

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DO REQUERENTE / TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria		Dironorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
República Checa		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
Estónia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.	Dironorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
Hungria	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.		Lisonorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
Látvia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.	Dironorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
Lituânia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.	Dironorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
Polónia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.	Dironorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral

A aprovação do nome esta pendente

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.	Lisonorm 10 mg/5 mg	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral
República Eslovaca		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Hungria.	Dironorm	10 mg/5 mg	Comprimidos	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE LISONORM E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

O Lisonorm é uma nova combinação de dose fixa que contém 10 mg de lisinopril (um inibidor da ECA) e 5 mg de amlodipina (um antagonista do cálcio), indicada para doentes com a tensão arterial adequadamente controlada com lisinopril e amlodipina administrados concomitantemente ao mesmo nível de dosagem. O requerente, Gideon Richter, procurava obter uma Autorização de Introdução no Mercado em vários Estados-Membros (CZ, EE, LT, LV, PL, RO e SK) através de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo, com a Hungria como Estado-Membro de Referência. Devido às preocupações manifestadas pela CZ e LV relacionadas com o risco grave potencial para a saúde pública devido à insuficiência de provas de bioequivalência, dado que o Requerente não utilizou os medicamentos originais (Aulin Gel) como tratamentos de referência mas sim genéricos contendo os monocomponentes no estudo de bioequivalência originalmente submetido, iniciou-se um procedimento de consulta em conformidade com o artigo 29.º.

De acordo com as exigências reguladoras (CHMP/EWP/191583/2005), é necessário apresentar uma prova formal de bioequivalência, evidências de ampla experiência terapêutica e uma relação de benefício/risco adequadamente estabelecida para os novos medicamentos de combinação de doses fixas que reivindicam uma indicação de substituição. No caso do Lisonorm (nova combinação de lisinopril 10 mg/ amlodipina 5 mg), não foi estabelecida uma relação positiva de benefício/risco, dado que o estudo de bioequivalência inicialmente submetido não foi conduzido com um controlo apropriado e que os resultados preliminares de um novo estudo de bioequivalência (n.º 67289) não permitiam uma avaliação completa da relação de benefício/risco.

Desta forma, o Requerente reconheceu as limitações relativas à escolha dos medicamentos no estudo fundamental inicial de BE e realizou um estudo (Protocolo n.º 67289) que investigou a bioequivalência de LISONORM FORTE (combinação fixa de amlodipina 10 mg e lisinopril 20 mg), co-administração de NORVASC 10 mg (que contém amlodipina 10 mg) e PRINIVIL 20 mg (que contém lisinopril 20 mg), e LISONORM (combinação fixa de amlodipina 5 mg e lisinopril 10 mg) em condições de jejum.

Os parâmetros farmacocinéticos relativos à amlodipina e ao lisinopril foram calculados por meio do software Bioequiv 3.5, utilizando-se uma abordagem independente do modelo. O Requerente forneceu estes dados farmacocinéticos relativos à amlodipina e ao lisinopril em conjunto com curvas semi-logarítmicas de concentração plasmática média em função do tempo. Apresentaram-se as razões da média geométrica, os intervalos de confiança de 90% e os CV intra-individuais correspondentes para C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$ relativos à amlodipina e ao lisinopril.

Em geral, o CHMP considerou que o requerente respondeu de forma adequada ao fornecer os resultados de um estudo adicional, BES n.º 67289, tendo demonstrado uma prova formal de bioequivalência. O desenho geral do estudo foi pré-especificado de forma adequada no protocolo e foi considerado aceitável. Os indivíduos foram seleccionados por meio de critérios de inclusão apropriados e o regime foi padronizado, excluindo factores que influenciam as interações farmacocinéticas. O intervalo de amostragem e o período de eliminação foram considerados suficientemente prolongados e a avaliação estatística foi também apropriada. Os métodos LC-MS/MS foram validados para a análise de ambos os componentes e a estabilidade das amostras foi documentada durante o período de armazenamento das amostras.

Com base nos dados fornecidos, pôde concluir-se a bioequivalência de amlodipina 10 mg e lisinopril 20 mg após administração de doses orais únicas de LISONORM FORTE, co-administração de NORVASC 10 mg e PRINIVIL 20 mg ou administração de LISONORM (combinação fixa de amlodipina 5 mg e lisinopril 10 mg). Os intervalos de confiança de 90% calculados relativamente a

AUC(0-t), AUC(0-inf) e Cmax encontravam-se no intervalo de 0,8-1,25 para ambos os componentes (lisinopril e amlodipina).

No que respeita à segurança, verificou-se a saída de 3 indivíduos. Foram comunicados, no total, 96 eventos adversos por 35 dos 48 indivíduos que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Tal como expectável neste tipo de medicamento, as cefaleias foram o evento adverso mais frequentemente comunicado. Adicionalmente, observou-se uma incidência elevada do prolongamento de QT em 16,7% dos indivíduos (n=8). O aparecimento do prolongamento de QT foi semelhante nas 3 opções de tratamento, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os valores QTc anteriores e posteriores à dose. Em resumo, não se verificaram diferenças entre os tratamentos investigados no que respeita aos eventos adversos associados à administração de amlodipina e lisinopril, não tendo sido levantadas questões de segurança adicionais pelos resultados do estudo.

FUNDAMENTOS

Considerando que:

- o Requerente submeteu um estudo de bioequivalência, n.º 67289, que demonstra que o medicamento testado induz perfis PK para a amlodipina e o lisinopril na combinação de dose fixa comparáveis com os dos medicamentos de referência (monocomponentes).
- a bioequivalência com os produtos de monocomponentes foi adequadamente demonstrada.
- o perfil de segurança do medicamento de estudo não apresenta diferenças no que respeita aos eventos adversos associados com a administração de amlodipina e lisinopril em comparação com qualquer dos tratamentos de referência.

o CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Lisonorm e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisonorm e nomes associados (ver Anexo I) 10/5 mg comprimidos
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de lisinopril (na forma di-hidratada) e 5 mg de amlodipina (na forma de besilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco ou esbranquiçado, redondo, achatado, com os bordos em bisel, com uma ranhura num dos lados e a gravação „A+L” no lado contrário. Diâmetro: cerca de 8 mm.

A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Lisonorm está indicado como terapêutica de substituição em doentes com a pressão arterial devidamente controlada com lisinopril e amlodipina administradas concomitantemente no mesmo nível de dose.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada é de um comprimido por dia. A dose máxima diária é um comprimido. Como os alimentos não afectam a absorção, Lisonorm pode ser tomado independentemente das refeições.

Doentes com disfunção renal

Para determinar a dose óptima de iniciação e a dose de manutenção dos doentes com disfunção renal, os doentes devem ser individualmente titulados utilizando os componentes individuais lisinopril e amlodipina. Lisonorm está indicado apenas para doentes nos quais a dose óptima de manutenção de lisinopril e de amlodipina foi titulada para 10 mg e 5 mg, respectivamente. A função renal, os níveis séricos de potássio e de sódio devem ser monitorizados durante a terapêutica com Lisonorm. Em caso de deterioração da função renal, a utilização de Lisonorm deve ser descontinuada e substituída pelos componentes individuais devidamente ajustados.

Doentes com disfunção hepática

A eliminação da amlodipina pode ser prolongada em doentes com alteração da função hepática. Não foram estabelecidas recomendações posológicas precisas para os referidos casos e, portanto, este medicamento deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção hepática.

Crianças e adolescentes

Lisonorm não é recomendado em crianças com menos de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos (> 65 anos de idade)

Em estudos clínicos não houve qualquer alteração relacionada com a idade em termos do perfil de eficácia ou de segurança da amlodipina ou do lisinopril. Para determinar a dose de manutenção ótima nos doentes idosos, os mesmos devem ser individualmente titulados utilizando a combinação livre de lisinopril e amlodipina. Lisonorm está indicado apenas em doentes nos quais a dose de manutenção ótima de lisinopril e de amlodipina foi titulada para 10 mg e 5 mg, respectivamente (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Hipersensibilidade à amlodipina ou a quaisquer outros derivados da di-hidropiridina.
- Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes.
- Hipotensão grave.
- História de angioedema relacionado com uma terapêutica anterior de inibição da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.4).
- Obstrução hemodinamicamente significativa no fluxo de saída do ventrículo esquerdo (estenose da aorta, cardiomiopatia hipertrófica), estenose mitral ou choque cardiogénico.
- Insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio (durante os primeiros 28 dias).
- Angina de peito instável (excluindo angina de Prinzmetal).
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão sintomática

Redução substancial da pressão arterial e, por conseguinte, pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção de volume e/ou de sódio resultante da terapêutica diurética, perda de líquidos de outra origem, tal como diaforese excessiva, vômitos prolongados e/ou diarreia (ver secção 4.2). Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito e, se necessário, deve administrar-se soro fisiológico por via intravenosa (perfusão intravenosa de solução salina fisiológica). De preferência, deve corrigir-se a depleção de sódio e/ou de volume antes de se iniciar o tratamento com Lisonorm. A magnitude do efeito anti-hipertensor deve ser cuidadosamente monitorizada após a administração da dose inicial.

Estenose da aorta e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Assim como com todos os vasodilatadores, Lisonorm deve ser administrado com precaução aos doentes com obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo e com estenose da válvula mitral.

Alteração da função renal

Alguns doentes hipertensos sem doença renal vascular aparente pré-existente, desenvolveram um aumento na ureia do sangue e na creatinina sérica, geralmente de pouca importância e transitório, especialmente após a administração concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina com um diurético. É mais provável que isto ocorra em doentes com disfunção renal pré-existente.

Em alguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou com uma estenose da artéria num rim solitário que foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observou-se um aumento da ureia no sangue e da creatinina sérica, geralmente reversível com a descontinuação da terapêutica. Esta situação é particularmente provável em doentes com disfunção renal. Para determinar a dose de manutenção ótima dos doentes com disfunção renal, os mesmos devem ser individualmente titulados utilizando os componentes individuais do lisinopril e da amlodipina e deve haver uma cuidadosa monitorização da função renal. Lisonorm está indicado apenas em doentes com uma dose de manutenção ótima titulada de lisinopril e de amlodipina correspondente a 10 mg e 5 mg, respectivamente.

Em caso de deterioração da função renal, Lisonorm deve ser retirado e substituído pela terapêutica com os componentes individuais devidamente ajustados. Pode também ser necessário reduzir a dose e/ou descontinuar o diurético.

Angioedema

Foram referidos angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o lisinopril. Nestes casos, Lisonorm deve ser imediatamente descontinuado e o doente deve ser mantido sob supervisão médica rigorosa até à resolução “sustentada” dos sintomas.

Quando o edema está confinado à face, lábios e extremidades, geralmente resolve-se espontaneamente; contudo, pode ser útil a utilização de anti-histamínicos para aliviar os sintomas.

O angioedema acompanhado de edema da laringe é potencialmente fatal. Se o edema envolver a língua, glote ou laringe, ou se for provável que provoque obstrução das vias respiratórias, deve iniciar-se tratamento de urgência imediatamente. As medidas adequadas incluem a administração subcutânea de 0,3-0,5 mg de adrenalina epinefrina ou a administração lenta de 0,1 mg de adrenalina, seguida de glucocorticóides e anti-histamínicos, com monitorização simultânea das funções vitais.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina provocam uma taxa superior de angioedema nos doentes de raça negra do que nos doentes de outras raças.

Foi raramente referido edema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA. Estes doentes apresentaram dor abdominal (com ou sem náuseas e vómitos); em alguns casos, não ocorreu angioedema facial anterior e os níveis da esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos que incluíram exame por TAC ou ultra-sons ou aquando da cirurgia e os sintomas resolveram-se depois de se suspender o inibidor da ECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos doentes a fazerem inibidores da ECA com dor abdominal.

Reacções anafilactóides em doentes de hemodiálise

Foi referido choque anafilático em doentes dialisados com membranas de poliacrilonitrilo (por ex. AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA, portanto, esta combinação deve ser evitada. Nestes doentes, recomenda-se a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou um agente anti-hipertensor de uma classe diferente.

Reacções anafilactóides durante a aferese com lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Os doentes a receberem inibidores da ECA durante a aferese com lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano sofreram raramente reacções anafilactóides com perigo de vida. Estas reacções foram evitadas adiando temporariamente a terapêutica com um inibidor da ECA antes de cada aferese.

Dessensibilização do veneno de abelha/vespa

Ocasionalmente, os doentes a receberem inibidores da ECA durante a dessensibilização de veneno de *Hymenoptera* (por ex. vespa, abelha) tiveram reacções anafilactóides. Estas reacções com risco de morte podem ser evitadas descontinuando temporariamente a terapêutica com o inibidor da ECA.

Hepatotoxicidade

Muito raramente, os inibidores da ECA foram associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática ou hepatite e progride para necrose fulminante e (por vezes) morte. Não se compreende o mecanismo desta síndrome. Os doentes a receberem Lisonorm comprimidos que desenvolvam icterícia ou aumento acentuado das enzimas hepáticas devem descontinuar Lisonorm e receber acompanhamento médico adequado.

Disfunção hepática

A semivida da amlodipina é prolongada em doentes com alteração da função hepática. Como não foram estabelecidas quaisquer recomendações de dose, este medicamento deve, portanto, ser administrado com precaução ponderando individualmente os benefícios esperados e os potenciais riscos do tratamento.

Toxicidade hematológica

Muito raramente, foram referidas neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes a receberem inibidores da ECA (ver secção 4.8). Em doentes com uma função renal normal e sem outros factores de complicação, a neutropenia ocorre raramente. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a descontinuação do inibidor da ECA. Lisonorm deve ser utilizado com um cuidado extremo em doentes com doença vascular do colagénio, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes factores de complicação, especialmente se há uma alteração da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves, as quais, em alguns casos, não responderam à terapêutica intensiva com antibióticos. No caso de se utilizar Lisonorm em tais doentes, aconselha-se que haja uma monitorização periódica da contagem de leucócitos e os doentes devem ser instruídos a participarem quaisquer sinais de infecção.

Tosse

A tosse tem sido referida com frequência com a utilização dos inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse não produz expectoração, é persistente e resolve-se após descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia geral

Em doentes submetidos a uma cirurgia importante ou durante a anestesia com agentes que originam hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação da angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão, provavelmente como consequência deste mecanismo, a mesma pode ser corrigida por expansão do volume.

Idosos

Quando a idade avançada está associada a uma redução da função renal, aplicam-se os ajustes da dose de Lisonorm para os doentes com disfunção renal (ver secção 4.2).

Hipercalcemia

Foram observadas elevações nos níveis séricos de potássio em alguns doentes tratados com inibidores da ECA. Os doentes em risco de desenvolverem hipercalcemia incluem aqueles com disfunção renal, diabetes mellitus, descompensação cardíaca aguda, desidratação, acidose metabólica ou utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou quaisquer medicamentos associados a um aumento dos níveis séricos de potássio (por ex. heparina). Se for necessária a utilização concomitante das substâncias mencionadas acima, recomenda-se que haja uma monitorização regular dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações relacionadas com o lisinopril

Substâncias que afectam os níveis de potássio: os diuréticos poupadores de potássio (por ex. espironolactona, amilorida e triamtereno), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio (por ex. heparina) podem levar a hipercalcemia em combinação com inibidores da ECA, em particular em doentes com disfunção renal e outras afecções pré-existentes (ver secção 4.4). No caso de se ter de prescrever um medicamento que afecta os níveis de potássio em combinação com o lisinopril, aconselha-se que faça a monitorização dos níveis séricos de potássio. Assim, a administração concomitante deve ser cuidadosamente considerada e só deve ser feita havendo um **aumento da precaução e uma monitorização regular**, tanto dos níveis séricos de potássio como da função renal.

Diuréticos: Quando se adiciona um diurético à terapêutica de um doente a receber Lisonorm, o efeito anti-hipertensor é geralmente aditivo (ver secção 4.4). O lisinopril atenua o efeito calurético dos diuréticos.

Outros anti-hipertensores: A utilização concomitante destes agentes pode aumentar os efeitos hipotensores do Lisonorm. A utilização concomitante com trinitrato de gliceril e com outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos: A utilização concomitante com inibidores da ECA pode resultar numa redução adicional da tensão arterial (ver secção 4.4).

O álcool exacerba o efeito hipotensor.

O *alopurinol*, *procaína*, *citostáticos* ou *agentes imunossupressores* (corticosteróides sistémicos) podem conduzir a um risco aumentado de leucopenia quando administrados concomitantemente com inibidores da ECA.

Os *antiácidos* diminuem a biodisponibilidade quando há utilização concomitante com inibidores da ECA.

Os *simpatomiméticos* podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA; os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados de modo a confirmar-se se o efeito desejado está a ser obtido.

Antidiabéticos: Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores da ECA e de medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicémicos orais) podem causar um aumento do efeito redutor da glucose no sangue com risco de hipoglicemia. Este fenómeno parece ter maior probabilidade de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com disfunção renal.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs): A administração crónica de AINEs, incluindo doses elevadas de ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/dia, pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um inibidor da ECA.

Os AINEs e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico e pode resultar em deterioração da função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. Raramente, pode ocorrer insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com compromisso da função renal, tais como os idosos ou doentes desidratados.

Lítio: A eliminação do lítio pode ser reduzida durante a utilização concomitante de inibidores da ECA e, portanto, os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados.

Interacções relacionadas com a amlodipina

Inibidores da CYP3A4: Um estudo com doentes idosos demonstrou que o diltiazem inibe o metabolismo da amlodipina, provavelmente via CYP3A4 (a concentração plasmática aumenta aproximadamente 50% e o efeito da amlodipina aumenta). Não se pode excluir a possibilidade de inibidores mais potentes do CYP3A4 (i.e. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar a concentração plasmática da amlodipina numa extensão superior ao diltiazem. É necessário haver precaução aquando da utilização concomitante.

Indutores do CYP3A4: A co-administração com agentes anticonvulsivos (por ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona), rifampicina, preparações herbárias contendo Hiperião (*Hypericum perforatum*) pode levar a concentrações plasmáticas reduzidas de amlodipina. Há indicação para monitorização clínica, com um possível ajuste da dose da amlodipina durante o tratamento com o indutor e após a sua descontinuação. É necessário ter-se precaução aquando da utilização concomitante.

Outros: Em monoterapia, a amlodipina foi administrada com segurança com diuréticos tiazida, bloqueadores beta, inibidores da ECA, nitratos de acção duradoura, nitroglicerina sublingual, digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, medicamentos antiácidos (gele de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos e medicamentos hipoglicémicos orais.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez e os mesmos estão contra-indicados durante o segundo e terceiro trimestre.

As evidências epidemiológicas no que respeita ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não são conclusivas; contudo, não se pode excluir um pequeno aumento do risco. Sabe-se que a exposição à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (redução da função renal, oligo-hidrâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia).

Embora se tenha verificado que alguns compostos di-hidropiridina são teratogénicos nos animais, os dados obtidos com o rato e o coelho para a amlodipina não fornecem quaisquer evidências de um efeito teratogénico (ver secção 5.3). Não existe, contudo, qualquer experiência clínica com a utilização de amlodipina na gravidez. Por conseguinte, a amlodipina está contra-indicada durante a gravidez.

Não existe qualquer experiência com a utilização de Lisonorm em mulheres grávidas em estudos clínicos devidamente controlados. Consequentemente, Lisonorm está contra-indicado na gravidez (ver secção 4.3).

Ao diagnosticar-se uma gravidez, o tratamento com Lisonorm deve ser imediatamente suspenso. Nas doentes que planeiem uma gravidez, Lisonorm deve ser substituído por um tratamento anti-hipertensor alternativo com um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez.

Aleitamento

Lisonorm não é recomendado para mães a amamentar, pois lisinopril pode ser excretado no leite materno (ver secção 4.3). Não se sabe se a amlodipina é excretada no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas

Lisonorm pode influenciar a capacidade de conduzir e operar máquinas (em particular durante o período inicial de tratamento).

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante um estudo clínico controlado (n=195), a incidência de reacções adversas não foi superior em indivíduos a receberem ambas as substâncias activas concomitantemente em relação aos doentes a fazerem monoterapia. As reacções adversas foram consistentes com as que foram referidas anteriormente com a amlodipina e/ou o lisinopril. As reacções adversas foram geralmente ligeiras, transitórias e raramente exigiram a descontinuação do tratamento com Lisonorm. As reacções adversas mais frequentes com esta combinação foram cefaleias (8%), tosse (5%) e tonturas (3%).

Em ensaios clínicos controlados, as seguintes reacções adversas foram referidas em $\geq 1\%$ dos doentes com amlodipina mais lisinopril administrados concomitantemente ou com amlodipina e lisinopril em monoterapia (ver tabela abaixo):

Classe de sistema de órgãos	Reacção adversa	Lisonorm (n=64)	Amlodipina (n=64)	Lisinopril (n=68)
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	3%	1,5%	4,4%
	Cefaleias	8%	6%	8,8%
Cardiopatias	Palpitações	1,5%	4,6%	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	5%	3%	
Doenças gastrointestinais	Náuseas		1,5%	
Afecções dos tecidos cutâneos e	Prurido	1,5%		

subcutâneas				
--------------------	--	--	--	--

As frequências são definidas do seguinte modo: Muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhece-se (não é possível fazer-se uma estimativa com base nos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As seguintes reacções adversas medicamentosas (RAMs) foram notificadas durante o tratamento com lisinopril e amlodipina, independentemente :

Classe de sistema de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Depressão da medula óssea, agranulocitose, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia, linfadenopatias	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito raro	Doenças autoimunes	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raro	Hipoglicemia	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Alterações de humor, distúrbios do sono	Insónias, alterações de humor
	Raro	Distúrbios mentais	
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas, cefaleias	Sonolência, tonturas, cefaleias
	Pouco frequente	Vertigens, parestesia, alterações do paladar	Síncope, tremores, perversão do paladar, hipoestesia, parestesia
	Muito raro		Neuropatia periférica
Afecções oculares	Pouco frequente		Distúrbios visuais
Afecções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente		Zumbido
Cardiopatias	Frequente	Enfarte do miocárdio (ver secção 4.4), taquicardia, palpitações	Palpitações
	Pouco frequente		Enfarte do miocárdio, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular, arritmia
	Muito raro		
Vasculopatias	Frequente	Hipotensão ortostática	Rubores quentes
	Pouco frequente	Acidente vascular cerebral (ver secção 4.4), fenómeno de Raynaud	Hipotensão

Classe de sistema de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
	Muito raro		Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse	Dispneia, rinite
	Pouco frequente	Rinite	
	Muito raro	Broncospasmo, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica, sinusite	Tosse
Doenças gastrointestinais	Frequente	Diarreia, vômitos	Dor abdominal, náuseas
	Pouco frequente	Dor abdominal, náuseas, indigestão	Vômitos, dispepsia, alteração dos hábitos de defecação, boca seca
	Raro	Boca seca	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
	Muito raro	Pancreatite, angioedema intestinal	
Afecções hepatobiliares	Muito raro	Insuficiência hepática, hepatite, icterícia colestática, (ver secção 4.4)	Hepatite, icterícia, colestase
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	Hipersensibilidade/angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4), exantema cutâneo, prurido	Alopecia, exantema cutâneo, púrpura, descoloração da pele, diaforese, prurido
	Raro	Psoríase, urticária, alopecia	
	Muito raro	Necrose tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme. Pênfigo, diaforese. Foi referida uma síndrome que pode incluir um ou mais dos seguintes sintomas: febre, vasculite, mialgias, artralgias/artrite, ANA positivo, valor elevado de VSE, eosinofilia e leucocitose, exantema cutâneo, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.	Eritema multiforme, angioedema, urticária
Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente		Artralgias, mialgias, câibras musculares, dores de costas
Doenças renais e urinárias	Frequente	Disfunção renal	

Classe de sistema de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
	Pouco frequente Raro Muito raro	 Insuficiência renal aguda, uremia Oligúria/Anúria	Distúrbios da micção, noctúria, aumento da frequência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente Raro	Impotência Ginecomastia	Impotência, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente Pouco frequente	 Fadiga, astenia	Edema, fadiga Dor no peito, dores, mal-estar, astenia
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente Raro Muito raro	Aumento da ureia do sangue, aumento da creatinina sérica, hipercalemia, aumento das enzimas hepáticas Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito Aumento da bilirrubina sérica, hiponatremia	Aumento de peso, diminuição de peso Aumento das enzimas hepáticas

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem pode resultar numa vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada, choque circulatório, distúrbios electrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Recomenda-se tratamento sintomático (colocar o doente em decúbito, monitorização – e quando necessário, suporte – da função cardíaca, pressão arterial, equilíbrio de líquidos e electrolitos). Em caso de hipotensão grave, as extremidades inferiores devem ser elevadas e quando a administração intravenosa de líquidos não produz resposta suficiente, pode ser necessário instituir tratamento de suporte com a administração de agentes vasopressores periféricos, a menos que seja contra-indicado. Caso esteja disponível, também pode considerar-se o tratamento com uma perfusão de angiotensina II. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Como a amlodipina é lentamente absorvida, a lavagem gástrica pode ser útil em alguns casos.

O lisinopril pode ser removido da circulação sistémica por hemodiálise. Contudo, a amlodipina encontra-se altamente ligada às proteínas do plasma e, portanto, não é provável que haja um benefício com a diálise (ver secção 4.4.)

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio, código ATC: C09BB03.

Lisonorm é uma combinação de dose fixa que contém as substâncias activas lisinopril e amlodipina.

Lisinopril

Lisinopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) que resulta na redução da angiotensina II plasmática e, consequentemente, dos níveis de aldosterona e eleva os da bradiquinina vasodilatadora. Reduz a resistência vascular periférica e a pressão arterial sistémica. Estas alterações podem ser acompanhadas de um aumento do débito cardíaco com uma frequência cardíaca inalterada, assim como um aumento do fluxo de sangue renal. Nos doentes hiperglicémicos, o lisinopril contribui para restaurar a função endotelial alterada.

O efeito anti-hipertensor do lisinopril geralmente ocorre 1 hora após a administração e atinge um máximo após 6 horas. A sua duração de acção é de 24 horas – também dependendo da dose. A eficácia anti-hipertensora do lisinopril também se mantém a longo prazo. Uma descontinuação abrupta do tratamento com lisinopril não está associada com qualquer efeito de retrocesso substancial (aumento da pressão arterial).

Embora o seu efeito principal seja mediado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, o lisinopril também é eficaz nos doentes hipertensos com uma baixa actividade de renina no plasma. Para além do seu efeito directo de redução da pressão arterial, lisinopril mitiga a albuminúria ao modificar as condições hemodinâmicas e a estrutura dos tecidos nos glomérulos renais. Em ensaios clínicos controlados conduzidos em doentes diabéticos, não se verificaram quaisquer alterações do nível de glucose no sangue e não houve aumento da incidência de hipoglicemia.

Amlodipina

A amlodipina é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina. Esta inibe a entrada de cálcio nas células de músculo liso do miocárdio e vasculares através da inibição de canais de iões de cálcio lentos das membranas celulares. A amlodipina reduz o tónus do músculo liso nas arteríolas e, consequentemente, a resistência vascular periférica que faz baixar a pressão arterial sistémica. A amlodipina exerce um efeito antiangina através da dilatação das arteríolas periféricas, assim como, pela redução da pós-carga cardíaca, sem resultar em taquicardia reflexa e, por conseguinte, ocorre uma redução no consumo de energia e das exigências de oxigénio do músculo cardíaco. A amlodipina pode dilatar os vasos coronários (artérias e arteríolas); melhora o aporte de oxigénio ao miocárdio, tanto nas regiões intactas como nas isquémicas.

A administração de uma dose diária de amlodipina reduz a pressão arterial dos doentes hipertensos, tanto em decúbito como de pé, durante um intervalo de 24 horas. Dado haver um início lento da acção, não ocorre hipotensão aguda.

A actividade de bloqueio dos canais de cálcio, por exemplo, provoca uma dilatação directa das artérias acompanhada por retenção de sódio e de água. É de se esperar que haja uma activação compensatória do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, portanto, os mecanismos de contra-regulação activados pelos inibidores da ECA podem contribuir para restaurar as respostas fisiológicas a um aumento no consumo de sal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Lisinopril

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem após, aproximadamente 6 horas; a sua biodisponibilidade é de 29 %. Lisinopril não se liga às proteínas do plasma, com excepção da ECA; não é metabolizado no organismo e é excretado inalterado na urina. A semivida efectiva do lisinopril é de 12,6 horas. A eliminação principal da fracção não ligada às proteínas é acompanhada pela do lisinopril ligado à ECA a uma taxa inferior, e a mesma pode resultar numa acção anti-hipertensora prolongada.

A eliminação do lisinopril é prolongada na disfunção renal e, portanto, pode ser necessário fazer-se uma redução da dose (ver secção 4.2).

O lisinopril pode ser removido do plasma por diálise.

Amlodipina

A amlodipina é lenta e quase completamente absorvida no tracto gastrointestinal após a administração oral. A sua absorção não é afectada pelo consumo de alimentos. A concentração plasmática máxima (C_{max}) ocorre 6 a 10 horas após a administração da dose. A biodisponibilidade da amlodipina é de 64 a 80%; o seu volume de distribuição é de aproximadamente 20 l/kg. Na circulação sistémica, 95 a 98% da amlodipina está ligada às proteínas do plasma. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado originando metabolitos inactivos com 10% de composto original não alterado e 60% dos metabolitos são excretados na urina. A eliminação do plasma é bifásica com uma semivida de eliminação terminal de cerca de 30-50 horas. Os níveis de estado estacionário no plasma são atingidos após 7 a 8 dias de administração diária consecutiva da dose. A amlodipina é transformada em metabolitos inactivos principalmente no fígado, com 10% do composto original inalterado excretado na urina. A amlodipina não é removida do plasma por diálise.

O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas (t_{max}) de amlodipina é similar nos idosos e nos indivíduos mais jovens. A depuração da amlodipina tem tendência a ser mais baixa com um aumento resultante da AUC e da semivida de eliminação nos idosos. A amlodipina, utilizada em doses similares nos idosos ou nos doentes mais jovens é igualmente bem tolerada e, portanto, a dose normal é recomendada nos idosos.

A semivida da amlodipina é prolongada nos doentes com disfunção hepática.

Nos doentes com disfunção renal, as alterações nas concentrações plasmáticas da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de disfunção renal.

Combinação de dose fixa

Não foram descritas quaisquer interacções farmacocinéticas entre as substâncias activas de Lisonorm. Os parâmetros farmacocinéticos (AUC, C_{max} , t_{max} , semivida) não diferiram dos que foram observados após a administração dos componentes individuais separadamente.

A absorção gastrointestinal de Lisonorm não é influenciada pelos alimentos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Lisinopril

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. A fertilidade não foi afectada em ratos fêmeas e machos com doses até 300 mg/kg (33 vezes a dose diária máxima recomendada no ser humano quando comparado com base na área de superfície corporal). Não se observaram quaisquer efeitos teratogénicos do lisinopril no ratinho, ratos e coelhos aos quais se administraram doses 55, 33 e 0,15 vezes, respectivamente, a dose diária máxima recomendada no ser humano.

Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não se observaram efeitos teratogénicos ou outros efeitos embrio/fetotóxicos nos ratos e coelhos aos quais se administraram até 10 mg/kg de amlodipina (8 vezes e 23 vezes, respectivamente, a dose diária máxima recomendada no ser humano de 10 mg numa base de mg/m^2) durante a gestação. A amlodipina neste nível de dose prolongou tanto a duração da gestação como o trabalho de parto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C
Conservar na embalagem de origem de modo a proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

30 comprimidos em *blisters* brancos, opacos de PVC/PE/PVDC/alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Carteira

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisonorm (ver Anexo I) 10/5 mg comprimidos
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]
lisinopril/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de lisinopril (na forma di-hidratada) e 5 mg de amlodipina (na forma de besilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

Exp

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.
Conservar na embalagem de origem de modo a proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lisonorm 10/5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisonorm (ver Anexo I) 10/5 mg comprimidos
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]
lisinopril/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

[Exp]

4. NÚMERO DO LOTE

[Lote]

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Lisonorm e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg/5 mg comprimidos
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]
Lisinopril/Amlodipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Lisonorm e para que é utilizado
2. Antes de tomar Lisonorm
3. Como tomar Lisonorm
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lisonorm
6. Outras informações

1. O QUE É LISONORM E PARA QUE É UTILIZADO

Lisonorm comprimidos é um produto de combinação de amlodipina, que pertence a um grupo de medicamentos chamado bloqueadores dos canais de cálcio, e lisinopril que pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Lisonorm é utilizado para tratar a hipertensão (tensão arterial alta). Pode não ter quaisquer sintomas da sua tensão arterial demasiado elevada, mas se não tomar o seu medicamento anti-hipertensor regularmente, pode aumentar o risco de certas complicações (tais como uma trombose ou um ataque cardíaco).

2. ANTES DE TOMAR LISONORM

Não tome Lisonorm

Não deve tomar este medicamento:

- se tem alergia (hipersensibilidade) às substâncias activas ou a qualquer outro componente de Lisonorm
- se tem alergia a outros inibidores da ECA (tais como o enalapril, captopril e ramipril) ou a outros bloqueadores dos canais de cálcio (tais como a nifedipina, felodipina ou nimodipina)
- se teve um angioedema (sintomas tais como comichão, urticária, pieira e inchaço das mãos, garganta, boca ou pálpebras), relacionado ou não com o tratamento com um inibidor da ECA
- se a sua tensão arterial estiver demasiado baixa (hipotensão grave)
- se tem um estreitamento da aorta (estenose da aorta), de uma válvula cardíaca (estenose mitral), um aumento na espessura do músculo cardíaco (cardiomiopatia hipertrófica) ou choque cardiogénico (fornecimento insuficiente de sangue nos seus tecidos)
- se tem angina instável (excepto angina de Prinzmetal)
- se sofreu um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) nos últimos 28 dias
- se está grávida ou pensa que possa estar grávida
- se está a amamentar

Tome especial cuidado com LISONORM

Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento se:

- tem problemas cardíacos
- tem problemas renais

- tem problemas de fígado
- está a fazer diálise
- vai fazer um tratamento chamado LDL aferese para remoção do colesterol
- tem mais de 65 anos de idade
- está a fazer uma dieta com baixo teor em sal e utiliza substitutos de sal ou suplementos contendo potássio
- está com diarreia ou vômitos
- está a fazer um tratamento de dessensibilização para diminuir a alergia às picadas de abelha ou vespa
- está a tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Os diuréticos poupadores de potássio (tais como a espironolactona, amilorida, triamtereno, utilizados para reduzir a retenção de líquidos) só podem ser tomados juntamente com Lisonorm sob supervisão médica rigorosa.

É necessário ter um cuidado especial quando Lisonorm é tomado juntamente com os seguintes medicamentos:

- diuréticos (utilizados para reduzir a retenção de líquidos)
- outros medicamentos utilizados para baixar a tensão arterial (anti-hipertensores)
- medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) tais como o ácido acetilsalicílico (utilizado para tratar a artrite, dores musculares, dores de cabeça, inflamação, febre)
- lítio, antipsicóticos, utilizados para tratar distúrbios mentais
- insulina e antidiabéticos orais
- estimulantes do sistema nervoso autónomo (simpatomiméticos), tais como a efedrina, fenilefrina, xilometazolina e salbutamol, utilizados para tratar a congestão, tosse, resfriados e asma.
- imunossuppressores, utilizados para prevenir a rejeição de transplantes
- alopurinol, utilizado para tratar a gota
- narcóticos, morfina e medicamentos relacionados utilizados para tratar dores fortes
- medicamentos anticancerígenos
- antiácidos, utilizados para tratar a acidez no estômago
- anestésicos, utilizados em cirurgia ou em alguns procedimentos dentários. Informe o seu médico ou dentista de que está a tomar Lisonorm antes de lhe ser dada uma anestesia local ou geral, dado o risco a curto prazo de uma diminuição na tensão arterial
- anticonvulsivos (tais como a carbamazepina, fenobarbital e fenitoína), utilizados para tratar a epilepsia
- medicamentos utilizados para tratar infecções bacterianas (rifampicina), por VIH (ritonavir) ou fúngicas (cetoconazol).
- Preparações à base de ervas contendo Hiperício (*Hypericum perforatum*)

Ao tomar Lisonorm com alimentos e bebidas

Lisonorm pode ser tomado com ou sem alimentos, mas deve evitar-se beber álcool durante o tratamento.

Gravidez e aleitamento

Lisonorm **não deve** ser tomado durante a gravidez e amamentação.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Lisonorm pode afectar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas com segurança.

3. COMO TOMAR LISONORM

Tomar Lisonorm sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se tem a impressão que o efeito de Lisonorm é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Lisonorm do que deveria

Contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo. É provável que uma sobredosagem resulte numa tensão arterial muito baixa, a qual deverá ser cuidadosamente monitorizada, e se ocorrerem sintomas característicos como tonturas e dores de cabeça, deve ser colocado em posição deitada com a sua cara voltada para cima. O seu médico tomará medidas adicionais.

Caso se tenha esquecido de tomar Lisonorm

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar, de modo a evitar o risco de sobredosagem. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Lisonorm pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

As frequências são definidas do seguinte modo:

- muito frequente: afecta mais de 1 utilizador em 10
- frequente: afecta 1 a 10 utilizadores em 100
- pouco frequente: afecta 1 a 10 utilizadores em 1.000
- raro: afecta 1 a 10 utilizadores em 10.000
- muito raro: afecta menos de 1 utilizador em 10.000
- desconhece-se: não é possível estimar-se uma frequência com base nos dados disponíveis.

Os efeitos secundários frequentes num ensaio clínico com Lisonorm comprimidos foram: dores de cabeça, tosse, tonturas, palpitações (um batimento cardíaco mais rápido ou irregular) e prurido.

Podem ocorrer reacções alérgicas (de hipersensibilidade) com a utilização de Lisonorm. Deve parar de tomar Lisonorm e procurar ajuda médica imediatamente se desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas de *angioedema*:

- dificuldade em respirar com ou sem inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta.
- inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta o que pode causar dificuldade ao engolir.
- comichão forte na pele (com aparecimento de altos).

Outros efeitos secundários referidos com a amlodipina ou lisinopril isoladamente (as duas substâncias activas) e que também podem ocorrer com Lisonorm são os seguintes:

Amlodipina

Efeitos secundários frequentes

Dores de cabeça, edema (por exemplo, inchaço dos tornozelos), sensação de cansaço, sonolência, sentir-se enjoado, tonturas, dores abdominais, palpitações (um batimento cardíaco mais rápido ou irregular), náuseas, rubores quentes.

Informe o seu médico se estes efeitos lhe causarem problemas ou se durarem mais de uma semana.

Efeitos secundários pouco frequentes

Reacção na pele, comichão na pele, indigestão, falta de ar, câibras musculares, alteração dos hábitos de defecação, dores nos músculos ou nas articulações, dores nas costas, dores no peito, alterações de humor, tremores, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, dificuldade ao respirar, alteração do paladar,

nariz com corrimento, aumento da necessidade de urinar, boca seca, sede, perda da sensação de dor, aumento da sudorese, desmaios, fraqueza, aumento das mamas nos homens, impotência, aumento de peso, redução de peso.

Efeitos secundários muito raros

Reacções alérgicas, alteração nas análises da função do fígado, inflamação do fígado (hepatite), amarelecimento da pele (icterícia), elevação da glucose no sangue, ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), batimento cardíaco irregular (arritmia), tosse, reacções graves na pele, inchaço ou dor nas gengivas, manchas vermelhas na pele.

Lisinopril

Efeitos secundários frequentes

Dores de cabeça, tonturas ou sensação de atordoamento, especialmente ao levantar-se rapidamente, diarreia, tosse, vômitos, redução do volume de urina.

Efeitos secundários pouco frequentes

Alterações de humor, angioedema (reacção de hipersensibilidade com um inchaço súbito dos lábios, face e pescoço e, ocasionalmente, dos pés e mãos; taxa superior de angioedema nos doentes negros do que nos doentes de outras raças), alteração da cor (azul pálido seguido de vermelhidão) e/ou dormência ou formigamento nos dedos das mãos e dos pés (fenómeno de Raynaud), alteração dos sabores, fadiga, sensação de sonolência ou dificuldade em adormecer, sonhos estranhos, batimento cardíaco rápido, nariz com corrimento, náuseas, dores de estômago ou indigestão, reacção na pele, comichão, impotência, cansaço, fraqueza nos músculos).

Efeitos secundários raros

Confusão, problemas agudos nos rins, boca seca, perda de cabelo, psoríase, aumento das mamas nos homens.

Alteração dos parâmetros do sangue: diminuição do número de glóbulos vermelhos, de plaquetas (trombocitopenia), dos glóbulos brancos (neutropenia, leucopenia, agranulocitose). Isto pode resultar em hemorragia prolongada, cansaço, fraqueza, doença dos nódulos linfáticos, doença autoimune (na qual o corpo ataca-se a si próprio). Há maior probabilidade de ocorrerem infecções.

Efeitos secundários muito raros

Diminuição da glucose no sangue (hipoglicemia), dor nos seios nasais, pieira, inflamação nos pulmões, amarelecimento da pele e/ou dos olhos (icterícia), inflamação do fígado ou do pâncreas, distúrbios graves da pele (sintomas dos quais resultam vermelhidão, formação de bolhas e escamação), sudorese.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LISONORM

Conservar abaixo de 25°C.

Conservar na embalagem de origem de modo a proteger da luz e da humidade.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Lisonorm comprimidos após o prazo de validade impresso nos *blisters* e na embalagem exterior após 'Exp'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de LISONORM

- As substâncias activas são o lisinopril e a amlodipina. Cada comprimido contém 10 mg de lisinopril (na forma di-hidratada) e 5 mg de amlodipina (na forma de besilato).
- Os outros componentes são celulose microcristalina, carboximetilamido sódico (tipo A) e estearato de magnésio.

Qual o aspecto de LISONORM e conteúdo da embalagem

Os comprimidos são brancos ou esbranquiçados, redondos, achatados, com bordos em bisel, com uma ranhura num lado e com a gravação „A+L” no lado contrário. Diâmetro: cerca de 8 mm
A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

As embalagens contêm 30 comprimidos em *blisters* brancos, opacos de PVC/PE/PVDC-alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

{Nome do Estado Membro} {Denominação do Medicamento}

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]