Nagyfokú vérnyomáscsökkenés, ill. ennél fogva tüneteket okozó hypotonia léphet fel olyan betegeknél, akiknél diuretikus kezelés, vagy egyéb eredetű folyadékvesztés (pl. erős verejtékezés, elhúzódó hányás és/vagy hasmenés) miatt volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki (lásd 4.2 pont). Hypotonia fellépésekor a beteget hanyatt kell fektetni és ha szükséges, intravénás folyadékpótlást kell alkalmazni (intravénás infúzióban adott élettani sóoldattal). A nátrium- és/vagy volumenhiányt lehetőség szerint meg kell szüntetni a Lisonorm-kezelés elkezdése előtt. Az első adag beadása után gondosan figyelni kell a vérnyomáscsökkentő hatás mértékét.

Aorta és mitrális stenosis, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia

Mint minden értágítót, a Lisonorm-ot is körültekintően kell alkalmazni a bal kamra kiáramlási pályájának elzáródása, továbbá a mitrális billentyű szűkülete esetén.

Veseműködési zavar

Néhány magas vérnyomású betegnél, akiknél korábban veseér elváltozás nem volt ismert, a vér karbamidnitrogén és a szérum kreatinin szintek emelkedését tapasztalták, mely rendszerint kismértékű és átmeneti jellegű volt, és különösen akkor jelentkezett, mikor az angiotenzin-konvertáló enzim gátlót diuretikummal együtt alkalmazták.

Néhány betegnél akiknél az arteria renalis kétoldali szűkülete vagy a solitaer vese arteriájának szűkülete állt fenn az ACE-gátló kezelés hatására a vér karbamidnitrogén és szérum kreatinin szintjének az emelkedését figyelték meg, mely általában reverzibilis a kezelés felfüggesztése után. Ez különösen valószínű veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A károsodott veseműködésű betegek számára optimális fenntartó dózis megtalálása érdekében a betegek adagját egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani, a veseműködés gondos ellenőrzésével. A Lisonorm csak olyan betegek számára javasolt, akik esetében a lizinopril és az amlodipin optimális fenntartó adagját 10 mg-ra, ill. 5 mg-ra állították be.

A veseműködés hanyatlása esetén abba kell hagyni a Lisonorm alkalmazását és helyette az összetevőit kell adni megfelelően beállított dózisban. A diuretikum adagjának csökkentése és/vagy adásának abbahagyása is szükségessé válhat.

Angio-oedema

Az arc, a végtagok, az ajkak, a nyelv, a gégefedő és/vagy a gége angio-oedmejáról számoltak be angiotenzin-konvertáló enzim gátlókkal, pl. lizinoprillel kezelt betegeken. Ilyen esetekben a Lisonorm adását azonnal abba kell hagyni és a beteget gondos orvosi felügyelet alatt tartani a tünetek teljes és tartós megszűnéséig.

Az arcra, az ajkakra és a végtagokra korlátozódó duzzanat általában spontán megszűnik; mindazonáltal, az antihisztaminok hasznosaknak bizonyulhatnak a tünetek enyhítésére.

Az angio-oedema, ha gégevizenyővel társul, halálos lehet. Ha a vizenyős duzzanat a nyelven, a gégefedőn vagy a gégén alakult ki, ill. valószínűleg légúti elzáródást okoz, akkor a sürgősségi ellátást azonnal el kell kezdeni. Helyénvaló intézkedés például szubkután 0,3-0,5 mg, vagy lassan intravénásan 0,1 mg adrenalint, majd glükokortikoidokat és antihisztaminokat adni, az életfunkciók egyidejű monitorozásával.

Az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók gyakrabban okoznak angio-oedemát fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegek esetében.

Bél-oedemáról ritkán számoltak be ACE-gátlókkal kezelt betegekkel kapcsolatban. Ezek a betegek (hányingerrel és hányással járó vagy anélküli) hasi fájdalom miatt jelentkeztek ellátásra; egyes esetekben az arcot nem érintette korábban angio-oedema és a C-1 észteráz szintek is normálisak voltak. Az angio-oedemát többek között CT- vagy ultrahangvizsgálattal, netán a műtét során kórismézték és a tünetek megszűntek az ACE-gátló leállítását követően. A bél angio-oedemáját is ki kell zárni az elkülönítő kórismézés során, ha ACE-gátlóval kezelt betegnél hasi fájdalom jelentkezik.

Anafilaktoid reakciók hemodializált betegeknél

Anafilaxiás sokkról számoltak be poliakrilonitril (pl. AN 69) membránnal dializált és egyidejűleg ACE-gátlóval kezelt betegekkel kapcsolatban, ezért ezt a kombinációt mindenképpen kerülni kell. Ezeknél a betegeknél megfontolandó más típusú dializáló membrán használata, vagy más csoportba tartozó vérnyomáscsökkentő alkalmazása.

Anafilaktoid reakciók alacsony denzitású lipoprotein (LDL) aferezis során

Ritkán, a dextrán-szulfáttal végzett alacsony denzitású lipoprotein (LDL)-aferezis közben ACE-gátlókat kapó betegek esetén életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő. Ezek a reakciók elháríthatók voltak, ha az egyes aferezis-kezelések előtt átmenetileg szüneteltették az ACE-gátló adását.

Méh-/darázméreg deszenzibilizálás

Esetenként az ACE-gátlókat *Hymenoptera* (pl. darázs, méh) méreggel végzett deszenzibilizálás során kapó betegek anafilaktoid reakciót tapasztaltak. Ezek az életveszélyes reakciók elkerülhetők, ha átmenetileg szüneteltetik az ACE-gátló kezelést.

Hepatotoxicitás

Nagyon ritkán, az ACE-gátlók alkalmazása során cholestaticus sárgasággal vagy hepatitisszel kezdődő, fulmináns májnecrosisba torkolló, (olykor) halálos tünetegyüttes lépett fel, melynek körmechanizmusa nem ismert. Azoknak a Lisonorm tablettát kapó betegeknek, akiknél icterus vagy jelentős májenzimszint-emelkedés alakul ki, abba kell hagyniuk a Lisonorm szedését és szakszerű orvosi gondozásban kell részesülniük.

Májkárosodás

Az amlodipin felezési ideje károsodott májműködésű betegekben hosszabb. Az adagolásra vonatkozó ajánlások hiányában ezt a gyógyszert körültekintően kell adni, egyedileg mérlegelve a kezelés várható előnyeit és lehetséges kockázatait.

Haematológiai toxicitás

Nagyon ritkán neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia és anaemia kialakulásáról számoltak be ACE-gátlókat kapó betegek kapcsán (lásd 4.8 pont). Ép veseműködésű, ill. egyéb súlyosbító tényezőkkel nem terhelt betegeknél ritkán fordul elő neutropenia. A neutropenia és az agranulocytosis reverzibilisnek bizonyul az ACE-gátló leállítását követően. A Lisonorm-ot rendkívül körültekintően kell alkalmazni collagen-vascularis betegségben szenvedő betegek esetében, immunoszuppresszív kezelés

során, allopurinol vagy prokainamid-kezelés ideje alatt (és mindezen komplikáló tényezők kombinációiban) – legfőképpen a veseműködés már fennálló károsodása esetén. E betegek közül néhánynál súlyos fertőzés alakult ki, ami néhány esetben nem reagált az erélyes antibiotikum-kezelésre. Ha a Lisonorm-ot ilyen betegek esetében alkalmazzák, akkor tanácsos időszakosan ellenőrizni a fehérvérsejtszámot, továbbá figyelmeztetni kell a betegeket, hogy jelezzék, ha fertőzés bármilyen tünetét észlelik.

Köhögés

ACE-gátlók alkalmazása során gyakran számoltak be köhögésről. Ez a köhögés jellemzően improduktív, makacs, és a kezelés abbahagyása után megszűnik. A köhögés elkülönítő kórismézése során az ACE-gátló mellékhatásaként fellépő köhögést is számításba kell venni.

Műtét/általános érzéstelenítés

Nagy műtėti beavatkozáson áteső vagy hypotóniát okozó szerekkel végzett műtėti érzéstelenítésre kerülő betegeknél a lizinopril blokkolhatja a kompenzatorikus renin-felszabadulás kiváltotta angiotenzin II képződést. A feltehetően ezzel a mechanizmussal létrejött hypotónia volumenpótlással megszüntethető.

Időskorúak

Ha az éltés kor a veseműködés hanyatlásával jár, akkor a Lisonorm adagjának károsodott veseműködésű betegekre előírt módosításait kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Hyperkalaemia

A szérumkálium-szint emelkedését észlelték egyes, ACE-gátlókkal kezelt betegeknél. A hyperkalaemia kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek közé tartoznak többek között a károsodott veseműködésűek, a cukorbetegség, a heveny szívelégtelenségben, kiszáradásban, metabolikus acidózisban szenvedők, az egyidejűleg kálium-megtakarító diuretikumokkal, káliumpótló készítményekkel, vagy kálium tartalmú sópótlókat, ill. bármilyen a szérum káliumszintet emelő gyógyszerrel (pl. heparinnal) kezelt betegek. Ha az imént említett szerek egyidejű adása nem mellőzhető, akkor a szérumkálium-szint rendszeres ellenőrzése javasolt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lizinoprillel kapcsolatos kölcsönhatások

Káliumszintet befolyásoló szerek: A kálium-megtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, amilorid és triamteren), a káliumpótló készítmények, a kálium tartalmú sópótlók és más, a káliumszintet potenciálisan növelő anyagok (pl. heparin) ACE-gátlókkal kombinálva hyperkalaemiát okozhatnak – különösen a károsodott veseműködésű, vagy más fennálló kórképekben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont). Ha a káliumszintet befolyásoló gyógyszert lizinoprillel kombinálva kell rendelni, akkor tanácsos ellenőrizni a szérumkálium szintjét. Ennélfogva, az egyidejű alkalmazást gondosan meg kell fontolni és csak **fokozott körültekintéssel**, valamint a szérumkálium-szint és a veseműködés **rendszeres ellenőrzésével** szabad végezni.

Diuretikumok: Ha diuretikummal egészítik ki Lisonorm-ot kapó beteg kezelését, a vérnyomáscsökkentő hatás általában additív (lásd 4.4 pont). A lizinopril mérsékli a diuretikumok káliumürítő hatását.

Más vérnyomáscsökkentők: Ezeknek a szereknek az egyidejű alkalmazása fokozhatja a Lisonorm vérnyomáscsökkentő hatását. Az egyidejű alkalmazás gliceril-trinitráttal vagy más nitrátokkal, ill. egyéb értágítókkal tovább csökkentheti a vérnyomást.

Triciklusos antidepresszánsok/antipszichotikumok/érsztelenítők szerek/narkotikumok: Egyidejű alkalmazásuk ACE-gátlókkal a vérnyomás további csökkenését eredményezheti (lásd 4.4 pont).

Alkohol: fokozza a vérnyomáscsökkentő hatást.

Allopurinol, prokainamid, citosztatikumok és immunosuppresszív szerek (szisztémás kortikoszteroidok) fokozhatják a leukopenia kockázatát, ha együtt adják őket ACE-gátlókkal.

Savkötők: csökkentik az egyidejűleg adott ACE-gátlók biohasznosulását.

Szimpatomimetikumok: csökkenthetik az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását. A betegek gondos monitorozásával szükséges ellenőrizni a kívánt hatás elérését.

Antidiabetikumok: Epidemiológiai vizsgálatok során felmerült, hogy ACE-gátlók és antidiabetikumok (inzulin, orális antidiabetikumok) egyidejű alkalmazása során fokozódhat a vércukorszint-csökkentő hatás és hypoglykaemia kockázata fenyeget. Úgy tűnt, hogy ez a jelenség nagyobb valószínűséggel lép fel a kombinált kezelés első heteiben, ill. károsodott veseműködésű betegeknél.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok): Az NSAID-ok tartós alkalmazása, a nagy dózisú (□3 g/nap) acetilszalicilsavat is beleértve, csökkentheti az ACE-gátló vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok és az ACE-gátlók additív hatást fejtenek ki a szérumkálium-szint emelkedésére és a veseműködés hanyatlását eredményezhetik. Ezek a hatások általában reverzibilisek. Ritkán heveny veseelégtelenség léphet fel, különösen a károsodott veseműködésű (pl. idős korú, vagy kiszáradt) betegek esetében.

Lítium: A lítium eliminációja csökkent lehet ACE-gátló egyidejű alkalmazása során, ezért a szérumlítium-szintet monitorozni kell.

Az amlodipinnel összefüggő kölcsönhatások

CYP3A4 gátlók: Egy idős betegeken elvégzett vizsgálat kimutatta, hogy a diltiazem gátolja az amlodipin metabolizmusát, valószínűleg a CYP3A4-en keresztül, mivel a plazmakoncentráció körülbelül 50%-kal emelkedik és az amlodipin hatása erősödik. Nem zárható ki a lehetőség, hogy a CYP3A4 erősebb inhibitorai (pl. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) úgyszintén – a diltiazemnél nagyobb mértékben – emelik az amlodipin plazmakoncentrációját. Körültekintés szükséges az egyidejű alkalmazás során.

CYP3A4 induktorok: Görcsgátlók (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, foszfenitoin, primidon), rifampicinnel, lyukas levelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény-készítmények egyidejű adása az amlodipin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Klinikai monitorozás javasolt – esetleg az amlodipin adagolásának módosításával – az induktorral végzett kezelés során, ill. abbahagyása után. Egyidejű alkalmazás esetén körültekintés szükséges.

Egyéb: Monoterápia során az amlodipint biztonságosan adták együtt tiazid-diuretikumokkal, béta-blokkolókkal, ACE-gátlókkal, hosszú hatástartamú nitrátokkal, szublingvális nitroglicerinnel, digoxinnal, warfarinnal, atorvasztatinnal, szildenafill, savkötőkkel (alumínium-hidroxid géllel, magnézium-hidroxiddal, szimetikonnal) cimetidinnel, nem-szteroid gyulladásgátlókkal, antibiotikumokkal és orális antidiabetikumokkal.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ACE-gátlók alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében, ill. ellenjavallt a második és a harmadik trimeszterben.

A terhesség első trimeszterében bekövetkezett ACE-gátló expozíciót követő teratogenitás kockázatával kapcsolatos epidemiológiai bizonyítékok nem meggyőzőek; mindazonáltal, csekély kockázatnövekedés nem zárható ki. A második és a harmadik trimeszterben végzett ACE-gátló kezelés emberben tudottan foetotoxicitást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) vált ki.

Bár egyes dihidropiridin vegyületeket állatokban teratogén hatásúnak találtak, az amlodipinről patkányban és nyúlban gyűjtött adatok nem bizonyítanak teratogén hatást (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, nincs klinikai tapasztalat az amlodipin terhességben történő alkalmazásával. Ennek megfelelően, az amlodipin adása ellenjavallt a terhesség ideje alatt.

Megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokból nem áll rendelkezésre tapasztalat a Lisonorm terhes nőkön történő alkalmazásáról. Következésképp, a Lisonorm terhességben ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terhesség megállapításakor a Lisonorm-kezelést azonnal abba kell hagyni. Terhességet tervező betegek esetében a Lisonorm-ot más, a terhesség során kimutatottan biztonságos vérnyomáscsökkentőre kell cserélni.

Szoptatás

A Lisonorm nem ajánlott szoptató anyák részére, mivel emberben a lizinopril kiválasztódhat az anyatejbe (lásd 4.3 pont). Nem ismert, hogy vajon az amlodipin kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lisonorm befolyásolhatja a járművezetői és gépkezelői képességet (különösen a kezelés kezdeti szakaszában).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Egy kontrollált klinikai vizsgálat (n=195) során a mellékhatások előfordulási gyakorisága nem volt magasabb a mind a két hatóanyagot kapó résztvevőknél, mint a monoterápiában részesülő betegek esetében. A mellékhatások megegyeztek az amlodipin és/vagy a lizinopril alkalmazása során korábban már bejelentettekkel. A mellékhatások általában enyhék, múló jellegűek voltak és ritkán tették szükségessé a Lisonorm-kezelés abbahagyását. A leggyakoribb mellékhatás a kombináció alkalmazása esetén a fejfájás (8%), a köhögés (5%) és a szédülés (3%) volt.

A kontrollált klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokról számoltak be azoknak a betegeknek legalább 1%-ában, akik vagy egyidejűleg kaptak amlodipint és lizinoprilt, vagy amlodipin, ill. lizinopril monoterápiában részesültek (lásd a következő táblázatot).

Szervrendszer	Mellékhatás	Lisonorm (n=64)	Amlodipin (n=64)	Lizinopril (n=68)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Szédülés	3%	1,5%	4,4%
	Fejfájás	8%	6%	8,8%
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	Szívdobogás-érzés	1,5%	4,6%	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Köhögés	5%	3%	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hányinger		1,5%	
<i>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>	Viszketés	1,5%		

A gyakoriságot a következőképpen definiálták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A következő nemkívánatos gyógyszerhatásokról számoltak be a lizinoprillel és amlodipinnel külön-külön végzett kezelés során:

Szervrendszer	Gyakoriság	Lizinopril ADR	Amlodipin ADR
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon ritka	csontvelő-depresszió, agranulocytosis, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, haemolyticus anaemia, anaemia, lymphadenopathiák	thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nagyon ritka	autoimmun betegségek	túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon ritka	hypoglykaemia	hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek	nem gyakori ritka	megváltozott kedélyállapot, alvászavarok pszichiátriai kórképek	álmatlanság, megváltozott kedélyállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori nem gyakori nagyon ritka	szédülés, fejfájás forgó jellegű szédülés, fonákérzés, ízérvészavar	aluszékenység, szédülés, fejfájás ájulás, remegés, ízérvészavar, hypoaesthesia, fonákérzés perifériás neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	nem gyakori		látászavarok
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei	nem gyakori		fülcsengés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	gyakori nem gyakori nagyon ritka	myocardialis infarctus (lásd 4.4 pont), tachycardia, szívdobogásérzés	szívdobogás-érzés myocardialis infarctus, kamrai tachycardia, pitvarfibrilláció, szívritmuszavar
Érbetegségek és tünetek	gyakori nem gyakori nagyon ritka	orthostaticus hypotonia agyi érkatasztrófa (lásd 4.4 pont), Raynaud-jelenség	kipirulás hypotonia vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori nem gyakori nagyon ritka	köhögés rhinitis hörgőgörcs, allergiás alveolitis/eosinophil pneumonia, sinusitis	nehézlégzés, rhinitis, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori nem gyakori ritka nagyon ritka	hasmenés, hányás hasi fájdalom, hányinger, emésztési zavar szájszárazság pancreatitis, bél-angio-oedema	hasi fájdalom, hányinger hányás, emésztési zavar, székelési szokások megváltozása, szájszárazság pancreatitis, gastritis, fogínyhyperplasia
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	nagyon ritka	májelégtelenség, hepatitis, cholestatikus sárgaság (lásd 4.4 pont)	hepatitis, sárgaság, cholestasis
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	nem gyakori	túlérzékenység/angio-oedema az arcon, végtagokon, ajkakon, nyelven, gégefödön és/vagy gégén (lásd 4.4 pont), bőrkiütés, viszketés	alopecia, bőrkiütés, purpura, a bőr elszíneződése, verejtékezés, viszketés

Szervrendszer	Gyakoriság	Lizinopril ADR	Amlodipin ADR
	ritka nagyon ritka	psoriasis, csalánkiütés, alopecia toxikus epidermális necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, pemphigus, verejtékezés. Beszámoltak egy tünetegyüttesről, mely a kö- vetkező tünetek közül egy vagy több jelentkezésében nyilvánulhat meg: láz, vasculitis, myalgia, arthralgia/arthritis, ANA- pozitivitás, gyorsult vörösvér- test-süllyedés, eosinophilia, leukocytosis, bőrkíütés, fény- érzékenység vagy más bőr- gyógyászati tünetek	erythema multiforme, angio- oedema, csalánkiütés
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	nem gyakori		ízületi fájdalom, izomfájda- lom, izomgörcsök, hátfájás
<i>Vese- és húgyúti be- tegségek és tünetek</i>	gyakori nem gyakori ritka nagyon ritka	veseműködési zavar heveny veseelégtelenség, uraemia oliguria/anuria	vizeletürítési zavar, nocturia, pollakisuria
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsola- tos betegségek és tü- netek</i>	nem gyakori ritka	impotencia gynaeomastia	impotencia, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	gyakori nem gyakori		oedema, kimerültség mellkasi fájdalom, fájdalom, rossz közérzet, gyengeség
<i>Laboratóriumi vizsgá- latok eredményei</i>	nem gyakori ritka nagyon ritka	azotaemia, emelkedett szé- rumkreatinin-szint, hyperkalaemia, fokozott máj- enzim-aktivitás csökkent haemoglobinszint, csökkent haematocrit érték, emelkedett szérumbilirubin- szint, hyponatraemia	testtömeggyarapodás vagy -csökkenés fokozott májenzim-aktivitás

4.9 Túladagolás

A túladagolás túlzott mértékű perifériás értágulatot eredményezhet jelentős hypotóniával, keringés-összeomlással, elektrolit-zavarokkal, veseelégtelenséggel, hiperventilációval, tachycardiával, szívdobogás-érzéssel, bradycardiával, szédüléssel, szorongással, és köhögéssel. Tüneti kezelés (a beteg hanyatt fektetése, szív működés, vérnyomás, folyadék- és elektrolit-háztartás monitorozása és szükség szerint korrekciója) javasolt. Súlyos hypotonia esetén az alsó végtagokat fel kell emelni és ha az intra-vénás folyadékpótlás nem vált ki kielégítő reakciót, akkor támogató kezelés mellett perifériás vazopresszor adása válhat szükségessé, amennyiben nem áll fenn ellenjavallat. Ha rendelkezésre áll, angiotenzin II infúzió adása is mérlegelhető. Kalcium-glukonát intravénás adása elősegítheti a kalcium-csatorna blokádot megszüntetését.

Tekintve, hogy az amlodipin felszívódása lassú, a gyomormosás esetenként hatékony lehet.

A lizinopril hemodialízissal eltávolítható a szisztémás keringésből. Az amlodipin nagymértékben kötött plazmafehérjékhez, ezért a dialízis alighanem haszontalan (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-gátlók és kalcium csatorna blokkolók, ATC kód: C09BB03

A Lisonorm állandó dózisé kombinációként tartalmazza a lizinopril és az amlodipin hatóanyagokat.

Lizinopril

A lizinopril egy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló, mely csökkenti a plazma angiotenzin II és következésképp az aldosteron szintjét, továbbá emeli az értágító hatású bradykininét. Csökkenti a perifériás érellenállást és a szisztémás vérnyomást. Ezeket a változásokat a perctérfogat növekedése kísérheti, miközben változatlan marad a szívfrekvencia és fokozódik a renális véráramlás.

Hyperglykaemiás betegekben a lizinopril hozzájárul az érbelhártya károsodott működésének helyreállításához.

A lizinopril vérnyomáscsökkentő hatása általában 1 órával a gyógyszer adása után jelentkezik és 6 óra elteltével tetőzik. Hatástartama 24 óra, ami a gyógyszeradagtól is függ. A lizinopril vérnyomáscsökkentő hatása hosszú távon is fennmarad. A lizinopril-kezelés hirtelen abbahagyása nem jár együtt jelentős rebound hatással (vérnyomás-emelkedéssel).

Bár elsődleges hatását a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer közvetíti, a lizinopril hatásosnak bizonyul alacsony plazma renin aktivitású hipertóniásokban is. Közvetlen vérnyomáscsökkentő hatásán kívül a lizinopril mérsékli az albuminuriát, a veseglomerulusok hemodinamikai viszonyainak és szöveti szerkezetének módosításával. Cukorbetegesen elvégzett, kontrollós klinikai vizsgálatok során nem észlelték a vércukorszint változásait vagy a hypoglykaemia előfordulási gyakoriságának növekedését.

Amlodipin

Az amlodipin egy dihidropiridin-típusú kalcium csatorna blokkoló. Gátolja a kalcium beáramlását a szívizom és az erek simaizomsejtjeibe, a sejtmembránok lassú kalcium ion csatornáinak gátlásával. Az amlodipin csökkenti az arteriolák simaizomtónusát és ennélfogva a perifériás érellenállást is, aminek következtében csökken a szisztémás vérnyomás. Az amlodipin antianginás hatást fejt ki a perifériás arteriolák tágításával, továbbá a szív utóterhelésének csökkentésével – anélkül, hogy mindez reflex tachycardiát eredményezne. Ennek megfelelően csökken a szívizomzat energiafogyasztása és oxigén-szüksége. Az amlodipin tágíthatja a koszorúereket (artériákat és arteriolákat); javíthatja a myocardium oxigénellátását mind az ép, mind az ischaemiás régiókban.

Az amlodipin napi egyszeri adása a 24 órás adagolási intervallum során mindvégig csökkenti a hipertóniás betegek vérnyomását – mind fekvő, mind álló testhelyzetben. A hatás lassú kialakulása miatt nem lép fel akut hypotonia.

A kalcium csatorna blokkoló aktivitás többek között közvetlen verőértágulatot vált ki, amihez nátrium- és vízretenció társul. A renin-angiotenzin-aldosteron rendszer (RAAS) kompenzatorikus aktiválódására számítani kell, és ezért az ACE-gátlók által aktivált ellenreguláció mechanizmusok is hozzájárulhatnak a fokozott sóbevitelre adott élettani reakciók helyreállításában.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Lizinopril

Per os alkalmazás után, a plazmakoncentráció kb. 6 óra elteltével tetőzik; biohasznosulása 29%-os. A lizinopril az ACE-n kívül nem kötődik más plazmafehérjékhez; nem metabolizálódik a szervezetben, és változatlan formában ürül a vizelettel. A lizinopril effektív felezési ideje 12,6 óra. A szabad, fehér-

jéhez nem kötött gyógyszer mennyiség jelentős mértékű kiürülését az ACE-hez kötött lizinopril lassúbb kiválasztása kíséri, és ez elhúzódó vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet.

A lizinopril eliminációja vesekárosodásban elhúzódó, ezért dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2 pont).

A lizinopril dialízissel eltávolítható a vérplazmából.

Amlodipin

Az amlodipin lassan és szinte teljesen felszívódik a tápcsatornából orális alkalmazás után. Felszívódását nem befolyásolja a táplálékfogyasztás. Maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 6-10 órával a bevétel után alakul ki. Az amlodipin biohasznosulása 64-80%; eloszlási térfogata kb. 20 l/kg. A szisztémás keringésben az amlodipin 95-98%-a plazmafehérjékhez kötődik. Az amlodipin nagymértékben metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká; a változatlan natív vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a a vizelettel ürül. Eliminációja a plazmából kétfázisú; a terminális eliminációs felezési idő kb. 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszint napi egyszeri adagolás esetén 7-8 nap elteltével alakul ki. Az amlodipin elsősorban a májban alakul át inaktív metabolitokká; a változatlan, natív vegyület 10%-a a vizeletbe választódik ki. Az amlodipin dialízissel nem távolítható el a vérplazmából.

A maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő (t_{max}) az amlodipin esetében idős korúakban és fiatalabb egyéneknél hasonló. Idős korban az amlodipin clearance-e gyakran alacsonyabb, emiatt nő az AUC és az eliminációs felezési idő. Az idős korúak és a fiatalabb betegek egyformán jól tolerálják a hasonló dózisokban adott amlodipint, ezért az idősebb egyének számára normál dózis javasolt.

Az amlodipin felezési ideje hosszabb károsodott májműködésű betegekben.

Károsodott veseműködésű betegeknél az amlodipin plazmakoncentráció változásai és a vesekárosodás mértéke között nincs összefüggés.

Állandó dózisú kombináció

A Lisonorm hatóanyagai között nem írtak le farmakokinetikai kölcsönhatásokat. A farmakokinetikai paraméterek (AUC, C_{max} , t_{max} , felezési idő) nem különböztek a külön-külön adott összetevők értékeitől.

A táplálék nem befolyásolja a Lisonorm felszívódását a tápcsatornából.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Lizinopril

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A nőstény, ill. hím állatok fogamzó-/termékenyítőképességét legfeljebb 300 mg/kg dózisok (testfelszín alapján összehasonlítva a javasolt maximális humán napi dózis 33-szorosa) nem befolyásolták. A lizinopril a javasolt maximális humán napi dózis 55-szörösének, 33-szorosának, ill. 0,15-szörösének megfelelő dózisban adva egérben, patkányban és nyúlban nem észleltek teratogén hatásokat.

Amlodipin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokat és nyulakat a vemhesség ideje alatt legfeljebb 10 mg/kg (mg/m² alapon a 10 mg-os, maximális javasolt humán napi dózis 8-szorosának, ill. 23-szorosának megfelelő) adaggal kezelve nem észleltek teratogén vagy egyéb, embrio-/foetotoxikus hatásokat. Az amlodipin ezen a dózisszinten meghosszabbította mind a vemhesség, mind a vajúdas időtartamát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 db tabletta, fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Hajtogatott kartondoboz

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lisonorm (lásd I. Melléklet) 10 mg/5 mg tabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

lizinopril/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lizinopril (dihidrátként) és 5 mg amlodipin (bezilátként) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lisonorm 10 mg/5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lisonorm (lásd I. Melléklet) 10 mg/5 mg tabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

lizinopril/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

[Exp.:]

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

[Gy.sz.:]

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Lisonorm és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 10 mg/5 mg tabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]
lizinopril/amlodipin

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lisonorm és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lisonorm szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lisonorm-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lisonorm-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A LISONORM ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Lisonorm tabletta kombinált készítmény, az ún. kalcium-csatorna blokkolók csoportjába tartozó amlodipint és az ún. angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók csoportjába tartozó lizinopril tartalmaz. A Lisonorm hipertónia (magas vérnyomás) kezelésére használatos. Előfordulhat, hogy túlzottan magas vérnyomása egyáltalán nem okoz panaszokat, ám ennek ellenére fokozhatja bizonyos szövődmények (pl. szélütés vagy szívroham) kockázatát, ha nem szedi rendszeresen vérnyomáscsökkentő gyógyszerét.

2. TUDNIVALÓK A LISONORM SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Lisonorm-ot

Tilos bevennie ebből a gyógyszerből

- ha allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy az Lisonorm egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más ACE-gátlókra (pl. enalapril, kaptopril, és ramipril), vagy más kalcium csatorna gátlókra (pl. nifedipin, felodipin, vagy nimodipin).
- ha volt már angioödémája (melyet viszketés, csalánkiütés, légúti sítolás, a kéz, a torok, a száj, vagy a szemhéj duzzanata jellemez) ACE-gátló kezeléssel összefüggésben vagy attól függetlenül.
- ha a vérnyomása túlzottan alacsony (súlyos hipotónia).
- ha beszűkült a függőere (aorta sztenózis) vagy egy szívbillentyűje (mitrális sztenózis), megvastagodott a szívizomzata (hipertrofias kardiomiopátia), vagy kardiogén sokkja van (elégtelen a szöveteinek vérellátása).
- ha instabil anginája van (a Prinzmetal-anginát leszámítva).
- ha a megelőző 28 napban szívrohamot (miokardiális infarktust) szenvedett el.
- ha Ön terhes vagy úgy véli, hogy az lehet.
- ha Ön csecsemőt szoptat.

A Lisonorm fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Beszélje meg orvosával, mielőtt bevenne ebből a gyógyszerből, ha:

- szívproblémái vannak

- veseproblémái vannak
- májproblémái vannak
- dialízis kezelésben részesül
- ún. LDL-aférezis kezelés előtt áll (koleszterin eltávolítása céljából)
- idősebb 65 évesnél
- alacsony sótartalmú étrendet tart és kálium-tartalmú sópótlókat vagy táplálék-kiegészítőket szed
- hasmenése van vagy hány
- deszenzibilizáló (a túlérzékenységet megszüntető) kezelésben részesül a méh- vagy darázscsípés okozta allergia enyhítése céljából
- az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A kálium-megtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, amilorid, triamteren – folyadék-visszatartást csökkentő szerek) Lisonorm-mal együtt csak gondos orvosi felügyelettel szedhetők.

Különleges körülmények szükségesek, ha a Lisonorm-ot a következő gyógyszerekkel szedik együtt:

- vízhajtók (folyadék-visszatartást csökkentő szerek)
- más vérnyomáscsökkentők (antihipertenzívumok)
- nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), pl. acetilszalicilsav (ízületi gyulladás, izomfájdalom, fejfájás, gyulladás, láz csillapítására használatos)
- lítium, antipszichotikumok (mentális zavarok kezelésére használatos szerek)
- inzulin és orális antidiabetikumok
- a vegetatív idegrendszer működését serkentő szerek (szimpatomimetikumok), pl. efedrin, fenilefrin, xilometazolin és szalbutamol (orrduugulás, köhögés, megfázás, és asztma kezelésére)
- immunszuppresszív szerek (átültetett szervek kilökődésének megelőzésére)
- allopurinol (köszvény kezelésére használatos gyógyszer)
- narkotikumok, morfin és rokon szerek (súlyos fájdalom csillapítására)
- rák elleni szerek
- savkötők (gyomorsavtúltengés kezelésére)
- érzéstelenítők (sebészeti, ill. egyes fogászati beavatkozások során használatos szerek). Figyelmeztesse az orvost vagy a fogászt, hogy Ön Lisonorm tablettát szed, mielőtt helyi vagy általános érzéstelenítő szert kapna, mert fennáll a hirtelen, átmeneti vérnyomáscsökkenés kockázata.
- görcsgátlók (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) – epilepszia kezelésére használatos szerek
- gyógyszerek baktérium- (rifampicin), HIV- (ritonavir) vagy gombafertőzések kezelésére (ketokonazol)
- lyukas levelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítmények

A Lisonorm egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Lisonorm étellel vagy anélkül egyaránt bevehető, azonban az alkoholfogyasztás kerülendő a kezelés ideje alatt.

Terhesség és szoptatás

A Lisonorm-ot **tilos** szedni a terhesség és a szoptatás ideje alatt!

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lisonorm befolyásolhatja a biztonságos járművezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeket.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A LISONORM-OT?

A Lisonorm-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha úgy érzi, hogy a Lisonorm hatása túlságosan erős, vagy éppenséggel túl gyenge, forduljon orvosához, vagy a gyógyszerészhez!

Ha az előírtnál több Lisonorm-ot vett be

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

A túladagolás valószínű eredményeként rendkívül nagy mértékben lecsökkenhet a vérnyomás, amit gondosan ellenőrizni kell és ha jellegzetes tünetek (pl. szédülés, fejfájás) lépnek fel, akkor hanyatt kell feküdni. Orvosa további intézkedéseket fog tenni.

Ha elfelejtette bevenni a Lisonorm-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására, hogy ezáltal elkerülhesse a túladagolás kockázatát. Vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Lisonorm is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyakoriságok meghatározása:

- nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik
- gyakori: 10 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik, de 100 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik
- nem gyakori: 100 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik, de 1000 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik
- ritka: 1000 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik, de 10 000 beteg közül több mint 1-nél jelentkezik
- nagyon ritka: 10 000 beteg közül kevesebb mint 1-nél jelentkezik
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Egy, a Lisonorm tablettával elvégzett klinikai vizsgálat során gyakran észlelt mellékhatások: fejfájás, köhögés, szédülés, szívdobogás-érzés (gyorsabb vagy rendszertelen szívverés), és viszketés.

Allergiás (túlérzékenységi) reakciók léphetnek fel a Lisonorm alkalmazása során. Azonnal abba kell hagynia a Lisonorm szedését és orvoshoz kell fordulnia, ha a következő *angioödémás* tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél:

- az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatával együtt járó vagy anélkül jelentkező nehéz-légzés
- az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, ami megnehezítheti a nyelést
- erős bőrviszketés (a bőrből kiemelkedő kiütésekkel)

További, vagy az amlodipin vagy a lizinopril (a két hatóanyag) önmagában való alkalmazása során be-jelentett mellékhatások, melyek a Lisonorm szedése során is előfordulhatnak:

Amlodipin

Gyakori mellékhatások

Fejfájás, vizenyő (pl. bokaduzzanat), fáradtságérzés, álomosság, rosszullet, szédülés, hasi fájdalom, szívdobogás érzés (szaporább vagy rendszertelen szívverés), hányinger, kipirulás.

Mondja meg orvosának, ha ezek a mellékhatások bármi problémát okoznának Önnek vagy, ha több mint egy héten át fennállnának.

Nem gyakori mellékhatások

Bőrkiütés, bőrviszketés, emésztési zavar, légszomj, izomgörcsök, megváltozott székelési szokások, izom- vagy ízületi fájdalom, hátfájás, mellkasi fájdalom, kedélyváltozások, remegés, látászavarok, fül-csengés, alacsony vérnyomás, nehézlégzés, ízérzészavar, orrfolyás, fokozott vizelési inger, szájszáraz-ság, szomjúság, fájdalomérzékelés hiánya, fokozott verejtékezés, ájulás, gyengeség, emlőnagyobbodás férfiaknál, impotencia, testsúlygyarapodás és -csökkenés.

Nagyon ritka mellékhatások

Allergiás reakciók, a májfunkciós vizsgálat kóros eltérése, májgyulladás (hepatitisz), a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), vércukorszint-emelkedés, szívroham (miokardiális infarktus), szabálytalan szívverés (aritmia), köhögés, súlyos bőrreakciók, a fogíny duzzanata vagy kifelélyesedése, vörös foltok megjelenése a bőrön.

Lizinopril

Gyakori mellékhatások

Fejfájás, szédülés vagy bizonytalanság-érzés – különösen hirtelen felálláskor, hasmenés, köhögés, hányás, a vizeletterfogás csökkenése.

Nem gyakori mellékhatások

Kedélyváltozások, angioödéma (az ajkak, az arc és a nyak, és olykor a lábak és kezek hirtelen duzzanatával járó túlérzékenységi reakció – fekete bőrűek esetén gyakoribb az angioödéma, mint a nem fekete bőrű betegeknél), a kéz- vagy lábujjak színének megváltozása (halványkékre majd vörösre) és/vagy zsibbadása, szűrő érzése (Raynaud-jelenség), az ízérzés megváltozása, kimerültség, álmoság vagy elalvási nehézség, különös álmok, szapora szívverés, orrfolyás, hányinger, gyomorfájdalom vagy emésztési panaszok, bőrkütiés, viszketés, impotencia, fáradtság, izomgyengeség.

Ritka mellékhatások

Zavarodottság, heveny veseproblémák, szájszárazság, hajhullás, pikkelysömör, emlőnagyobbodás férfiaknál.

A vérkép romlása: vörösvértestek, vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia), fehérvérsejtszám-csökkenés (neutropénia, leukopénia, agranulocitózis). Mindez elhúzódó vérzést, fáradtságot, gyengeséget, nyirokcsomó-betegséget, autoimmun betegséget (melynek során a szervezet saját maga ellen fordul) eredményezhet. Nagyobb eséllyel alakulnak ki fertőzések.

Nagyon ritka mellékhatások

Vércukorszint-csökkenés (hipoglikémia), melléküregi fájdalom, légúti sípolás, tüdőgyulladás, a bőr és/vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), máj- vagy hasnyálmirigy-gyulladás, súlyos bőrbetegségek (vörösség, hólyagképződés és hámlás tüneteivel), verejtékezés.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A LISONORM-OT TÁROLNI?

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékfólián és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a Lisonorm-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Lisonorm

- A készítmény hatóanyagai a lizinopril és az amlodipin. Egy tablettát 10 mg lizinoprilt (dihidrát formájában) és 5 mg amlodipint (bezilát formájában) tartalmaz.

- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium és magnézium-sztearát.

Milyen a Lisonorm készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A tabletta fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos felületű, metszett élű, egyik oldalán törővonallal, másik oldalán „A+L” vésettel ellátva. Átmérője kb. 8 mm.

A törővonal csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

30 db tabletta fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVDC-alumínium buborékfóliában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

[A tagállam tölti ki]