

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, WNIOSKODAWCY, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE
POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Bułgaria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary		Dironorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Czechy		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Estonia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Węgry	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary		Lisonorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Łotwa		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Litwa		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Polska		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
Rumunia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne

¹ Akceptacja nazwy w toku

Słowacja		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungary	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletki	podanie doustne
----------	--	---	----------	------------	----------	-----------------

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU LISONORM POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Lisonorm to nowe połączenie o stałej dawce lizynoprylu (inhibitor ACE) w dawce 10 mg i amlodypiny (antagonista wapnia) w dawce 5 mg, wskazana do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane w przypadku jednoczesnego stosowania lizynoprylu i amlodypiny w wymienionych dawkach. Wnioskodawca, Gideon Richter, ubiegał się o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kilku państwach członkowskich w ramach procedury wzajemnego uznania (CZ, EE, LT, LV, PL, RO i SK), przy czym referencyjnym państwem członkowskim były Węgry. Wszczęto procedurę arbitrażu na mocy art. 29 ze względu na obawy CZ i LV dotyczące potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego w związku z niewystarczającymi dowodami na biorównoważność preparatu, ponieważ wnioskodawca w pierwotnie przedłożonym badaniu biorównoważności nie odniósł się do produktów oryginalnych (Aulin Gel) jako leków referencyjnych, lecz wykorzystał jednoskładnikowe preparaty odtwórcze (generyczne).

Zgodnie z wymogami rejestracyjnymi (CHMP/EWP/191583/2005) w przypadku nowych produktów złożonych zawierających dawki ustalone, ubiegających się o przyznanie wskazania do stosowania w ramach podstawienia należy wykazać formalne dowody biorównoważności, obszernego doświadczenia terapeutycznego i ugruntowanego stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku preparatu Lisonorm (nowe połączenie lizynoprylu w dawce 10 mg i amlodypiny w dawce 5 mg) nie ustalono pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka biorąc pod uwagę fakt, że przedłożone pierwsze badanie biorównoważności nie było przeprowadzone z odpowiednią grupą kontrolną i że wstępne wyniki nowego badania biorównoważności (nr 67289) nie pozwoliły na pełną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Z tego względu wnioskodawca uznał ograniczenia wynikające z wyboru produktu w pierwszym decydującym badaniu biorównoważności i przeprowadził badanie (numer protokołu 67289) w celu oceny biorównoważności preparatu LISONORM FORTE (ustalone połączenie amlodypiny w dawce 10 mg i lizynoprylu w dawce 20 mg), terapii skojarzonej preparatem NORVASC 10 mg (zawierającym amlodypinę w dawce 10 mg) i preparatem PRINIVIL 20 mg (zawierającym lizynopryl w dawce 20 mg) oraz preparatu LISONORM (ustalone połączenie amlodypiny w dawce 5 mg i lizynoprylu w dawce 10 mg) u pacjentów pozostających na czczo.

Obliczono parametry farmakokinetyczne amlodypiny i lizynoprylu przy użyciu oprogramowania Bioequiv 3.5 z zastosowaniem metody niezależnego podejścia. Wnioskodawca dostarczył wyniki oceny farmakokinetycznej amlodypiny i lizynoprylu wraz z półlogarytmicznymi wykresami średniego stężenia w osoczu względem czasu. Przedstawiono również stosunki średnich geometrycznych, 90% przedziały ufności i odpowiadające im współczynniki zmienności wewnątrzosobniczej dla wartości C_{max} , AUC_{0-t} oraz $AUC_{0-\infty}$ dla amlodypiny i lizynoprylu.

Ogółem CHMP uznał, że wnioskodawca udzielił wystarczającej odpowiedzi, przedstawiając wyniki dodatkowego badania, BES nr 67289, i przedstawił formalny dowód biorównoważności preparatu. Ogólny projekt tego badania był odpowiednio predefiniowany w protokole i został uznany za dopuszczalny. Uczestników wybrano na podstawie odpowiednich kryteriów włączenia do badania, a schemat leczenia był znormalizowany, z wyłączeniem czynników wpływających na interakcje farmakokinetyczne. Uznano, że odstępy między wyrzykowymi badaniami oraz okres eliminacji leków z organizmu były wystarczająco długie i że ocena statystyczna także była odpowiednia. W analizie obu związków chemicznych wykorzystano atestowane metody LC-MS/MS (chromatografia cieczowa-spektrometria masowa), a trwałość próbek udokumentowano w okresie ich przechowywania.

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić biorównoważność amlodypiny w dawce 10 mg i lizynoprylu w dawce 20 mg po podaniu doustnym preparatu LISONORM FORTE w dawce jednorazowej, skojarzenia preparatu NORVASC 10 mg i PRINIVIL 20 mg lub preparatu LISONORM (ustalone połączenie amlodypiny w dawce 5 mg i lizynoprylu w dawce 10 mg). Obliczone 90% przedziały ufności dla wartości pola pod krzywą [AUC(0-t), AUC(0-inf)] i Cmax mieściły się w zakresie od 0,8 do 1,25 w przypadku obu związków chemicznych (lizynoprylu i amlodypiny).

Podczas oceny bezpieczeństwa leczenia stwierdzono 3 przypadki rezygnacji. 35 spośród 48 uczestników, którym podano co najmniej jedną dawkę badanego leku, zgłosiło ogółem 96 zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z tym, czego można się spodziewać w przypadku tego rodzaju produktu leczniczego, najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były bóle głowy. Ponadto obserwowano częste występowanie przypadków wydłużenia odstępu QT u 16,7% uczestników (n=8). Występowanie przypadków wydłużenia odstępu QT było podobne we wszystkich 3 odrębnych kierunkach leczenia i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między wartościami QTc przed i po podaniu dawki leku. Podsumowując, nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem amlodypiny i lizynoprylu w trzech ocenianych schematach leczenia, a wyniki badania nie wzbudziły dodatkowych wątpliwości w zakresie bezpieczeństwa leczenia.

PODSTAWY

Zważywszy, że

- wnioskodawca przedstawił wyniki badania biorównoważności nr 67289, które wykazały, iż profil farmakokinetyczny amlodypiny i lizynoprylu w produkcie badanym stanowiącym połączenie leków o stałej dawce jest zbliżony do profilu produktów referencyjnych (jednoskładnikowych);
- wykazano w sposób odpowiedni biorównoważność z produktami jednoskładnikowymi;
- w profilu bezpieczeństwa produktów badanych nie wykazano żadnych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem amlodypiny i lizynoprylu w porównaniu z każdym referencyjnym schematem leczenia;

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia(-eń) na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Lisonorm pod różnymi nazwami (zobacz aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisonorm i nazwy produktów związanych 10 mg/5 mg tabletki
[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci dwuwodzianu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska, o ściętych krawędziach tabletka z linią podziału po jednej stronie i wygrawerowanym znakiem „A+L” po drugiej stronie, o średnicy około 8 mm.

Linia podziału ma umożliwić przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Lisonorm jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie krwi jest skutecznie regulowane jednoczesnym podawaniem lizynoprylu i amlodypiny w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to 1 tabletka na dobę. Maksymalna dawka dobową to 1 tabletka. Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu Lisonorm, dlatego można go stosować niezależnie od posiłków.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej oraz dawki podtrzymującej u pacjentów z niewydolnością nerek, u każdego pacjenta indywidualnie należy stopniowo zwiększać oddzielnie dawki lizynoprylu i amlodypiny. Lisonorm jest wskazany jedynie u pacjentów, u których w wyniku stopniowego zwiększania dawki ustala się optymalną dawkę podtrzymującą lizynoprylu i amlodypiny jako odpowiednio 10 mg i 5 mg. Podczas leczenia produktem Lisonorm należy nadal kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu i sodu w surowicy krwi. W razie pogorszenia czynności nerek należy odstawić Lisonorm i zastąpić go odpowiednio dobranymi dawkami poszczególnych składników tego leku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby czas eliminacji amlodypiny może być wydłużony. Nie ustalono dokładnych zaleceń dawkowania w takich przypadkach, dlatego produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Lisonorm u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały, związanych z wiekiem, zmian skuteczności bądź profilu bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub lizynoprylu. W celu ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej u pacjentów w podeszłym wieku, u każdego pacjenta indywidualnie należy stopniowo zwiększać skojarzone dowolnie dawki lizynoprylu i amlodypiny. Lisonorm jest wskazany jedynie u pacjentów, u których w wyniku stopniowego zwiększania dawki optymalna dawka podtrzymująca lizynoprylu i amlodypiny wynosi odpowiednio 10 mg i 5 mg (patrz pkt. 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl lub którykolwiek inhibitor ACE.
- Nadwrażliwość na amlodypinę lub którąkolwiek inną pochodną dihydropirydyny.
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub idiopatyczny (patrz punkt 4.4).
- Hemodynamicznie istotne zwężenie drogi odpływu lewej komory (zwężenie aorty, kardiomiopatia przerostowa) zwężenie zastawki dwudzielnej lub wstrząs kardiogeny.
- Niewydolność serca po ostrym zawale serca (w ciągu pierwszych 28 dni).
- Niestabilna dławica piersiowa (za wyjątkiem anginy Prinzmetal).
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze

U pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów i (lub) obniżonym stężeniem sodu z powodu leczenia diuretykami lub utratą płynów z innej przyczyny (obfite pocenie, utrzymujące się wymioty i (lub) biegunka) może wystąpić znaczne zmniejszenie ciśnienia krwi, a tym samym objawowe niedociśnienie (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć na plecach i w razie potrzeby uzupełnić poziom płynów dożylnie (dożylna infuzja roztworu soli fizjologicznej). Najlepiej skorygować niedobór sodu i (lub) objętości przed rozpoczęciem leczenia produktem Lisonorm. Po podaniu dawki początkowej należy ściśle obserwować nasilenie działania powodującego niedociśnienie.

Zwężenie aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak wszystkie leki rozszerzające naczynia, produkt Lisonorm należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory oraz ze zwężeniem zastawki dwudzielnej.

Niewydolność nerek

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez występującej wcześniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi, zwykle niewielkie i przemijające, szczególnie gdy jednocześnie z podawaniem inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) podany jest lek moczopędny. Szczególnie podatni na tego rodzaju objawy są pacjenci z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy prowadzącej do jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Szczególnie podatni na tego rodzaju objawy są pacjenci z niewydolnością nerek. W celu ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u każdego pacjenta indywidualnie należy stopniowo zwiększać skojarzone dowolnie dawki lizynoprylu i amlodypiny. Lisonorm jest wskazany jedynie u pacjentów, u których w wyniku stopniowego zwiększania dawki ustala się optymalną dawkę podtrzymującą lizynoprylu i amlodypiny, która wynosi odpowiednio 10 mg i 5 mg.

W razie pogorszenia czynności nerek należy odstawić Lisonorm i zastąpić go odpowiednio dobranymi dawkami poszczególnych składników tego leku. Może zachodzić również konieczność zmniejszenia dawki i (lub) odstawienia leku moczopędnego.

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani odnotowywano u pacjentów leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, w tym lizynoprylem. W takich przypadkach produkt Lisonorm należy natychmiast odstawić, a pacjenta objąć ścisłą obserwacją do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Gdy obrzęk jest ograniczony do twarzy, warg i kończyn, zwykle ustępuje samoistnie, niemniej leki przeciwhistaminowe mogą pomóc złagodzić objawy.

Obrzęk naczynioruchowy z towarzyszącym obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, bądź też jest prawdopodobne, że spowoduje niedrożność dróg oddechowych, należy bezzwłocznie zastosować leczenie doraźne. Właściwe metody leczenia obejmują podskórne podanie 0,3 - 0,5 mg adrenaliny (epinefryny) lub powolne podanie dożylnie 0,1 mg adrenaliny, a następnie glikokortykoidów i leków przeciwhistaminowych, jednocześnie obserwując czynności życiowe pacjenta.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej, niż w przypadku innych ras ludzkich.

Obrzęk jelitowy obserwowano rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występowały bóle brzucha (z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami lub bez tych objawów), w niektórych przypadkach nie obserwowano wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy, a stężenie esterazy C-1 było w normie. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano takimi metodami jak obrazowanie TK, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny, a objawy mijały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Należy uwzględnić obrzęk naczynioruchowy jelit w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy zgłaszają się z bólami brzucha.

Rzekomoanafilaktyczne reakcje u pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błony poliakrylonitrylowej (np. AN 69) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE zgłaszano wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego, dlatego należy unikać tego rodzaju połączenia. W tej grupie pacjentów zaleca się zastosowanie innego typu błony dializacyjnej lub innej klasy leku przeciwnadciśnieniowego.

Rzekomoanafilaktyczne reakcje podczas aferezy LDL

Rzadko, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy LDL siarczanem dekstranu, występowały zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Unikano tego typu reakcji dzięki tymczasowemu wstrzymaniu leczenia inhibitorami ACE, każdorazowo przed aferezą.

Odczulanie jadem pszczoł/os

Sporadycznie u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE w trakcie odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*) (np. osa, pszczoła) występowały reakcje anafilaktyczne. Tych zagrażających życiu reakcji można uniknąć, chwilowo wstrzymując leczenie inhibitorem ACE.

Hepatotoksyczność

Bardzo rzadko stosowaniu inhibitorów ACE towarzyszy zespół, rozpoczynający się żółtaczką zastoinową lub zapaleniem wątroby, prowadzący do gwałtownej martwicy i (czasem) śmierci. Nie wyjaśniono mechanizmu tego zespołu. U pacjentów leczonych produktem Lisonorm, u których pojawia się żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy zaprzestać podawania leku i poddać ich odpowiedniej obserwacji medycznej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego produkt należy podawać ostrożnie, w każdym przypadku wywołując indywidualnie oczekiwane korzyści względem potencjalnego ryzyka leczenia.

Toksyczność hematologiczna

Bardzo rzadko obserwowano przypadki neutropenii, agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE (patrz punkt 4.8). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników sprzyjających powikłaniom neutropenia występuje rzadko. Neutropenia oraz agranulocytoza ustępują po odstawieniu inhibitora ACE. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Lisonorm u pacjentów z kolagenowymi schorzeniami naczyń, poddanych immunosupresji, leczeniu allopurinolem albo prokainamidem lub w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników, szczególnie, jeśli towarzyszy im występująca wcześniej niewydolność czynności nerek. U niektórych takich pacjentów występowały poważne zakażenia, w kilku przypadkach oporne na intensywne leczenie antybiotykami. W przypadku stosowania leku Lisonorm u takich pacjentów zaleca się regularną kontrolę liczby leukocytów oraz pouczenie pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwuje się występowanie kaszlu. Charakterystyczny kaszel jest przewlekły, bez odksztuszania i ustępuje po przerwaniu leczenia. Należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitory ACE w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

Zabieg chirurgiczny/znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu lub w trakcie znieczulenia środkami wywołującymi niedociśnienie, lizynopryl może blokować wytwarzanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli niedociśnienie wystąpi prawdopodobnie w efekcie działania tego mechanizmu, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jeżeli wraz z zaawansowanym wiekiem występuje u danego pacjenta osłabienie czynności nerek, należy zastosować podobne leczenie produktem Lisonorm, jak w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Zagrożeni hiperkaliemią są pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, ostrą niewydolnością serca, odwodnieniem, kwasicą metaboliczną lub pacjenci, stosujący jednocześnie diuretyki oszczędzające potas, środki uzupełniające potas lub substytuty soli, zawierające potas, lub przyjmujący inne leki powodujące zwiększenie potasu w surowicy (np. heparyna). Jeśli lekarz uzna potrzebę jednoczesnego zastosowania wyżej wymienionych środków, zaleca się przeprowadzanie regularnej kontroli stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z lizynoprylem

Substancje wpływające na stężenie potasu: stosowanie diuretyków oszczędzających potas (np. spironolaktonu, amiloridu i triamterenu), suplementów potasu lub suplementów zawierających sole potasu i innych substancji mogących powodować zwiększenie stężenia potasu (np. heparyna) może prowadzić do hiperkaliemii w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek i innymi współistniejącymi wcześniej schorzeniami (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania leku, który wpływa na stężenie potasu w skojarzeniu z lizynoprylem, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu lekarz powinien wcześniej **starannie rozważyć** jednoczesne ich stosowanie i rozpoczynać takie równoległe leczenie wyłącznie przy zapewnieniu **regularnej kontroli** stężenia potasu w surowicy i czynności nerek.

Diuretyki: W przypadku dołączenia diuretyku do terapii pacjenta otrzymującego Lisonorm, zwykle zwiększa się działanie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.4). Lizynopryl łagodzi kaliuretyczne działanie diuretyków.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: Jednoczesne przyjmowanie tych leków może zwiększać działanie obniżające ciśnienie krwi Lisonormu. Jednoczesne stosowanie nitratów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające/opioidy: Jednoczesne przyjmowanie z inhibitorami ACE może powodować dalszą redukcję ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Alkohol nasila działanie obniżające ciśnienie krwi.

Allopurinol, prokainamid, cytostatyki lub leki immunosupresyjne (układowe kortykosteroidy) mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka leukopenii, w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE.

Leki zobojętniające zmniejszają biodostępność inhibitorów ACE.

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE; należy dokładnie kontrolować, czy u danego pacjenta nastąpił pożądany efekt działania leku.

Leki przeciwcukrzycowe: badania epidemiologiczne wskazują, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z lekami przeciwcukrzycowymi (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe) może nasilić działanie obniżające stężenie glukozy we krwi, wywołując ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Działanie takie może się pojawić zwłaszcza w pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia oraz u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): długotrwałe stosowanie NLPZ, w tym również kwasu acetylosalicylowego ≥ 3 g/dobę, może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NLPZ oraz inhibitory ACE wywołują działanie addytywne na zwiększenie stężenia potasu w surowicy, co może prowadzić do zaburzeń czynności nerek. Działanie to jest na ogół przemijające. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, np. u osób w podeszłym wieku lub odwodnionych.

Lit: W trakcie jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE może nastąpić spowolnienie wydalania litu, dlatego należy kontrolować stężenia litu w surowicy.

Interakcje lekowe dotyczące amlodypiny.

Inhibitory CYP3A4: Badania przeprowadzone wśród pacjentów w podeszłym wieku wykazały, że diltiazem hamuje metabolizm amlodypiny, prawdopodobnie przez cytochrom CYP3A4 (stężenie w osoczu ulega zwiększeniu o około 50%, oraz nasila się działanie amlodypiny). Nie można wykluczyć, iż silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) będą zwiększały stężenie amlodypiny w osoczu w jeszcze większym stopniu, aniżeli diltiazem. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu tych leków.

Induktory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, fosfenytoiny, prymidonu), ryfampicyny, produktów zawierających wyciąg z dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmniejszenia stężenia amlodypiny w osoczu. Wskazana jest obserwacja kliniczna, z ewentualnym dostosowaniem dawkowania amlodypiny, podczas leczenia induktorem lub po jego odstawieniu. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu tych leków.

Inne: Amlodypina w monoterapii była bezpiecznie stosowana z diuretykami tiazydowymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, inhibitorami ACE, długodziałającymi azotanami, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami

zobojętniającymi (żelazo, wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, symetykonem), cymetydyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze.

Ryzyko teratogenicznego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie zostało rozstrzygnięte; jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu. Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży zwiększa ryzyko toksyczności dla płodu (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia).

Jakkolwiek pewne pochodne dihydropirydyny wykazywały działanie teratogenne w eksperymentach na zwierzętach, badania amlodypiny przeprowadzone na szczurach i królikach nie potwierdziły tego działania (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania amlodypiny w czasie ciąży. W związku z tym, amlodypina jest przeciwwskazana w czasie ciąży.

Nie ma doświadczenia z odpowiednio kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Lisonorm u kobiet w ciąży. Z tego względu stosowanie produktu Lisonorm w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku zdiagnozowania ciąży, leczenie produktem Lisonorm powinno być natychmiast przerwane. Pacjentki planujące ciążę powinny zamienić leczenie produktem Lisonorm na inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w ciąży.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Lisonorm nie jest zalecane u matek karmiących piersią, ponieważ lizynopryl przenika do pokarmu kobiecego (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do pokarmu kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lisonorm może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (szczególnie w początkowym okresie leczenia).

4.8 Działania niepożądane

W trakcie kontrolowanego badania klinicznego częstość występowania reakcji niepożądanych u pacjentów (n=195) otrzymujących obie substancje czynne jednocześnie nie była większa niż u pacjentów otrzymujących monoterapię. Działania niepożądane były ograniczone do działań wcześniej zgłaszanych dla amlodypiny i (lub) lizynoprylu. Reakcje niepożądane były zwykle łagodne, przemijające i rzadko uzasadniały przerwanie leczenia produktem Lisonorm. Do najczęstszych reakcji niepożądanych należały: ból głowy (8%), kaszel (5%) i zawroty głowy (3%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych zgłaszano niżej przedstawione reakcje niepożądane jako związane z jednoczesnym leczeniem amlodypiną i lizynoprylem albo monoterapią amlodypiną lub monoterapią lizynoprylem u $\geq 1\%$ pacjentów (patrz tabela poniżej):

Układ	Działanie niepożądane	Lisonorm (n=64)	Amlodypina (n=64)	Lizynopryl (n=68)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	3%	1,5%	4,4%
	Ból głowy	8%	6%	8,8%

Zaburzenia serca	Kołatanie serca	1,5%	4,6%	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	5%	3%	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności		1,5%	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	1,5%		

Częstość działań niepożądanych została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nieznane (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W trakcie leczenia lizynoprylem i amlodypiną zaobserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane:

Układ	Częstość	Działanie niepożądane lizynoprylu	Działanie niepożądane amlodypiny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zahamowanie czynności szpiku, agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Choroby autoimmunologiczne	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastrojów, zaburzenia snu	Bezsennność, wahania nastrojów
	Rzadko	Zaburzenia psychiczne	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy	Senność, zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Omdlenie, Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko		Neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często		Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca

	Niezbyt często Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4), tachykardia, kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Często Nieznacznie często Bardzo rzadko	Niedociśnienie ortostatyczne Udar naczyniowy mózgu (patrz punkt 4.4), Choroba Raynauda	Zaczerwienienie twarzy Niedociśnienie tętnicze Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Nieznacznie często Bardzo rzadko	Kaszel Nieżyt nosa Skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie zatok,	 Duszność, nieżyt nosa Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, niestrawność	Wymioty, niestrawność, zaburzenia wypróżniania, suchość w ustach
	Rzadko	Suchość w ustach	
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit	Zapalenie trzustki, zapalenia żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa (patrz punkt 4.4)	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często Rzadko	Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), wysypka świąd Łuszczyca, pokrzywka, łysienie	Łysienie, wysypka, plamica, przebarwienia skóry, nasilona potliwość, świąd

	Bardzo rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilonia potliwości skóry. Obserwowano zespół obejmujący jeden lub kilka z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), podwyższony odczyn Biernackiego (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne	Rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często		Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenie czynności nerek	
	Niezbyt często		Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
	Rzadko	Ostra niewydolność nerek, mocznica	
	Bardzo rzadko	Skąpomocz/bezmocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja	Impotencja, ginekomastia
	Rzadko	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często		Obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	Zmęczenie, astenia	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie, astenia
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

	Rzadko	Zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszony hematokryt, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy, hiponatremia	
	Bardzo rzadko		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych ze znaczącym niedociśnieniem, szokiem krążeniowym, zaburzeniem poziomu elektrolitów, niewydolnością nerek, hiperwentylacją, tachykardią, kołataniem serca, bradykardią, zawrotami głowy, rozdrażnieniem i kaszlem. Zaleca się leczenie objawowe (ułożenie pacjenta na plecach, obserwacja i w razie potrzeby wspomaganie czynności serca, ciśnienia krwi, równowagi wodno-elektrolitowej). W przypadku poważnego niedociśnienia należy unieść kończyny dolne, i gdy podanie dożylnie płynu nie spowoduje dostatecznej poprawy, konieczne może być leczenie wspomagające z podawaniem leków obkurczających naczynia obwodowe, chyba, że przeciwwskazane. Leczenie wlewem angiotensyny II może zostać rozważone, jeżeli dostępne. Podanie dożylnie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić skutki blokady kanału wapniowego.

Wchłanianie amlodypiny jest długie, dlatego niekiedy skuteczne może być płukanie żołądka. Lizynopryl można usunąć z krążenia układowego hemodializą. Amlodypina natomiast silnie wiąże się z białkami, dlatego dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i blokery kanału wapniowego, Kod ATC: C09BB03

Lisonorm to produkt skojarzony zawierający dwie substancje czynne: lizynopryl i amlodypinę.

Lizynopryl

Lizynopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu i, co za tym idzie, aldosteronu oraz zwiększa stężenia rozszerzającej naczynia bradykininy. Zmniejsza opór obwodowy i ciśnienie tętnicze krwi. Zmianom tym może towarzyszyć zwiększenie pojemności wyrzutowej serca przy niezmienionej częstotliwości pracy serca, a także wzrost przepływu nerkowego. U pacjentów z hiperglikemią lizynopryl przyczynia się do przywrócenia zaburzonej czynności śródbłonna.

Działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu zwykle występuje 1 godzinę po podaniu i osiąga maksymalne stężenie po 6 godzinach. Działanie leku utrzymuje się przez 24 godziny – również w zależności od dawki. Działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu utrzymuje się także w leczeniu długoterminowym. Nagłe przerwanie leczenia lizynoprylem nie wiąże się ze znaczącym efektem z odbicia (wzrostem ciśnienia krwi).

Chociaż główne działanie leku jest przekazywane przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, lizynopryl jest również skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z małą aktywnością reniny w osoczu. Poza bezpośrednim działaniem obniżającym ciśnienie krwi, lizynopryl osłabia również albuminurię, modyfikując warunki hemodynamiczne i strukturę tkankową w kłębuszkach nerek. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą nie ustalono żadnych zmian glikemii ani wzrostu częstości występowania hipoglikemii.

Amlodypina

Amlodypina jest lekiem blokującym kanały wapniowe, będącym pochodną dihydropirydyny. Hamuje napływ jonów wapniowych do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń poprzez hamowanie wolnych kanałów jonów wapniowych błon komórkowych. Amlodypina zmniejsza napięcie mięśni gładkich w tętniczkach, a tym samym opór obwodowy i ciśnienie tętnicze krwi. Amlodypina wywiera działanie przeciwdławicowe poprzez rozszerzanie tętniczek obwodowych oraz zmniejszanie obciążenia następczego serca bez towarzyszącego częstoskurczu odruchowego, co oznacza, że zmniejsza zużycie energii i zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Amlodypina może rozszerzać naczynia wieńcowe (tętnice i tętniczki); poprawia utlenowanie mięśnia sercowego, zarówno w prawidłowym mięśniu, jak i w obszarze niedokrwienia.

Dawkowanie amlodypiny raz na dobę powoduje obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno w położeniu na plecach, jak i w pozycji stojącej, przez całą dobę. Z uwagi na powolny początek działania nie następuje ostre niedociśnienie.

Aktywność w zakresie blokowania kanałów wapniowych, na przykład, wywołuje rozszerzenie tętnic z towarzyszącą retencją sodu i wody. Należy spodziewać się kompensacyjnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), dlatego przeciuregulacyjne mechanizmy aktywowane przez inhibitory ACE mogą przyczyniać się do przywrócenia odpowiedzi fizjologicznej na zwiększoną podaż soli.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lizynopryl

Po podaniu doustnym maksymalne stężenia leku w osoczu występują po około 6 godzinach; dostępność biologiczna leku wynosi 29%. Lizynopryl nie wiąże się z białkami osocza innymi niż ACE; produkt nie jest metabolizowany i jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie skuteczności lizynoprylu wynosi 12,6 godziny. Eliminacji frakcji niezwiązanej z białkami towarzyszy eliminacja lizynoprylu związanego z ACE w wolniejszym tempie, co prowadzi do wydłużonego działania przeciwnadciśnieniowego.

Eliminacja lizynoprylu jest wydłużona u pacjentów z niewydolnością nerek, dlatego w tej grupie pacjentów konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Lizynopryl można usunąć z osocza dializą.

Amlodypina

Amlodypina jest powoli i prawie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Spożycie posiłku nie ma wpływu na jej wchłanianie. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje 6 do 10 godzin po podaniu dawki. Dostępność biologiczna amlodypiny sięga 64% do 80%; jej objętość dystrybucji wynosi około 20 l/kg. W krążeniu układowym 95% do 98 % amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Amlodypina jest silnie metabolizowana przez wątrobę do nieaktywnych metabolitów; 10% leku w postaci niezmienionej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem. Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a końcowy okres półtrwania wynosi około 30 - 50 godzin. Stężenie leku w osoczu osiąga poziom stacjonarny po 7 - 8 dniach codziennego podawania leku. Amlodypina jest przekształcana do nieaktywnych metabolitów początkowo w wątrobie, 10% niezmienionej substancji macierzystej wydzielane jest z moczem. Amlodypiny nie można usunąć z osocza dializą.

Czas do osiągnięcia maksymalnych stężeń amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. Klirens amlodypiny jest na ogół niższy, prowadząc do zwiększenia AUC i wydłużenia okresu półtrwania o osób starszych. Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych jest równie dobrze tolerowana, dlatego zaleca się normalne schematy dawkowania.

U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem niewydolności nerek.

Jednoczesne stosowanie obu substancji czynnych

Uwzględniając właściwości poszczególnych składników produktu Lisonorm, nie należy spodziewać się interakcji między nimi – wniosek ten został potwierdzony również w badaniach farmakokinetyki produktu. Parametry podstawowe (takie jak pole pod krzywą [AUC], C_{max} , czas wymagany do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, okres półtrwania) nie różniły się od parametrów poszczególnych składników produktu.

Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu Lisonorm z przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lizynopryl

Dane z badań nieklinicznych nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o tradycyjne badania bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności wielokrotnego dawkowania, genotoksyczności i działania rakotwórczego. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczura po dawkach do 300 mg/kg (33-krotność największej zalecanej dawki dobowej u ludzi przy porównaniu na powierzchnię ciała). Nie obserwowano działania teratogennego lizynoprylu u myszy, szczurów, królików, otrzymujących odpowiednio 55-krotność, 33-krotność i 0,15-krotność największej zalecanej dawki dobowej u ludzi.

Amlodypina

Dane z badań nieklinicznych nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o tradycyjne badania bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności wielokrotnego dawkowania, genotoksyczności i działania rakotwórczego. Nie wykazano działania teratogennego ani innego działania embriotoksycznego, ani szkodliwego działania na płód u szczurów i królików otrzymujących do 10 mg/kg amlodypiny (odpowiednio 8-krotność i 23-krotność największej zalecanej dawki dobowej u ludzi 10 mg w przeliczeniu na mg/m^2) w ciąży. Amlodypina w tych dawkach powodowała przedłużenie ciąży oraz czasu trwania porodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w białych, nieprzezroczystych blistrach z PCW/PE/PCWD/folia aluminiowa

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisonorm (patrz Aneks I) 10 mg/5 mg tabletki
[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Lisinoprilum/amlodipinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletka zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu amlodypiny).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważn (Exp):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Lisonorm 10 mg/5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisonorm (patrz Aneks I) 10 mg/5 mg tabletki
[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
Lisinoprilum/amlodipinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Exp

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Lisonorm i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg/5 mg tabletki
[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
Lizynopryl/Amlodypina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Lisonorm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lisonorm
3. Jak stosować lek Lisonorm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lisonorm
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK LISONORM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lisonorm to złożony lek zawierający amlodypinę - należącą do grupy leków tzw. blokerów kanału wapniowego i lizynopryl - należący do grupy leków tzw. inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Lekarz przepisał Lisonorm, gdyż u pacjenta stwierdzono chorobę nazywaną **nadciśnieniem tętniczym** (wysokie ciśnienie krwi). Wiadomo, że nieprawidłowemu, podwyższonemu ciśnieniu krwi nie zawsze towarzyszą objawy, ale może się ono wiązać z wyższym ryzykiem pewnych powikłań (np. udaru, zawału serca), jeśli lek nie będzie stosowany regularnie.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LISONORM

Kiedy nie zażywać leku Lisonorm:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników leku Lisonorm,
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na inne inhibitory ACE (takie jak: enalapryl, kaptopryl i ramipryl) lub inne leki blokujące kanały wapniowe (takie jak: nifedypina, felodypina i nimodypina),
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpił obrzęk naczynioruchowy (objawy: swędzenie, pokrzywka, świszczący oddech, obrzęk rąk, gardła lub powiek) związany lub nie związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów ACE,
- jeśli pacjent ma bardzo niskie ciśnienie krwi (ciężkie niedociśnienie),
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy (stenoza aortalna), zastawki serca (stenoza mitralna) lub poważne zgrubienie mięśnia sercowego (kardiomiopatia przerostowa) lub wstrząs kardiogeny (niewystarczające ukrwienie tkanek),
- jeśli u pacjenta występuje nie poddająca się leczeniu dławica (oprócz anginy Prinzmetal),
- jeśli pacjent miał atak serca (zawał serca) w ciągu ostatnich 28 dni,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że jest w ciąży,
- jeśli pacjentka karmi piersią,

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Lisonorm:

- jeśli u pacjenta występują choroby serca
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby
- jeśli pacjent jest poddawany dializie
- jeśli pacjent ma być poddany zabiegowi, zwanemu aferezą LDL, w celu usunięcia cholesterolu z krwi
- jeśli pacjent ma więcej niż 65 lat
- jeśli pacjent jest na diecie bezsolnej lub używa środka zastępującego sól lub suplementy diety zawierające potas
- jeśli u pacjenta występuje biegunka lub wymioty
- jeśli pacjent ma być poddany leczeniu odczulającemu w celu osłabienia uczulenia na użądlenie przez pszczołę lub osę
- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek z leków podanych poniżej.

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, amilorid, triamteren, stosowane w celu zmniejszenia zalegania płynu w organizmie) mogą być stosowane jednocześnie z produktem Lisonorm pod nadzorem lekarza.

Specjalne środki ostrożności są niezbędne w przypadku stosowania produktu Lisonorm w połączeniu z następującymi lekami

- lekami moczopędnymi (stosowanymi w celu zmniejszenia zalegania płynu w organizmie)
- innymi lekami używanymi w celu zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi (leki przeciwnadciśnieniowe),
- niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), takimi jak kwas acetylosalicylowy (stosowany w leczeniu zapalenia stawów, bólu mięśni, bólu głowy, zapalenia, gorączki),
- lekami stosowanymi w zaburzeniach psychicznych, jak lit, leki przeciwpyszchotyczne,
- insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi,
- lekami pobudzającymi autonomiczny układ nerwowy (sympatykomimetykami), takimi jak efedryna, fenylefryna, ksylometazolin oraz salbutamol, stosowanymi w leczeniu przekrwienia, kaszlu, przeziębienia oraz astmy,
- lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w zapobieganiu odrzucenia przeszczepionego narządu
- allopurynolem, stosowanym w dnie moczanowej,
- lekami przeciwbólowymi, używanymi w leczeniu ostrego bólu takimi jak opioidy – morfina i leki morfinopochodne,
- lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów,
- lekami zobojętniającymi, używanymi w leczeniu nadkwaśności żołądka,
- lekami znieczulającymi stosowanymi w chirurgii i niektórych zabiegach stomatologicznych. Należy poinformować lekarza lub stomatologa o zażywaniu leku Lisonorm przed znieczuleniem ogólnym lub miejscowym. Lisonorm w skojarzeniu z niektórymi lekami znieczulającymi może wywołać krótkotrwały spadek ciśnienia krwi po przyjęciu tabletki,
- lekami przeciwdrgawkowymi (takimi jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) stosowanymi w leczeniu padaczki,
- lekami stosowanymi w leczeniu infekcji: bakteryjnych (ryfampicyna), HIV (rytonawir) lub grzybiczych (ketokonazol),
- lekami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Stosowanie leku Lisonorm z jedzeniem i pićm

Lisonorm można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku, ale należy unikać spożywania alkoholu w trakcie leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Lisonormu **nie wolno** stosować w czasie ciąży i karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lisonorm może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK LISONORM

Lek Lisonorm należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli działanie leku Lisonorm wydaje się zbyt silne lub zbyt słabe, nie należy zmieniać dawki bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lisonorm

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się na pogotowie ratunkowe lub izbę przyjęć w najbliższym szpitalu.

Przedawkowanie najprawdopodobniej spowoduje nadmierne obniżenie ciśnienia krwi, które należy ściśle kontrolować. W przypadku wystąpienia objawów nieprawidłowo niskiego ciśnienia krwi takich jak zawroty głowy, ból głowy, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej. Dalsze działania podejmie lekarz.

Pominięcie zastosowania leku Lisonorm

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki, ze względu na ryzyko przedawkowania leku. Należy przyjąć następną dawkę o normalnej porze.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Lisonorm może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość działań niepożądanych definiowana jest jak poniżej:

- bardzo często: u więcej niż 1 pacjenta na 10
- często: u 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt często: u 1 do 10 pacjentów na 1000
- rzadko: u 1 do 10 pacjentów na 10 000.
- bardzo rzadko: u mniej niż 1 pacjenta na 10 000.
- nieznane (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych)

W badaniu klinicznym leku Lisonorm odnotowano następujące działania niepożądane: ból głowy, kaszel, zawroty głowy, kołatanie serca (szybsza lub nieregularna praca serca) i swędzenie.

W trakcie stosowania leku Lisonorm może wystąpić reakcja uczuleniowa (nadwrażliwości). W razie wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów *obrzęku naczynioruchowego* należy przerwać stosowanie leku Lisonorm i bezzwłocznie udać się po pomoc lekarską:

- trudności z oddychaniem z lub bez obrzęku twarzy, warg, języka i (lub) gardła,
- obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła, który może spowodować trudności w przełykaniu,
- silne swędzenie skóry (z wypukłymi guzkami).

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po stosowaniu samej amlodypiny lub lizynoprylu (dwa składniki czynne produktu Lisonorm), które mogą stanowić potencjalne działania niepożądane tego leku:

Amlodypina

Częste działania niepożądane:

Ból głowy, obrzęk (na przykład opuchnięcie kostek), uczucie zmęczenia, senność, mdłości, zawroty głowy, ból brzucha, kołatanie serca (szybsza lub nieregularna praca serca), nudności, uderzenia gorąca do głowy.

Jeśli występujące objawy są dokuczliwe lub, jeśli utrzymują się dłużej niż tydzień, należy poinformować o tym lekarza.

Niezbyt częste działania niepożądane:

Wysypka skóry, swędzenie skóry, niestrawność, duszność, skurcze mięśni, zaburzenia wypróżniania, bóle mięśni lub stawów, bóle pleców, ból w klatce piersiowej, zmiany nastroju, drżenia, zaburzenia widzenia, szum w uszach, niedociśnienie, trudności w oddychaniu, zaburzenia smaku, katar, nasilona potrzeba oddawania moczu, suchość w ustach, pragnienie, utrata odczuwania bólu, nasilona potliwość, omdlenie, osłabienie, rozrost gruczołów piersiowych u mężczyzn, niezdolność do osiągnięcia erekcji, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Bardzo rzadkie działania niepożądane:

Reakcje alergiczne, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółte zabarwienie skóry (żółtaczką), wzrost glukozy we krwi, atak serca (zawał mięśnia sercowego), nieregularne bicie serca (arytmia), kaszel, ciężkie reakcje skórne, obrzęk lub bolesność dziąseł, czerwone wykwity na skórze.

Lizynopryl

Częste działania niepożądane:

Ból głowy, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, szczególnie podczas szybkiego wstawania, biegunka, kaszel, wymioty; zmniejszenie objętości oddawanego moczu.

Niezbyt częste działania niepożądane:

Zmiany nastroju, obrzęk naczynioruchowy (reakcja nadwrażliwości z nagłym puchnięciem ust, twarzy i szyi oraz czasami stóp i dłoni; większy odsetek występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż w przypadku innych ras), zmiana barwy skóry (bładość, a następnie zaczerwienienie) i (lub) zdrętwienie lub mrowienie palców rąk lub stóp (objaw Raynauda), zaburzenia smaku, zmęczenie, senność lub trudności z zasypianiem, nietypowe sny, szybkie bicie serca, katar, nudności, ból żołądka lub niestrawność, wysypka skórna, świąd, impotencja, zmęczenie, osłabienie mięśni.

Rzadkie działania niepożądane:

Splątanie, choroby nerek o ostrym przebiegu, suchość w ustach, utrata włosów, łuszczyca, rozrost gruczołów piersiowych u mężczyzn. Mogą występować zmiany w obrazie krwi: zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, płytek (trombocytopenia), białych krwinek (neutropenia, leukopenia, agranulocytoza). Może to skutkować przedłużonym krwawieniem, zmęczeniem, osłabieniem, chorobą węzłów chłonnych, chorobą autoimmunologiczną (w której organizm atakuje sam siebie). Pacjent może być bardziej podatny na infekcje.

Bardzo rzadkie działania niepożądane:

Zmniejszenie glukozy we krwi (hipoglikemia), ból zatok, świszczący oddech, zapalenie płuc, żółte zabarwienie skóry i (lub) białek oczu (żółtaczką), zapalenie wątroby lub trzustki, ciężkie zmiany skórne (ich objawy obejmują zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy i łuszczenie się skóry), pocenie się.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK LISONORM

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Lisonorm tabletki po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po „Termin ważn.”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Lisonorm

- Substancjami czynnymi leku są lizynopryl i amlodypina. Każda tabletka zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci dwuwodzianu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu)
- Inne składniki leku to: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Lisonorm i co zawiera opakowanie

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska, ścięta tabletka z linią podziału po jednej stronie i wygrawerowanym znakiem „A+L” po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 8 mm. Linia podziału ma umożliwić przełamanie tabletki w celu ułatwienia jej przełknięcia, a nie podział na równe dawki.

Opakowania zawierają 30 tabletek w białych blistrach z twardego PCW/PE/PCWD-folii aluminiowej.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<{Nazwa Państwa Członkowskiego}> <{Nazwa produktu leczniczego}>

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]