

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Bulgaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria		Dironorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Repubblica Ceca		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Estonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria	Dironorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Ungheria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria		Lisonorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Lettonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria	Dironorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Lituania		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria	Dironorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Polonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria	Dironorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale
Romania		Gedeon Richter Plc.	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	compresse	uso orale

¹ Nome in attesa di approvazione

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
		1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria				
Repubblica Slovacca		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungheria	Dironorm	10 mg/5 mg	compresse	uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LISONORM E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Lisonorm è una nuova associazione a dose fissa contenente 10 mg di lisinopril (un ACE-inibitore) e 5 mg di amlodipina (un antagonista del calcio) indicata per i pazienti con pressione arteriosa sufficientemente controllata con lisinopril e amlodipina somministrati contemporaneamente e nello stesso dosaggio. Il richiedente, Gideon Richter, ha presentato domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in vari Stati membri (CZ, EE, LT, LV, PL, RO e SK) tramite procedura di mutuo riconoscimento, con l'Ungheria come Stato membro di riferimento. A causa delle perplessità sollevate da CZ e LV in merito ai possibili gravi rischi per la salute pubblica correlati alla insufficiente dimostrazione di bioequivalenza, dato che il richiedente, nello studio di bioequivalenza presentato in origine, non aveva utilizzato come trattamenti di riferimento i prodotti dell'*originator* (Aulin Gel) ma farmaci generici monocomponente, è stata avviata la procedura di deferimento prevista dall'articolo 29.

Per i nuovi prodotti di associazione a dose fissa che riportano l'indicazione come terapia sostitutiva, i requisiti regolamentari (CHMP/EWP/191583/2005) prevedono che ne sia formalmente provata la bioequivalenza, che siano presentate prove di una vasta esperienza terapeutica e che sia dimostrata l'esistenza di un rapporto rischi/benefici opportunamente determinato. Per Lisonorm (nuova associazione di lisinopril 10 mg e amlodipina 5 mg), non era stata determinata l'esistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole dato che lo studio di bioequivalenza inizialmente presentato non era stato effettuato con il controllo appropriato e che i risultati preliminari di un nuovo studio sulla bioequivalenza (n. 67289) non consentivano una piena valutazione del rapporto rischi/benefici.

Pertanto il richiedente ha riconosciuto i limiti derivanti dalla scelta dei prodotti dello studio cardine BE iniziale e ha condotto uno studio (protocollo n. 67289) per esaminare la bioequivalenza di LISONORM FORTE (associazione fissa di amlodipina 10 mg e lisinopril 20 mg), la cosomministrazione di NORVASC 10 mg (contenente amlodipina 10 mg) e PRINIVIL 20 mg (contenente lisinopril 20 mg), e LISONORM (associazione fissa di amlodipina 5 mg e lisinopril 10 mg) a digiuno.

I parametri farmacocinetici di amlodipina e lisinopril sono stati calcolati tramite il software Bioequiv 3.5 impiegando un approccio modello-indipendente. Il richiedente ha fornito tali risultati sulla farmacocinetica di amlodipina e lisinopril unitamente alle curve semilogaritmiche concentrazione plasmatica/tempo media. Sono inoltre stati presentati i rapporti delle medie geometriche, gli intervalli di confidenza al 90% e i corrispondenti CV intraindividuali per C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$ di amlodipina e lisinopril.

Complessivamente, il CHMP ha ritenuto che il richiedente avesse risposto in modo sufficiente fornendo i risultati di un ulteriore studio, BES n. 67289, e che avesse fornito la prova formale della bioequivalenza. Il disegno complessivo dello studio era stato sufficientemente prespecificato nel protocollo ed era da ritenersi accettabile. I partecipanti sono stati scelti in base ad opportuni criteri di inclusione, con un regime standardizzato che escludeva i fattori che influenzano le interazioni farmacocinetiche. L'intervallo di campionamento e il periodo di washout sono stati ritenuti sufficientemente lunghi; anche la valutazione statistica è stata giudicata appropriata. Sono stati convalidati metodi di LC-MS/MS per l'analisi di entrambi i composti ed è stata documentata la stabilità dei campioni per tutto il periodo di conservazione.

In base ai dati forniti, è stato possibile concludere a favore della bioequivalenza sia di amlodipina 10 mg sia di lisinopril 20 mg dopo somministrazione di dosi orali singole di LISONORM FORTE, cosomministrazione di NORVASC 10 mg e PRINIVIL 20 mg, o somministrazione di LISONORM (associazione fissa di amlodipina 5 mg e lisinopril 10 mg). Gli intervalli di confidenza al 90% calcolati

per AUC(0-t), AUC(0-inf) e Cmax sono risultati rientrare nella gamma 0,8-1,25 per entrambi i componenti (lisinopril e amlodipina).

Per quanto riguarda la sicurezza, 3 partecipanti hanno abbandonato lo studio. Sono stati segnalati in totale 96 eventi avversi post-dose in 35 dei 48 soggetti a cui è stata somministrata almeno una dose del farmaco di studio. Come è prevedibile per questo tipo di medicinale, l'evento avverso più frequentemente segnalato è la cefalea. È stata inoltre osservata un'elevata incidenza del prolungamento del QT nel 16,7% dei soggetti (n=8). L'insorgenza del prolungamento del QT è risultata simile in tutte e tre le diverse opzioni di trattamento, senza differenze statisticamente significative tra valori di QT pre-dose e post-dose. In sintesi, non sono emerse differenze tra i tre trattamenti studiati relativamente agli eventi avversi associati alla somministrazione di amlodipina e lisinopril, né lo studio ha fatto emergere ulteriori timori per la sicurezza.

MOTIVAZIONI

Considerato che:

- il richiedente ha presentato uno studio (n. 67289) sulla bioequivalenza che mostra che il prodotto di studio induce profili farmacocinetici di amlodipina e lisinopril nell'associazione a dose fissa che sono comparabili a quelli dei prodotti di riferimento (monocomponenti);
- la bioequivalenza con i prodotti monocomponente è stata adeguatamente dimostrata;
- il profilo di sicurezza del prodotto di studio non mostra differenze in riferimento agli eventi avversi associati alla somministrazione di amlodipina e lisinopril rispetto ai rispettivi trattamenti di riferimento;

il CHMP ha raccomandato il rilascio della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Lisonorm e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisonorm e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 10/5mg compresse
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di lisinopril (come diidrato) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa piatta, rotonda e con bordi smussati, di colore da bianco a biancastro, con una linea di incisione su un lato e "A+L" impresso sull'altro lato. Diametro: circa 8 mm.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Lisonorm è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti con pressione sanguigna adeguatamente controllata con lisinopril e amlodipina somministrati simultaneamente allo stesso livello di dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose consigliata è una compressa al giorno. La dose massima giornaliera è una compressa. Poiché l'assunzione di cibo non influenza l'assorbimento, Lisonorm può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Pazienti con compromissione renale

Per stabilire la posologia ottimale per la dose iniziale e di mantenimento nei pazienti con compromissione renale, i pazienti devono essere titolati individualmente utilizzando i singoli componenti di lisinopril e di amlodipina. Lisonorm è indicato unicamente per i pazienti nei quali la dose ottimale di mantenimento per lisinopril e amlodipina sia stata titolata rispettivamente a 10 mg e a 5 mg. Funzione renale e livelli di potassio e sodio nel siero devono essere monitorati nel corso della terapia con Lisonorm. In caso di deterioramento della funzione renale, l'uso di Lisonorm deve essere interrotto e sostituito con i singoli componenti debitamente regolati.

Pazienti con compromissione epatica

L'eliminazione di amlodipina può risultare prolungata in pazienti con compromissione della funzione epatica. Non sono state formulate precise raccomandazioni posologiche per tali casi, pertanto questo medicinale deve essere somministrato con cautela a pazienti con compromissione epatica.

Bambini e adolescenti

Lisonorm non è consigliato per l'uso nei bambini di meno di 18 anni, a causa dell'assenza di dati relativamente a sicurezza ed efficacia.

Anziani (> 65 anni)

Dagli studi clinici non sono emerse variazioni correlate all'età in termini del profilo di efficacia e di sicurezza di amlodipina o di lisinopril. Per stabilire la posologia ottimale per la dose di mantenimento negli anziani, questi devono essere titolati individualmente utilizzando l'associazione libera di lisinopril e amlodipina. Lisonorm è indicato unicamente per i pazienti nei quali la dose ottimale di mantenimento per lisinopril e amlodipina sia stata titolata rispettivamente a 10 mg e a 5 mg (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a lisinopril o a qualunque altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Ipersensibilità all'amlodipina o a qualunque altro derivato diidropiridinico.
- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Grave ipotensione.
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.4).
- Occlusione emodinamicamente significativa del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica), stenosi mitralica o shock cardiogeno.
- Scompenso cardiaco in seguito a infarto miocardico acuto (durante i primi 28 giorni).
- Angina pectoris instabile (eccetto angina di Prinzmetal).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

In pazienti con deplezione volêmica e/o sodica causata da terapia diuretica, perdita di liquidi di diversa eziologia, ad esempio eccessiva diaforesi, prolungato vomito e/o diarrea, è possibile un calo pressorio sostanziale, e di conseguenza ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.2). Se insorge ipotensione, il paziente deve essere collocato in posizione supina e se necessario si deve procedere al ripristino dei liquidi per via endovenosa (con soluzione endovena di salina fisiologica). È preferibile correggere la deplezione sodica e/o volêmica prima di procedere al trattamento con Lisonorm. La portata dell'effetto antipertensivo deve essere attentamente monitorato dopo somministrazione della dose iniziale.

Stenosi aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come tutti i vasodilatatori, Lisonorm deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano occlusione del tratto di efflusso ventricolare sinistro e stenosi della valvola mitralica.

Compromissione della funzione renale

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente patologia renovascolare preesistente hanno sviluppato innalzamenti, solitamente leggeri e transitori, di urea ematica e creatinina sierica, particolarmente con la somministrazione concomitante di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico. Ciò si verifica con maggiori probabilità nei pazienti con preesistente compromissione renale. In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi arteriosa in monorene, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riscontrati innalzamenti solitamente leggeri e transitori di urea ematica e creatinina sierica, solitamente reversibili dietro sospensione della terapia. Ciò è probabile particolarmente in pazienti con insufficienza renale. Per stabilire la posologia ottimale per la dose di mantenimento nei pazienti con compromissione renale, ciascun paziente deve essere titolato individualmente utilizzando i singoli componenti di lisinopril e di amlodipina, monitorando con cura la funzionalità renale. Lisonorm è indicato unicamente per i pazienti con dose ottimale di mantenimento per lisinopril e amlodipina titolata rispettivamente a 10 mg e a 5 mg.

In caso di deterioramento della funzione renale, l'uso di Lisonorm deve essere interrotto e sostituito con terapia con i singoli componenti, debitamente regolati. Può anche essere necessario ridurre e/o sospendere il diuretico.

Angioedema

Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, compreso lisinopril, è stato riferito angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della glottide e/o della laringe. In tali casi, sospendere immediatamente l'assunzione di Lisonorm e tenere il paziente sotto attenta supervisione, fino alla scomparsa totale e sostenuta dei sintomi.

Se il gonfiore è limitato a viso, labbra ed estremità, solitamente si risolve in modo spontaneo. Malgrado ciò, l'assunzione di antistaminici può rivelarsi utile nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema accompagnato ad edema laringeo può avere esito fatale. Se la tumefazione edematosa coinvolge lingua, glottide o laringe, o può probabilmente andare ad occludere le vie respiratorie, un trattamento di emergenza deve essere istituito tempestivamente. Le misure appropriate comprendono somministrazione sottocute di 0,3-0,5 di adrenalina (epinefrina), o lenta somministrazione endovena di 0,1 mg di adrenalina, seguita da glucocorticoidi ed antistaminici, con monitoraggio concomitante delle funzioni vitali.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano maggiore incidenza di angioedema fra i pazienti di razza nera rispetto a quelli non di razza nera.

In pazienti trattati con ACE-inibitori è stato riferito edema intestinale. Tali pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea e vomito); in taluni casi non vi era precedente edema facciale, e i livelli di C-1 esterasi risultavano nella norma. La diagnosi di angioedema è stata formulata mediante procedure che hanno incluso esame TAC o ecografia, oppure in fase perioperatoria, e i sintomi si sono risolti dietro sospensione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti che accusano dolore addominale durante la terapia con ACE-inibitori.

Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati

È stato riferito shock anafilattico in pazienti sottoposti a dialisi con membrane in poliacrilonitrile (es. AN 69) e trattati simultaneamente con un ACE-inibitore. Pertanto, quest'associazione deve essere evitata. In tali pazienti si consiglia di utilizzare tipi diversi di membrane per dialisi, oppure un antipertensivo di categoria differente.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi con lipoproteine a bassa densità (LDL)

In rari casi, pazienti in terapia con ACE-inibitori durante aferesi con lipoproteine a bassa densità (LDL) mediante solfato di destano hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE-inibitori prima di ciascuna aferesi.

Desensibilizzazione con veleno di api/vespe

Occasionalmente i pazienti in terapia con ACE-inibitori durante procedure desensibilizzanti con veleno di *Hymenoptera* (es. vespe, api) hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Tali reazioni potenzialmente fatali possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori.

Epatotossicità

In casi molto rari, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che comincia con ittero o epatite colestatica e si evolve in necrosi fulminante e (talvolta) culmina con il decesso. Il meccanismo di questa sindrome è tuttora incompreso. I pazienti che assumono Lisonorm compresse e sviluppano ittero o marcati innalzamenti degli enzimi epatici devono sospendere Lisonorm e ricevere idoneo follow-up medico.

Compromissione epatica

L'emivita dell'amlodipina è prolungata in pazienti con compromissione della funzione epatica. Poiché non sono state formulate raccomandazioni posologiche, questo medicinale deve essere somministrato con cautela, soppesando caso per caso i benefici previsti e i rischi potenziali del trattamento.

Tossicità ematologica

Molto raramente sono state riferite neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia e anemia nei pazienti che ricevevano ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.8). La neutropenia si verifica raramente in pazienti con normale funzione epatica e senza fattori complicanti. Neutropenia e agranulocitosi sono reversibili sospendendo la terapia con ACE-inibitori. Lisonorm deve essere usato con estrema attenzione in pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori complicanti, soprattutto in casi di compromissione preesistente della funzione epatica. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in taluni casi non hanno risposto alla terapia intensiva con antibiotici. Se Lisonorm è utilizzato in questi pazienti, è consigliabile monitorare periodicamente le conte leucocitarie, e i pazienti devono essere istruiti su come segnalare qualunque segno di infezione.

Tosse

Con l'uso di ACE-inibitori è stato riferito comunemente l'esordio della tosse. Solitamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, che si risolve dietro sospensione del trattamento. Nel contesto della diagnosi differenziale della tosse, considerare la tosse indotta dagli ACE-inibitori.

Chirurgia/Anestesia generale

Nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori o durante anestesia con agenti che inducono ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Se insorge ipotensione, probabilmente per via di questo meccanismo, è possibile correggerla con espansione volemica.

Anziani

Laddove l'età avanzata è correlata a calo della funzione renale, è necessario adeguare la dose di Lisonorm per pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Iperpotassiemia

Aumenti nei livelli di potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori. I pazienti a rischio di iperpotassiemia comprendono quelli con compromissione renale, diabete mellito, scompenso cardiaco acuto, disidratazione, acidosi metabolica o uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure in trattamento con medicinali associati a innalzamenti dei livelli di potassio nel siero (es. eparina). Se è necessario somministrare in modo concomitante le sostanze di cui sopra, è consigliabile monitorare con regolarità i livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni correlate a lisinopril

Sostanze con effetto sui livelli di potassio: Diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, amiloride e triamterene), integratori potassici o sostituti del sale contenenti potassio e altre sostanze in grado di innalzare i livelli potassici (es. eparina) possono causare iperpotassiemia in associazione con ACE-inibitori, particolarmente in pazienti con compromissione renale e altri disturbi preesistenti (vedere paragrafo 4.4). Se viene prescritto un medicinale con effetti sui livelli di potassio in associazione con lisinopril, è consigliabile monitorare i livelli sierici di potassio. Pertanto, la somministrazione concomitante deve essere attentamente considerata e intrapresa solo prestando **maggior cautela e monitorando regolarmente** sia i livelli sierici di potassio, sia la funzionalità renale.

Diuretici: Solitamente l'aggiunta di un diuretico al trattamento di un paziente che assume Lisonorm potenzia l'effetto antipertensivo (vedere paragrafo 4.4). Lisinopril mitiga l'effetto kaliuretico dei diuretici.

Altri antipertensivi: L'uso concomitante di questi medicinali può potenziare l'effetto ipotensivo di Lisonorm. L'uso in simultanea di gliceril trinitrato ed altri nitrati o vasodilatatori potrebbe ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici: L'uso concomitante con gli ACE-inibitori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

L'Alcol potenzia l'effetto ipotensivo.

Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressivi (corticosteroidi sistemici) possono portare a maggior rischio di leucopenia con la somministrazione concomitante di ACE-inibitori.

Gli *Antiacidi* riducono la biodisponibilità dell'uso concomitante di ACE-inibitori.

I *Simpatomimetici* possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori; monitorare con attenzione i pazienti per confermare l'ottenimento dell'effetto desiderato.

Antidiabetici: Studi epidemiologici suggeriscono che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può potenziare l'effetto ipoglicosico nel sangue, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembrava più probabile durante le prime settimane di trattamento concomitante, e nei pazienti con compromissione renale.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):

La somministrazione cronica di FANS, compreso l'acido acetilsalicilico in dosi elevate di ≥ 3 g/die, può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore.

FANS e ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'innalzamento del potassio sierico e possono portare a deterioramento della funzione renale. Normalmente questi effetti sono reversibili. Raramente può insorgere insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con compromissione della funzione renale, ad esempio soggetti anziani o disidratati.

Litio: L'eliminazione del litio può ridursi durante l'uso concomitante degli ACE-inibitori, pertanto i livelli sierici di litio devono essere monitorati.

Interazioni correlate all'amlodipina

Inibitori del CYP3A4: Uno studio in pazienti anziani ha mostrato che diltazem inibisce il metabolismo dell'amlodipina, probabilmente attraverso il CYP3A4 (le plasmaconcentrazioni aumentano di circa il 50% e l'effetto dell'amlodipina viene potenziato). Non è possibile escludere la possibilità che inibitori più potenti del CYP3A4 (come chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir) accrescano maggiormente la concentrazione plasmatica di amlodipina rispetto a diltazem. L'uso concomitante richiede cautela.

Induttori del CYP3A4: La somministrazione concomitante con anticonvulsivanti (es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone), rifampicina, preparati a base di piante medicinali contenenti Erba di San Giovanni/*Hypericum perforatum*) può portare a ridotte plasmaconcentrazioni di amlodipina. È indicato il monitoraggio clinico, con possibile regolazione della dose di amlodipina durante il trattamento con l'induttore, e dopo la sua sospensione. L'uso concomitante richiede cautela.

Altri: In monoterapia, amlodipina è stata somministrata in modo sicuro con diuretici tiazidici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, nitrati a lunga azione, nitroglicerina sottolingua, diossina, warfarin, atorvastatina, sildenafil, antiacidi (alluminio idrossido gel, magnesio idrossido, simeticone), cimetidina, antinfiammatori non steroidei, antibiotici e ipoglicemizzanti orali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza, ed è controindicato nel secondo e nel terzo trimestre.

L'evidenza epidemiologica circa il rischio di teratogenicità dopo esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è risultata conclusiva; tuttavia, non è possibile escludere

un leggero aumento del rischio. È noto che l'esposizione alla terapia con ACE-inibitori nel secondo e nel terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardi nell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia).

Sebbene alcuni composti diidropiridinici siano risultati teratogeni negli animali, i dati per amlodipina nel ratto e nel coniglio non forniscono evidenza di effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non vi è tuttavia esperienza clinica nell'uso di amlodipina in gravidanza. Pertanto, amlodipina è controindicata durante la gravidanza.

Non vi è esperienza riguardo l'uso di Lisonorm in donne in gravidanza da studi clinici controllati in modo adeguato. Pertanto, Lisonorm è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con Lisonorm deve essere sospeso immediatamente. Per le pazienti che intendono concepire, sostituire Lisonorm con altre terapie antipertensive con profilo di sicurezza comprovato per l'uso in gravidanza.

Allattamento

Lisonorm non è raccomandato per le donne che allattano, poiché lisinopril può essere escreto nel latte materno (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se amlodipina venga escreta nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lisonorm può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (particolarmente nel periodo iniziale del trattamento).

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di uno studio clinico controllato (n=195), l'incidenza di reazioni avverse non era superiore nei soggetti che ricevevano simultaneamente entrambi i principi attivi, rispetto ai pazienti in monoterapia. Le reazioni avverse sono state coerenti con quelle segnalate in precedenza per amlodipina e/o lisinopril. Solitamente le reazioni avverse sono state lievi, transitorie e solo in rari casi hanno richiesto la sospensione del trattamento con Lisonorm. Le reazioni avverse più comuni con l'associazione erano cefalea (8%), tosse (5%) e capogiri (3%).

In studi clinici controllati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse in $\geq 1\%$ dei pazienti, con amlodipina più lisinopril somministrati in modo concomitante, o con amlodipina e lisinopril come monoterapie (vedere la Tabella seguente):

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Lisonorm (n=64)	Amlodipina (n=64)	Lisinopril (n=68)
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	3%	1,5%	4,4%
	Cefalea	8%	6%	8,8%
Patologie cardiache	Palpitazioni	1,5%	4,6%	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	5%	3%	
Patologie gastrointestinali	Nausea		1,5%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	1,5%		

Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la

frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le seguenti reazioni avverse da farmaco (ADR) sono state segnalate durante il trattamento con lisinopril o con amlodipina separatamente:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	ADR con lisinopril	ADR con amlodipina
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Depressione del midollo osseo, Agranulocitosi, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia emolitica Anemia, Linfadenopatie	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Disturbi autoimmuni	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Ipoglicemia	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Turbe dell'umore, turbe del sonno	Insonnia, Turbe dell'umore
	Raro	Disturbi mentali	
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, Cefalea	Sonnolenza, Capogiri, Cefalea
	Non comune	Vertigini, Parestesia, Turbe del gusto	Sincope, Tremulti, Alterazioni del gusto, Ipoestesia, Parestesia
	Molto raro		Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Non comune		Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune		Tinnito
Patologie cardiache	Comune		Palpitazioni
	Non comune	Infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4), Tachicardia, Palpitazioni	Infarto miocardico, Tachicardia ventricolare, Fibrillazione atriale, Aritmia
	Molto raro		
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica	Vampe
	Non comune	Ictus cerebrovascolare (vedere paragrafo 4.4), Fenomeno di Raynaud	Ipotensione
	Molto raro		Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	ADR con lisinopril	ADR con amlodipina
	Non comune	Rinite	Dispnea, Rinite
	Molto raro	Broncospasmo, Alveolite allergica/Polmonite eosinoflica, Sinusite	Tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, Vomito	Dolore addominale, Nausea
	Non comune	Dolore addominale, Nausea, Indigestione	Vomito, Dispepsia, Alterazione delle abitudini intestinali, Secchezza delle fauci
	Raro	Secchezza delle fauci	
	Molto raro	Pancreatite, Angioedema intestinale	Pancreatite, Gastrite, Iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Insufficienza epatica, Epatite, Ittero colestatico (vedere paragrafo 4.4)	Epatite, Ittero, Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ipersensibilità/angioedema del viso, delle estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4), Rash, Prurito	Alopecia, Rash, Porpora, Scolorimento cutaneo, Diaforesi, Prurito
	Raro	Psoriasi, Orticaria, Alopecia	
	Molto raro	Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, Eritema multiforme Pemfigo, Diaforesi. È stata riferita una sindrome che potrebbe includere uno o più dei seguenti sintomi: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari (ANA) positivi, innalzamento del tasso di sedimentazione degli eritrociti (ESR), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.	Eritema multiforme, Angioedema, Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune		Artralgia, Mialgia, Crampi muscolari, Lombalgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Disfunzione renale	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	ADR con lisinopril	ADR con amlodipina
	Non comune Raro Molto raro	Insufficienza renale acuta, Uremia Oliguria/Anuria	Disturbi della minzione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune Raro	Impotenza Ginecomastia	Impotenza, Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	 Affaticamento, Astenia	Edema, Affaticamento Dolore toracico, Dolore, Malessere, Astenia
Esami diagnostici	Non comune Raro Molto raro	Aumento dell'azotemia, Aumento della creatinina sierica, Iperpotassiemia, Innalzamento degli enzimi epatici Calo di emoglobina, Calo di ematocrito Innalzata bilirubina sierica, Iponatremia	Aumento ponderale, Calo ponderale Innalzati enzimi epatici

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare a eccessiva vasodilatazione periferica, come marcata ipotensione, shock circolatorio, disordini elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. È raccomandato il trattamento sintomatico (collocare in paziente in posizione supina, procedere al monitoraggio e, se necessario, al supporto della funzione cardiaca, pressione arteriosa ed equilibrio di liquidi ed elettroliti). Nell'eventualità di grave ipotensione, le estremità inferiori devono essere poste in posizione sollevata, e se la somministrazione endovena di liquidi non genera una risposta sufficiente, un altro trattamento di supporto deve essere istituito, con possibile necessità di somministrare vasopressori periferici, salvo controindicazioni. Se disponibile, la terapia con infusione di angiotensina II può anche essere considerata. La somministrazione endovena di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. Considerato il lento assorbimento dell'amlodipina, in taluni casi potrebbe essere utile procedere a lavanda gastrica.

Lisinopril può essere eliminato dalla circolazione sistemica mediante emodialisi. Di contro, è improbabile che la dialisi possa rivelarsi utile nel caso dell'amlodipina, visto il suo alto legame proteico (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e bloccanti dei canali del calcio, Codice ATC: C09BB03

Lisonorm è una associazione a dose fissa contenente i principi attivi lisinopril e amlodipina.

Lisinopril

Lisinopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che porta alla riduzione dei livelli plasmatici di angiotensina II e di conseguenza a quelli di aldosterone, e all'innalzamento della bradichinina vasodilatatoria. Riduce la resistenza vascolare periferica e la pressione arteriosa sistemica. Queste variazioni possono essere accompagnate da un aumento della gittata cardiaca a ritmo cardiaco invariato, e ad un aumento del flusso ematico renale. Nei pazienti iperglicemici, lisinopril contribuisce a ripristinare la funzione endoteliale compromessa.

L'effetto antipertensivo di lisinopril inizia di norma 1 ora dopo la somministrazione e raggiunge le punte massime dopo 6 ore. La durata dell'effetto è 24 ore, anche a seconda della dose. L'efficacia antipertensiva di lisinopril viene inoltre mantenuta a lungo termine. La brusca sospensione del trattamento con lisinopril non è correlata a marcati effetti di rebound (innalzamento della pressione arteriosa).

Malgrado il suo effetto principale sia mediato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, lisinopril è efficace anche in pazienti ipertesi con bassa attività di renina plasmatica. Oltre all'effetto ipotensivo diretto, lisinopril mitiga l'albuminuria modificando le condizioni emodinamiche e la struttura tissutale nei glomeruli renali. In studi clinici controllati su pazienti diabetici non sono state accertate alterazioni glicemiche o innalzamento dell'incidenza ipoglicemica.

Amlodipina

L'amlodipina è un bloccante dei canali del calcio di tipo diidropiridinico. Impedisce l'afflusso di calcio alle cellule del muscolo liscio miocardico e vascolare, inibendo i canali lenti di ioni calcio delle membrane cellulari. L'amlodipina riduce il tono del muscolo liscio nelle arteriole, e dunque la resistenza vascolare periferica che consente il calo della pressione arteriosa sistemica. L'amlodipina esercita un'azione antianginosa mediante dilatazione delle arteriole periferiche e riduzione del postcarico cardiaco, senza tuttavia portare a tachicardia da riflesso, e di conseguenza riduce il consumo di energia e il fabbisogno di ossigeno del muscolo cardiaco. È possibile che l'amlodipina dilati i vasi coronarici (arterie e arteriole); accresce l'afflusso di ossigeno al miocardio sia nelle regioni integre che in quelle ischemiche.

Una singola dose giornaliera di amlodipina riduce la pressione nei pazienti ipertesi, sia in posizione supina che eretta, nell'intero arco delle 24 ore. Per via del lento inizio dell'azione, non si verifica ipotensione acuta.

L'attività bloccante dei canali del calcio, per esempio, porta direttamente a dilatazione arteriosa, unitamente a ritenzione idrica e di sodio. È prevedibile l'attivazione compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), e dunque i meccanismi controregolatori attivati dagli ACE-inibitori possono contribuire al ripristino delle risposte fisiologiche all'aumentata assunzione di sale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lisinopril

Dopo somministrazione orale, le plasmaconcentrazioni massime sono raggiunte dopo circa 6 ore; la disponibilità è del 29%. Lisinopril si lega esclusivamente ad ACE, non ad altre plasmaproteine; non viene metabolizzato dall'organismo ed è escreto in forma invariata nelle urine. L'emivita efficace di lisinopril è 12,6 ore. L'eliminazione principale della frazione priva di legame proteico è accompagnata dall'eliminazione di lisinopril legato ad ACE, a velocità inferiore, e questo può generare un prolungato effetto antipertensivo.

L'eliminazione di lisinopril è prolungata nei pazienti con compromissione renale, i quali possono dunque richiedere una riduzione posologica (vedere paragrafo 4.2).

Lisinopril può essere eliminato dal plasma mediante dialisi.

Amlodipina

L'Amlodipina è assorbita in modo lento e pressoché completo dal tratto gastrointestinale in seguito alla somministrazione orale. Il suo assorbimento non è influenzato dall'assunzione alimentare. Le plasmaconcentrazioni massime (C_{max}) sono raggiunte 6-10 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità di amlodipina va dal 64 all'80%; il suo volume di distribuzione si aggira attorno a 20 l/kg. Nella circolazione sistemica, il 95-98% di amlodipina è legato a plasmaproteine. L'amlodipina è soggetta ad esteso metabolismo epatico, con il passaggio a metaboliti inattivi; il 10% del composto madre invariato e il 60% dei metaboliti è escreto nelle urine. L'eliminazione dal plasma è bifasica, con emivita di eliminazione terminale pari a 30-50 ore circa. I livelli plasmatici di *steady-state* sono raggiunti dopo 7 – 8 giorni di somministrazioni giornaliere consecutive. L'amlodipina è soggetta a trasformazione in metaboliti inattivi principalmente in sede epatica, con il 10% del composto madre invariato escreto nelle urine. Non è possibile eliminare l'amlodipina dal plasma mediante dialisi.

Il tempo al raggiungimento delle plasmaconcentrazioni massime (t_{max}) di amlodipina è simile nei soggetti anziani e in quelli di età più giovane. La clearance dell'amlodipina tende ad essere inferiore, con conseguente aumento di AUC e di emivita di eliminazione negli anziani. Se somministrata a dosi analoghe in pazienti anziani o di età più giovane, amlodipina risulta ben tollerata in entrambi i casi; di conseguenza, per gli anziani si raccomanda la dose normale.

L'emivita di amlodipina è prolungata in pazienti con compromissione epatica.

In presenza di compromissione renale, le variazioni nelle plasmaconcentrazioni di amlodipina non sono correlate al livello di compromissione della funzionalità renale.

Associazione a dose fissa

Non sono state descritte interazioni farmacocinetiche tra i principi attivi di Lisonorm. I parametri farmacocinetici (AUC, C_{max} , t_{max} , emivita) non variavano rispetto a quanto osservato dopo la somministrazione separata dei singoli componenti.

L'assorbimento gastrointestinale di Lisonorm non è influenzato dall'assunzione alimentare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lisinopril

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. La fertilità non ha risentito, in ratti maschi e femmine, di dosi fino a 300 mg/kg (33 volte la dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo, se rapportata all'area di superficie corporea). Non sono emersi effetti teratogeni con lisinopril nel topo, nel ratto e nel coniglio, con la somministrazione di dosi superiori rispettivamente di 55, 33 e 0,15 volte la dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo.

Amlodipina

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Non sono emersi effetti teratogeni e/o embrio/fetotossici di altro tipo durante la gestazione nel ratto e nel coniglio, con la somministrazione di fino a 10 mg/kg di amlodipina (maggiore rispettivamente di 8 e di 23 volte rispetto alla dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo, 10 mg sulla base di mg/m^2). A questa posologia, Amlodipina ha prolungato sia il periodo di gestazione che la durata del parto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 compresse in blister bianchi opachi di PVC/PE/PVDC/Alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Cartone piegato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisonorm (Vedere Allegato I) 10/5mg compresse
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
lisinopril/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di lisinopril (come diidrato) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lisonorm 10/5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Lisonorm (Vedere Allegato I) 10/5mg compresse
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
lisinopril/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

[Scad.]

4. NUMERO DI LOTTO

[Lotto]

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Lisonorm e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 10/5 mg compresse
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Lisinopril/Amlodipina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Lisonorm e a che cosa serve
2. Prima di prendere Lisonorm
3. Come prendere Lisonorm
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lisonorm
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È LISONORM E A CHE COSA SERVE

Lisonorm compressa è un prodotto dell'associazione fra l'amlodipina, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e lisinopril, che rientra in un gruppo di medicinali chiamati inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Lisonorm è usato nel trattamento dell'ipertensione (pressione alta del sangue). Lei potrebbe non avere sintomi per la sua pressione troppo alta, ma questa potrebbe aumentare il rischio di alcune complicazioni (ad esempio ictus o infarto) se non prende regolarmente i medicinali contro l'ipertensione.

2. PRIMA DI PRENDERE LISONORM

Non prenda Lisonorm

Non deve prendere questo medicinale:

- se è allergico (ipersensibile) ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Lisonorm.
- se è allergico ad altri ACE-inibitori (come enalapril, captopril e ramipril) oppure ad altri bloccanti dei canali del calcio (come nifedipina, felodipina o nimodipina)
- se ha avuto un angioedema (con sintomi come prurito, orticaria, sibilo e gonfiore di mani, gola, bocca o palpebre), correlato o meno alla terapia con un ACE-inibitore
- se la sua pressione è troppo bassa (ipotensione grave)
- se soffre di un restringimento dell'aorta (stenosi aortica), di una valvola del cuore (stenosi mitralica), di un ispessimento del muscolo cardiaco (cardiomiopatia ipertrofica) o di shock cardiogeno (flusso insufficiente di sangue ai tessuti)
- se ha angina instabile (eccetto angina di Prinzmetal)
- se ha avuto un infarto (infarto miocardico) negli ultimi 28 giorni
- se è incinta o pensa di esserlo
- se sta allattando

Faccia particolare attenzione con LISONORM

Controlli con il medico prima di prendere questo medicinale:

- se ha problemi di cuore
- se ha problemi di reni

- se ha problemi di fegato
- se è sottoposto a dialisi
- se sta per sottoporsi a una terapia chiamata aferesi con LDL per eliminare il colesterolo
- se ha più di 65 anni
- se segue una dieta iposodica oppure utilizza sostituti del sale o integratori contenenti potassio
- se ha vomito o diarrea
- se è in terapia di desensibilizzazione per ridurre l'allergia alle punture di ape o di vespa
- se sta assumendo uno dei medicinali elencati sotto

Assunzione di Lisonorm con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, amirolide e triamterene, usati per ridurre la ritenzione di liquidi) possono essere presi insieme a Lisonorm solo sotto attenta supervisione del medico.

È necessario procedere con particolare cautela quando Lisonorm è assunto insieme ai medicinali seguenti:

- diuretici (usati per ridurre la ritenzione di liquidi)
- altri medicinali per abbassare la pressione (antipertensivi)
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come acido acetilsalicilico (usato nel trattamento di artrite, dolore muscolare, mal di testa, infiammazione, febbre)
- litio, antipsicotici, usati per curare disturbi mentali
- insulina e antidiabetici orali
- stimolanti del sistema nervoso autonomo (simpatomimetici), come efedrina, fenilefrina, xilometazolina e salbutamolo, usati nel trattamento di congestione, tosse, raffreddore e asma
- immunosoppressivi, usati a prevenzione del rigetto di organi dopo il trapianto
- allupurinolo, usato per curare la gotta
- narcotici, morfina e farmaci simili, usati per alleviare il dolore intenso
- farmaci contro il cancro
- antiacidi, usati per il trattamento dell'acidità di stomaco
- anestetici, usati durante gli interventi chirurgici e alcune procedure dentistiche. Informi il medico o il farmacista che sta assumendo Lisonorm, prima che le venga somministrata anestesia locale o generale, per via del rischio di calo a breve termine della pressione
- anticonvulsivanti (come carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), usati come terapia antiepilettica
- medicinali usati nel trattamento di infezioni batteriche (rifampicina), HIV (ritonavir) o micosi (chetoconazolo)
- preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Assunzione di Lisonorm con cibi e bevande

Lisonorm può essere preso con o senza cibi, ma l'alcol deve essere evitato durante il trattamento.

Gravidanza e allattamento

Lisonorm **non deve essere** assunto durante la gravidanza e l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lisonorm può alterare la sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. COME PRENDERE LISONORM

Prenda sempre Lisonorm seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se le sembra che l'effetto di Lisonorm sia troppo forte o troppo debole, consulti il medico o il farmacista.

Se prende più Lisonorm di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso più vicino.

È probabile che il sovradosaggio causi pressione molto bassa, che richiede un attento monitoraggio. Se compaiono sintomi caratteristici, come capogiri e mal di testa, lei deve essere fatto sdraiare a pancia in su. Il medico prenderà tutte le ulteriori misure del caso.

Se dimentica di prendere Lisonorm

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa, per evitare il rischio di sovradosaggio. Prenda la dose successiva all'orario consueto.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Lisonorm può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le frequenze sono definite come segue:

- molto comune: colpisce più di 1 utilizzatore su 10
- comune: colpisce fra 1 e 10 utilizzatori su 100
- non comune: colpisce fra 1 e 10 utilizzatori su 1.000
- raro: colpisce fra 1 e 10 utilizzatori su 10.000
- molto raro: colpisce meno di 1 utilizzatore su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Gli effetti indesiderati comuni in uno studio clinico con Lisonorm compresse erano: mal di testa, tosse, capogiri, palpitazioni (battiti più rapidi o irregolari del cuore) e prurito.

Con l'uso di Lisonorm sono possibili reazioni allergiche (ipersensibilità). Smetta di prendere Lisonorm e ricorra immediatamente alle cure del medico se soffre di uno dei seguenti sintomi di *angioedema*:

- difficoltà nel respirare, con o senza gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola, che può rendere difficile deglutire
- forte prurito della pelle (con comparsa di protuberanze).

Altri effetti indesiderati segnalati con la sola amlodipina o il solo lisinopril (i due principi attivi), e possibili anche con Lisonorm, sono come segue:

Amlodipina

Effetti indesiderati comuni

Mal di testa, edema (esempio: gonfiore delle caviglie), senso di stanchezza, sonnolenza, senso di malessere, capogiri, dolori addominali, palpitazioni (battiti cardiaci più rapidi o irregolari), nausea, vampere.

Se questi effetti le causano problemi o durano per più di una settimana, informi il medico.

Effetti indesiderati non comuni

Eruzione cutanea, prurito della pelle, indigestione, respiro affannoso, crampi muscolari, cambiamento delle abitudini intestinali, dolori muscolari o alle articolazioni, mal di schiena, dolore al torace, sbalzi di umore, tremiti, disturbi alla vista, tinnito, ipotensione, difficoltà respiratorie, alterazioni del gusto, naso gocciolante, aumento del bisogno di urinare, bocca secca, sete, perdita di sensazione del dolore, aumento della traspirazione, svenimento, debolezza, aumento dei seni negli uomini, impotenza, aumento di peso, calo di peso.

Effetti indesiderati molto rari

Reazioni allergiche, esiti anomali per la funzione del fegato, infiammazione del fegato (epatite), ingiallimento della pelle (ittero), aumento della glicemia, infarto (infarto miocardico), battiti cardiaci irregolari (aritmia), tosse, gravi reazioni della pelle, gonfiore o irritazione delle gengive, comparsa di chiazze rosse sulla pelle.

Lisinopril

Effetti indesiderati comuni

Mal di testa, capogiri o vertigini, specialmente quando ci si alza in piedi in fretta, diarrea, tosse, vomito, riduzione del volume di urine.

Effetti indesiderati non comuni

Sbalzi di umore, angioedema (reazione di ipersensibilità con improvviso gonfiore di labbra, viso e collo, e talvolta anche di piedi e mani; l'angioedema si verifica più spesso fra i pazienti di razza nera rispetto a quelli non di razza nera), cambio di colore (bluastro chiaro, seguito da arrossamento) e/o insensibilità o formicolio delle dita delle mani o dei piedi (fenomeno di Raynaud), alterazioni del gusto, affaticamento, senso di sonnolenza o difficoltà a prendere sonno, sogni strani, battiti rapidi del cuore, naso gocciolante, nausea, mal di stomaco o indigestione, eruzione cutanea, prurito, stanchezza, debolezza muscolare).

Effetti indesiderati rari

Stato confusionale, gravi problemi ai reni, bocca secca, perdita di capelli, psoriasi, aumento dei seni negli uomini.

Deterioramento della composizione del sangue: calo dei globuli rossi, delle piastrine (trombocitopenia), dei globuli bianchi (neutropenia, leucopenia, agranulocitosi). Questo può portare a sanguinamento prolungato, stanchezza, debolezza, malattie dei linfonodi, malattie autoimmuni (in cui l'organismo attacca se stesso). È più facile soffrire di infezioni.

Effetti indesiderati molto rari

Calo della glicemia (ipoglicemia), sinusite, sibilo, infiammazione ai polmoni, ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero), infiammazione del fegato o del pancreas, gravi disturbi alla pelle (con sintomi come arrossamenti, comparsa di vesciche e distacco della pelle), traspirazione.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE LISONORM

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Lisonorm compresse dopo la data di scadenza che è riportata sui blister e sul cartone dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene LISONORM

- I principi attivi sono lisinopril e amlodipina. Ogni compressa contiene 10 mg di lisinopril (come diidrato) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato (tipo A) e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di LISONORM e contenuto della confezione

Le compresse sono piatte, rotonde e con bordi smussati, di colore da bianco a biancastro, con una linea di incisione su un lato e "A+L" impresso sull'altro lato. Diametro: circa 8 mm

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Le confezioni contengono 30 compresse in blister bianchi e opachi di PVC/PE/PVDC/Alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

{Nome dello Stato membro} {Nome del medicinale}

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}:

[Completare con i dati nazionali]