

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČ, DRŽITEĽ ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Bulharsko	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko		Dironorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Česká republika		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Estónsko		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Dironorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Maďarsko	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko		Lisonorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Litva		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Dironorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Lotyšsko		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Dironorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Poľsko		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Dironorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg

¹ Nume în curs de aprobare

Rumunsko		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Lisonorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg
Slovenská republika		Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapešť Maďarsko	Dironorm	10 mg/5 mg	tablety	perorálne	lizinopril 10 mg/ amlodipín 5 mg

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU LISONORM A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Lisonorm je nová kombinácia v pevnej dávke obsahujúca 10 mg lisinoprilu (inhibitor ACE) a 5 mg amlodipínu (antagonista vápnika) indikovaná pre pacientov s krvným tlakom primerane kontrolovaným pomocou lisinoprilu a amlodipínu, ktoré sa podávajú súčasne v rovnakej dávke. Žiadateľ, spoločnosť Gideon Richter, sa usiloval o povolenie na uvedenie lieku na trh v niekoľkých členských štátoch (Česká republika, Estónsko, Lotyšsko, Litva, Poľsko, Rumunsko a Slovenská republika) prostredníctvom postupu vzájomného uznávania, pričom Maďarsko malo pôsobiť ako referenčný členský štát. V súlade s článkom 29 sa začal postup konania v dôsledku výhrad, ktoré mala Česká republika a Litva ohľadom potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie, ktoré sa týkali nedostatočného dôkazu o bioekvivalencii, pretože žiadateľ nepoužil pôvodné produkty (Aulin gél) ako referenčnú liečbu, ale v pôvodne predloženej štúdii o bioekvivalencii použil jednozložkový generický liek.

Pre nové kombinované produkty v pevnej dávke s nárokom na náhradnú indikáciu sa v súlade s regulačnými požiadavkami (CHMP/EWP/191583/2005) mal predložiť formálny dôkaz o bioekvivalencii, dôkaz o rozsiahlych terapeutických skúsenostiach a dostatočne stanovený pomer prínosu a rizika. Pre Lisonorm (nová kombinácia lisinoprilu 10 mg/amlodipínu 5 mg) nebol stanovený pozitívny pomer prínosu a rizika, pôvodná predložená štúdia o bioekvivalencii sa neuskutočnila za dostatočnej kontroly a predbežné výsledky novej štúdie o bioekvivalencii (č. 67289) neumožnili kompletne vyhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

Žiadateľ preto uznal obmedzenia vyplývajúce z voľby produktu v pôvodnej pivotnej štúdii BE a uskutočnil štúdiu (č. protokolu 67289) na preskúmanie bioekvivalencie lieku LISONORM FORTE (pevná kombinácia amlodipínu 10 mg a lisinoprilu 20 mg), súbežného podávania lieku NORVASC 10 mg (obsahujúceho amlodipín 10 mg), lieku PRINIVIL 20 mg (obsahujúceho lisinopril 20 mg) a lieku LISONORM (pevná kombinácia amlodipínu 5 mg a lisinoprilu 10 mg) nalačno.

Farmakokinetické parametre pre amlodipín a lisinopril sa vypočítali prostredníctvom softvéru Bioequiv 3.5 pomocou modelového nezávislého prístupu. Žiadateľ predložil tieto farmakokinetické výsledky pre amlodipín a lisinopril spolu so semilogaritmickými časovými krivkami priemerných plazmatických koncentrácií. Boli tiež predložené geometrické priemerné pomery, 90 % intervaly spoľahlivosti a zodpovedajúce intraindividuálne CV pre C_{max} , AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$ pre amlodipín a lisinopril.

Výbor CHMP usúdil, že žiadateľ odpovedal dostatočne tým, že predložil výsledky ďalšej štúdie BES č. 67289 a predložil formálny dôkaz bioekvivalencie. Celkový rozvrh štúdie bol v protokole dostatočne špecifikovaný a považoval sa za prijateľný. Jedinci boli vyberaní na základe príslušných kritérií spôsobilosti a režim bol štandardizovaný, pričom sa vylúčili faktory ovplyvňujúce farmakokinetické interakcie. Interval výberu vzorky a doba eliminácie sa považovali za dostatočne dlhé a štatistické hodnotenie bolo tiež primerané. Metódy LC-MS/MS boli platné pre analýzu obidvoch zlúčenín a stabilita vzoriek počas obdobia uchovávania vzoriek bola dokumentovaná.

Na základe predložených údajov by sa mal vyvodiť záver o bioekvivalencii amlodipínu 10 mg a lisinoprilu 20 mg po podaní jednej perorálnej dávky lieku LISONORM FORTE, po súbežnom podaní liekov NORVASC 10 mg a PRINIVIL 20 mg alebo po podaní lieku LISONORM (pevná kombinácia amlodipínu 5 mg a lisinoprilu 10 mg). Deväťdesiatpercentné intervaly spoľahlivosti vypočítané pre $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ a C_{max} boli v rozsahu 0,8 – 1,25 pre obidve zložky (lisinopril a amlodipín).

S ohľadom na bezpečnosť boli vyradení 3 jedinci. Celkovo bolo hlásených 96 nežiaducich udalostí po podaní dávky v prípade 35 zo 48 jedincov, ktorí dostali najmenej jednu dávku skúmaného lieku. Najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola bolesť hlavy, čo sa očakáva v prípade tohto typu

lieku. Ďalej sa pozoroval veľký výskyt predĺženia QT v prípade 16,7 % jedincov (n=8). Výskyt predĺženia QT bol podobný v prípade všetkých 3 rôznych druhov liečby a medzi hodnotami QT pred podaním dávky a po podaní dávky sa nespozorovali štatisticky významné rozdiely. Medzi tromi skúšanými druhmi liečby sa teda nespozorovali žiadne rozdiely, pokiaľ ide o nežiaduce udalosti spojené s podávaním amlodipínu a lisinoprilu a výsledky štúdie nevyvolali žiadne ďalšie otázky týkajúce sa bezpečnosti.

ODÔVODNENIE

Keďže

- žiadateľ predložil štúdiu o bioekvivalencii č. 67289, ktorá dokazuje, že testovaný produkt spôsobuje porovnateľný profil PK v prípade amlodipínu a lisinoprilu v kombinácii v pevnej dávke, ako majú referenčné produkty (jednozložkové);
- bioekvivalencia s jednozložkovými produktmi bola dostatočne preukázaná;
- profil bezpečnosti testovaného produktu nepreukazuje žiadne rozdiely, čo sa týka nežiaducich udalostí spojených s podávaním amlodipínu a lisinoprilu v porovnaní s jedným z referenčných typov liečby.

Výbor CHMP odporučil vydať povolenie (povolenia) na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácie pre používateľov uvedené v prílohe III pre Lisonorm a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lisonorm a pridružené názvy (pozri Príloha I.) 10 mg/5 mg tablety
[Pozri Príloha I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (ako dihydrát lizinoprilu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela alebo takmer biela, okrúhla, plochá tableta so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrytým „A+L“ na strane druhej. Priemer: približne 8 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehltnutie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Lisonorm je indikovaný ako substitučná liečba pacientov s krvným tlakom adekvátne kontrolovaným lizinoprilom a amlodipínom, ktoré sa podávajú súčasne v tých istých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Maximálna denná dávka je jedna tableta. Keďže strava neovplyvňuje absorpciu lieku, Lisonorm sa môže užívať nezávisle od jedla.

Pacienti s renálnym poškodením

K zisteniu optimálnej počiatočnej dávky a udržiavacej dávky u pacientov s renálnym poškodením sa musia pacienti individuálne titrovať za použitia jednotlivých zložiek lizinoprilu a amlodipínu.

Lisonorm je indikovaný iba pre pacientov s vytitrovanou optimálnou udržiavacou dávkou lizinoprilu 10 mg a amlodipínu 5 mg. Počas liečby Lisonormom sa má monitorovať renálna funkcia, hladiny sérového draslíka a sodíka. V prípade zhoršenia renálnej funkcie sa musí Lisonorm vysadiť a nahradiť liečbou jednotlivými zložkami, ktoré sú adekvátne upravené.

Pacienti s poškodením pečene

U pacientov s poškodenou funkciou pečene môže byť predĺžené vylučovanie amlodipínu. Keďže sa nestanovili žiadne presné odporúčania pre dávkovanie u takýchto prípadov, pacientom s poškodením pečene sa musí liek podávať s opatrnosťou.

Deti a adolescenti

Lisonorm sa neodporúča používať u detí starších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti (> 65 rokov)

V klinických štúdiách sa nezistila žiadna zmena účinnosti alebo bezpečnostného profilu amlodipínu alebo lizinoprilu, ktorá by súvisela s vekom. Aby sa našla optimálna udržiavacia dávka u starších pacientov, musia sa individuálne titrovať za použitia voľnej kombinácie lizinoprilu a amlodipínu. Lisonorm je indikovaný iba u pacientov s vytitrovanou optimálnou udržiavacou dávkou lizinoprilu 10 mg a amlodipínu 5 mg (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na lizinopril alebo akýkoľvek iný ACE inhibítor.
- Precitlivosť na amlodipín alebo akýkoľvek iný derivát dihydropyridínu.
- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Ťažká hypotenzia.
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze.
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém (pozri časť 4.4).
- Hemodynamicky významná obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (aortálna stenóza, hypertrofická kardiomyopatia), mitrálna stenóza alebo kardiogénny šok.
- Srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu (počas prvých 28 dní).
- Nestabilná angina pectoris (s výnimkou Prinzmetalovej angíny).
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Symptomatická hypotenzia

Podstatné zníženie krvného tlaku a následná symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s objemovou a/alebo sodíkovou depléciou, ktoré sú následkom diuretickej liečby, straty tekutín iného pôvodu ako nadmerná diaforéza, dlhotrvajúce vracanie a/alebo hnačky (pozri časť 4.2). Keď sa vyskytne hypotenzia, pacienta treba uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, musí sa podať i. v. náhrada tekutín (intravenózne infúzie fyziologického roztoku). Pred začatím liečby Lisonormom sa odporúča korigovať sodíkovú a/alebo objemovú depléciu. Rozsah antihypertenzívneho účinku sa má po podaní počiatočnej dávky starostlivo monitorovať.

Aortálna a mitrálna stenóza, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Ako všetky vazodilatanciá, Lisonorm sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov s obštrukciou výtokového traktu ľavej komory a so stenózou mitrálnej chlopne.

Renálne poškodenie

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavnej prítomnosti renálnej vaskulárnej choroby sa rozvinuli zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v plazme, zvyčajne mierne a prechodné, najmä pri súčasnom podávaní inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu spolu s diuretikom. Toto sa pravdepodobne vyskytne skôr u pacientov s už existujúcim zhoršením funkcie obličiek. U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu, bolo pozorované zvýšenie močoviny v krvi a kreatinínu v plazme, ktoré zvyčajne vymizlo po ukončení liečby. Toto je pravdepodobné najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek. K zisteniu optimálnej udržiavacej dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek, sa musia pacienti individuálne titrovať pri použití jednotlivých zložiek lizinoprilu a amlodipínu pri pozornom sledovaní funkcie obličiek. Lisonorm je indikovaný iba u pacientov s vytitrovanou optimálnou udržiavacou dávkou lizinoprilu 10 mg a amlodipínu 5 mg.

V prípade zhoršenia renálnej funkcie sa Lisonorm musí vysadiť a nahradiť liečbou jednotlivými zložkami, ktoré sú primerane upravené. Môže byť tiež potrebná redukcia dávky a/alebo ukončenie podávania diuretika.

Angioedém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane lizinoprilu, bol hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. V takýchto prípadoch sa

musí Lisonorm ihneď vysadiť a pacient musí byť pod prísny lekársky dohľad, pokiaľ sa nedostaví úplné a trvalé vymiznutie príznakov.

V prípadoch, kde je opuchom postihnutá tvár, pery a končatiny, dochádza zvyčajne k spontánnemu vymiznutiu; avšak pri ústupe príznakov môžu pomôcť antihistaminiká.

Angioedém spojený s edémom hrtanu môže byť fatálny. Ak je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, alebo je pravdepodobné, že spôsobujú obštrukciu dýchacích ciest, musí sa rýchlo podať liečba prvej pomoci. Vhodná liečba zahŕňa subkutánne podanie 0,3-0,5 mg adrenalínu alebo pomalé intravenózne podanie 0,1 mg adrenalínu, po ktorom nasledujú glukokortikoidy a antihistaminiká so simultánnym monitorovaním vitálnych funkcií.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyšší výskyt angioedému u černošských pacientov než u nečernošských pacientov.

Intestinálny edém bol zriedkavo hlásený u pacientov liečených ACE inhibítormi. Títo pacienti sa vyznačovali abdominálnou bolesťou (s alebo bez nevoľnosti a vracania); v niektorých prípadoch neboli žiadny predchádzajúci angioedém tváre a hladiny C-1 esterázy boli normálne. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetreniami, vrátane CT skenu alebo ultrazvuku alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po vysadení ACE inhibítora. Intestinálny angioedém sa musí zahrnúť do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich ACE inhibítory, u ktorých sa objavila abdominálna bolesť.

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

U pacientov dialyzovaných s polyakrylonitrilovou membránou (napr. AN 69), ktorí sa súčasne liečili ACE inhibítormi, bol hlásený anafylaktický šok, preto sa treba vyhnúť tejto kombinácii. U týchto pacientov sa odporúča použiť iný typ dialyzačnej membrány alebo liek z inej skupiny antihypertenzív.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy nízkodenzitných lipoproteínov (LDL)

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy nízkodenzitných lipoproteínov (LDL) so síranom dextránu sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo prechodným prerušením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Desenzibilizácia proti jedu včely/osy

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizácie jedom blanokrídlavcov (napr. včely, osy) sa zriedkavo vyskytli anafylaktoidné reakcie. Týmto život ohrozujúcim reakciám sa možno vyhnúť prechodným prerušením liečby ACE inhibítormi.

Hepatotoxicita

Veľmi zriedkavo boli ACE inhibítory spojené so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltáčkou alebo hepatitídou a progreduje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci tablety Lisonormu, u ktorých sa vyvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, musia ukončiť užívanie Lisonormu a ich stav musí ďalej sledovať lekár.

Poškodenie pečene

U pacientov s poškodenou hepatálnou funkciou sa predlžuje polčas amlodipínu. Keďže neboli stanovené žiadne odporúčania pre dávkovanie, tento liek sa musí preto podávať s opatrnosťou, zvažujúc individuálne očakávané prínosy a možné riziká liečby.

Hematologická toxicita

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola veľmi zriedkavo hlásená neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia a anémia (pozri časť 4.8). U pacientov s normálnou renálnou funkciou a bez žiadnych iných komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Neutropénia a agranulocytóza sú reverzibilné po vysadení ACE inhibítora. Lisonorm sa musí používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovou chorobou ciev, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov,

zvlášť, ak je prítomné už existujúce poškodenie renálnej funkcie. U niektorých týchto pacientov sa rozvinuli ťažké infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa používa u takýchto pacientov Lisonorm, odporúča sa robiť pravidelné monitorovanie počtu bielych krviniek a pacienti musia byť poučení, aby hlásili akýkoľvek príznak infekcie.

Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol často hlásený kašeľ. Typický kašeľ je neproduktívny, pretrvávajúci a ustúpi po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom sa musí vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

Chirurgia/celková anestézia

U pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo počas anestézie za použitia liekov vyvolávajúcich hypotenziu môže lizinopril blokovať tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu. Ak sa objaví hypotenzia a je pravdepodobne zapríčinená týmto mechanizmom, možno ju korigovať zväčšením objemu.

Starší pacienti

Keď sa pokročilý vek spája so znížením funkcie obličiek, uplatňuje sa úprava dávok Lisonormu ako u pacientov s poškodením obličiek (pozri časť 4.2).

Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi boli pozorované zvýšené hladiny sérového draslíka. Medzi pacientov s rizikom rozvoja hyperkaliémie patria pacienti s renálnym poškodením, diabetes mellitus, akútnou srdcovou dekompenzáciou, dehydratáciou, metabolickou acidózou alebo pacienti súčasne užíajúci diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka alebo soľné náhrady obsahujúce draslík, alebo pacienti užíajúci iné lieky, ktoré spôsobujú zvýšenie sérového draslíka (napr. heparín). Ak je potrebné súčasné užívanie vyššie spomenutých látok, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín sérového draslíka (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spojené s lizinoprilom

Látky ovplyvňujúce hladinu draslíka: Diuretiká šetriace draslík (napr. spironolaktón, amilorid a triamterén), doplnky draslíka alebo soľné náhrady obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka (napr. heparín) môžu viesť k hyperkaliémii v kombinácii s ACE inhibítormi, najmä u pacientov s renálnym poškodením a inými už prítomnými stavmi (pozri časť 4.4). Ak sa podáva liek, ktorý ovplyvňuje hladinu sérového draslíka súčasne s lizinoprilom, odporúča sa monitorovanie hladiny sérového draslíka. Preto sa musí súčasné podávanie starostlivo zvážiť lekárom vopred a môže sa k nemu pristúpiť iba so **zvýšenou opatrnosťou a pravidelným monitorovaním** hladiny sérového draslíka a renálnej funkcie.

Diuretiká: Ak sa k liečbe pacienta užíajúceho Lisonorm pridá diuretikum, je antihypertenzívny účinok zvyčajne aditívny (pozri časť 4.4). Lizinopril zoslabuje kaliuretický účinok diuretik.

Iné antihypertenzíva: Súčasné podávanie týchto liečiv môže zvýšiť hypotenzívny účinok Lisonormu. Súčasné podanie glyceroltrinitrátu a iných nitrátov, iných vazodilatancií môže ďalej znížiť krvný tlak.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká/narkotiká: Súčasné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Alkohol zosilňuje hypotenzívny účinok.

Alopurinol, prokaínamid, cytostatiká alebo imunosupresíva (systémové kortikosteroidy) môžu pri súčasnom podávaní s ACE inhibítormi viesť k zvýšenému riziku leukopénie.

Antacidá znižujú biologickú dostupnosť ACE inhibítorov.

Sympatomimetiká môžu redukovať antihypertenzívne účinky ACE inhibítorov; pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, aby sa potvrdilo, že sa dosiahol očakávaný účinok.

Antidiabetiká: Epidemiologické štúdie ukázali, že súčasné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulíny, perorálne antidiabetiká) môžu spôsobiť zosilnenie účinku na zníženie krvného cukru s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento fenomén sa pravdepodobnejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s renálnym poškodením.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID): Chronické podávanie NSAID, vrátane vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň môže zoslabiť antihypertenzný účinok ACE inhibítora. NSAID a ACE inhibítory vykazujú aditívny účinok na zvýšenie sérového draslíka a môžu vyústiť do poškodenia renálnej funkcie. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Zriedkavo sa môže vyskytnúť akútne renálne zlyhanie, zvlášť u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, ako sú starší alebo dehydratovaní pacienti.

Lítium: Počas súčasného používania ACE inhibítora môže byť znížené vylučovanie lítia, a preto sa musia monitorovať hladiny sérového lítia.

Interakcie spojené s amlodipínom

CYP3A4 inhibítory: Štúdia u starších pacientov ukázala, že diltiazem inhibuje metabolizmus amlodipínu, pravdepodobne cez CYP3A4 (plazmatická koncentrácia sa zvýšila približne o 50% a účinok amlodipínu sa zosilnil). Možnosť, že silnejšie inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem, nemožno vylúčiť. Pri súčasnom podávaní sa vyžaduje opatrnosť.

CYP3A4 induktory: Súčasné podávanie s antikonvulzívmi (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón), rifampicín, prípravky z rastlín s obsahom ľubovníka bodkovaného/*Hypericum perforatum* môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií amlodipínu. Je indikované klinické monitorovanie s možnou úpravou dávkovania amlodipínu počas liečby induktorom a po jeho vysadení. Pri súčasnom podávaní sa vyžaduje opatrnosť.

Iné lieky: V monoterapii bol amlodipín bezpečne podávaný s tiazidovými diuretikami, beta blokátormi, ACE inhibítormi, dlhodobo účinnými nitrátmi, sublinguálnym nitroglycerínom, digoxínom, warfarínom, atorvastatínom, sildenafilom, antacidami (gél s hydroxidom hlinitým, hydroxid horečnatý, simetikon), cimetidínom, nesteroidnými protizápalovými liekmi, antibiotikami a perorálnymi hypoglykemikami.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie ACE inhibítorov sa v prvom trimestri gravidity neodporúča a v druhom a treťom trimestri je kontraindikované.

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; avšak mierne zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Je známe, že expozícia ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia).

Hoci sa zistilo, že niektoré dihydropyridíny sú teratogénne u zvierat, údaje o amlodipíne získané na potkanoch a králikoch nepriniesli dôkaz o teratogénnom účinku (pozri časť 5.3). S podávaním amlodipínu počas gravidity však nie sú žiadne klinické skúsenosti. Preto je amlodipín počas gravidity kontraindikovaný.

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti z vhodne kontrolovaných klinických skúšaní s používaním Lisonormu u gravidných žien. Dôsledkom toho je Lisonorm počas gravidity kontraindikovaný.

Keď sa diagnostikuje gravidita, treba liečbu Lisonormom ihneď prerušiť. Pacientky liečené Lisonormom, ktoré plánujú otehotnieť, majú dostať alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorej bezpečnosť bola preukázaná aj počas gravidity.

Laktácia

Lisonorm sa neodporúča pre dojčiace matky, keďže lizinopril sa môže vylučovať do materského mlieka (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa amlodipín vylučuje do materského mlieka.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lisonorm môže ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje (najmä počas počiatočného obdobia liečby).

4.8 Nežiaduce účinky

Počas kontrolovanej klinickej štúdie (n=195) nebol výskyt nežiaducich účinkov vyšší u jedincov liečených obidvomi liečivami súčasne ako u pacientov na monoterapii. Nežiaduce účinky boli obmedzené na tých, u ktorých boli hlásené v minulosti v súvislosti s amlodipínom a/alebo lizinoprilom. Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne, prechodné a zriedka si vyžadovali prerušenie liečby Lisonormom. Najčastejšie nežiaduce účinky kombinácie boli bolesti hlavy (8%), kašeľ (5%) a závrat (3%).

V kontrolovaných klinických skúškach boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie v súvislosti so súčasným podaním amlodipínu a lizinoprilu alebo pri monoterapii amlodipínom alebo lizinoprilom u $\geq 1\%$ pacientov (pozri Tabuľku nižšie):

Trieda orgánového systému	nežiaduci účinok	Lisonorm (n=64)	amlodipín (n=64)	lizinopril (n=68)
Poruchy nervového systému	Závrat	3%	1,5%	4,4%
	bolesť hlavy	8%	6%	8,8%
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	1,5%	4,6%	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	5%	3%	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea		1,5%	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	1,5%		

Frekvencie sú definované nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), Neznáme (z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvedené v zostupnom poradí.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby lizinoprilom a amlodipínom nezávisle:

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce účinky lizinoprilu	Nežiaduce účinky amlodipínu
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Útlm kostnej drene, agranulocytóza, leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, anémia, hemolytická anémia, lymfadenopatie	Trombocytopénia

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce účinky lizinoprilu	Nežiaduce účinky amlodipínu
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Autoimunitná porucha	Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hypoglykémia	Hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	Zmeny nálady, poruchy spánku	Nespavosť, zmeny nálady
	Zriedkavé	Mentálne poruchy	
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy	Ospanlivosť, závrat, bolesť hlavy
	Menej časté	Vertigo, parestézie, poruchy chuti	Synkopa, tras, odchýlka chuti, hypestézia, parestézie
	Veľmi zriedkavé		Periférna neuropatia
Poruchy oka	Menej časté		Poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté		Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté		Palpitácie
	Menej časté	Infarkt myokardu (pozri časť 4.4), tachykardia, palpitácie	
	Veľmi zriedkavé		Infarkt myokardu, komorová tachykardia, predsieňová fibrilácia, arytmia
Poruchy ciev	Časté	Ortostatická hypotenzia	Začervenanie
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda (pozri časť 4.4), Raynaudov fenomén	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé		Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ	
	Menej časté	Rinitída	Dýchavičnosť, rinitída
	Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia, sinusitída	Kašeľ

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce účinky lizinoprilu	Nežiaduce účinky amlodipínu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Hnačka, vracanie Bolesť brucha, nauzea, poruchy trávenia Sucho v ústach Pankreatitída, intestinálny angioedém	Bolesť brucha, nauzea Vracanie, dyspepsia, zmenené správanie čriev, sucho v ústach Pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Zlyhanie pečene, hepatitída, cholestatická žltáčka, (pozri časť 4.4)	Hepatitída, žltáčka, cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Hypersenzitivita/angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasoviek a/alebo hrtanu (pozri časť 4.4), vyrážka, pruritus Psoriáza, žihľavka, alopecia Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, diaforéza. Bol hlásený syndróm, ktorý môže zahŕňať jeden alebo viac nasledujúcich symptómov: horúčka, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívne ANA, zvýšenie hodnoty ESR, eozinofília a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita alebo iné dermatologické prejavy.	Alopécia, vyrážka, purpura, zmena farby kože, diaforéza, pruritus Multiformný erytém, angioedém, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté		Artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Renálna dysfunkcia	
	Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Akútne zlyhanie obličiek, urémie Oligúria/anúria	Porucha močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce účinky lizinoprilu	Nežiaduce účinky amlodipínu
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Impotencia	Impotencia, gynekomastia
	Zriedkavé	Gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté		Edém, únava
	Menej časté	Únava, asténia	Bolesť v hrudníku, bolesť, nevoľnosť, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšenie urey v krvi, zvýšenie sérového kreatinínu, hyperkaliémia, zvýšenie hepatálnych enzýmov	Zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
	Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie sérového bilirubínu, hyponatriémia.	

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže vyústiť do masívnej periférnej vazodilatácie s výraznou hypotenziou, obehovým šokom, poruchami elektrolytov, zlyhaním obličiek, hyperventiláciou, tachykardiou, palpitáciami, bradykardiou, závratom, úzkosťou a kašľom. Odporúča sa symptomatická liečba (uloženie pacienta do polohy na chrbte, monitorovanie - a keď je potrebné, odporúča sa podpora – srdcovej funkcie, krvného tlaku, tekutín a elektrolytovej rovnováhy). V prípade vážnej hypotenzie sa majú podvihnúť dolné končatiny a keď intravenózný roztok nevyvolá dostatočnú odpoveď, môže byť potrebné pridať podpornú liečbu s podaním periférnych vazopresorov, pokiaľ to nie je kontraindikované. Ak je dostupná, môže sa zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II. Pre odvrátenie účinkov blokády kalciových kanálov môže byť prospešný intravenózný kalciumglukonát.

Keďže sa amlodipín pomaly absorbuje, v niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Lizinopril možno odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou. Amlodipín sa však silne viaže na bielkoviny, a preto nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a blokátory kalciových kanálov, ATC-kód: C09BB03

Lisonorm je fixná kombinácia obsahujúca liečivá lizinopril a amlodipín.

Lizinopril

Lizinopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ktorého dôsledkom sa znižujú plazmatické hladiny angiotenzínu II a následne aldosterónu a zvyšujú hladiny vazodilatačného bradykinínu.

Znižuje periférny vaskulárny odpor a systémový krvný tlak. Tieto zmeny môže sprevádzať zvýšený srdcový výkon pri nezmenenej frekvencii srdca, ako aj nárast renálneho prietoku krvi. U hyperglykemických pacientov prispieva lizinopril k obnove narušenej endoteliálnej funkcie.

Antihypertenzívny účinok lizinoprilu nasleduje zvyčajne 1 hodinu po podaní a vrcholí po 6 hodinách. Trvanie účinku je 24 hodín - tiež závisí od dávky. Antihypertenzívna účinnosť lizinoprilu sa udržiava

aj dlhodobo. Náhle prerušenie liečby lizinoprilom nie je spojené so žiadnym podstatným „rebound“ efektom (zvýšenie krvného tlaku).

Hoci jeho primárny účinok je sprostredkovaný systémom renín-angiotenzín-aldosterón, lizinopril je účinný aj u hypertenzných pacientov s nízkou plazmatickou aktivitou renínu. Okrem jeho priameho účinku na zníženie krvného tlaku, lizinopril znižuje albuminúriu úpravou hemodynamických podmienok a štruktúry tkaniva v renálnych glomeruloch. V kontrolovaných klinických skúškach u diabetických pacientov neboli zistené žiadne zmeny hladiny glukózy v krvi a ani žiadny nárast výskytu hypoglykémie.

Amlodipín

Amlodipín je blokátor kalciových kanálov dihydropyridínového typu. Spomaľuje príviv kalcia do myokardiálnych a vaskulárnych buniek hladkého svalstva prostredníctvom inhibície pomalých kalciových kanálov bunkových membrán. Amlodipín znižuje tonus hladkých svalov v arteriolách, a tým redukuje periférny vaskulárny odpor, čím znižuje systémový krvný tlak. Amlodipín vykazuje antianginózný účinok prostredníctvom dilatácie periférnych arteriol, ako aj zoslabenia sťahu srdcového svalového vlákna. Tieto účinky sa nespájajú s reflexnou tachykardiou, a preto spotreba energie a požiadavka na kyslík srdcového svalu klesá. Amlodipín môže dilatovať koronárne cievy (artérie a arterioly); to zlepšuje dodávku kyslíka do myokardia v neporušenej a aj v ischemickej oblasti.

Dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne znižuje krvný tlak u hypertenzných pacientov aj v ležiacej, aj v stojacej polohe počas 24-hodinového intervalu. Vďaka pomalému začiatku účinku sa akútna hypotenzia nevyskytuje.

Aktivita blokovania kalciového kanála napríklad vyvoláva priamu arteriálnu dilatáciu sprevádzanú zadržiavaním sodíka a vody. Mala by sa očakávať kompenzačná aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), a preto protiregulačné mechanizmy aktivované ACE inhibítormi môžu prispieť k obnoveniu fyziologických odpovedí na zvýšený prívod soli.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lizinopril

Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie v plazme objavia približne o 6 hodín; jeho biologická dostupnosť je 29%. Lizinopril sa neviaže na proteíny plazmy ako iné ACE; nemetabolizuje sa v organizme a vylučuje sa nezmenený v moči. Účinný polčas lizinoprilu je 12,6 hodín. Hlavná eliminácia frakcie neviazanej na proteíny je sprevádzaná vylučovaním lizinoprilu viazaného na ACE pomalšou rýchlosťou, a toto má za následok predĺžený antihypertenzný účinok.

Eliminácia lizinoprilu je pri poruche obličiek predĺžená, a preto je možné, že bude nutné znížiť dávku (pozri časť 4.2).

Lizinopril je možné z plazmy odstrániť dialýzou.

Amlodipín

Amlodipín sa po perorálnom podaní pomaly a takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Jeho absorpcia nie je ovplyvnená požívaním jedla. Maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) sa dosiahne 6 až 10 hodín po podaní. Biologická dostupnosť amlodipínu je 64 až 80 %; jeho objem distribúcie je približne 20 l/kg. V systémovej cirkulácii sa 95 až 98% amlodipínu viaže na proteíny plazmy. Amlodipín sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10% nezmenenej pôvodnej zložky a 60% metabolitov sa vylúči v moči. Eliminácia z plazmy je dvojfázová s terminálnym polčasom vylučovania približne 30 - 50 hodín. Rovnovážny stav plazmatických hladín sa dosiahne po 7 až 8 dňoch každodenného podávania. Amlodipín sa mení na neaktívne metabolity prednostne v pečeni, 10% nezmenenej materskej látky sa vylúči močom. Amlodipín nie je možné odstrániť z plazmy dialýzou.

Čas na dosiahnutie maximálnych koncentrácií ($t_{\max}$) amlodipínu v plazme je u starších a mladších jedincov podobný. U starších ľudí má klírens amlodipínu tendenciu k poklesu s následným nárastom AUC a polčasu vylučovania. Amlodipín užitý v podobných dávkach u starších alebo mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný, a preto sa odporúča starším ľuďom normálne dávkovanie.

Polčas amlodipínu sa predlžuje pri poruche funkcie pečene.

U pacientov s renálnou dysfunkciou nekorelujú zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu so stupňom poruchy funkcie obličiek.

Fixná kombinácia

Neboli popísané farmakokinetické interakcie medzi liečivami Lisonormu. Farmakokinetické parametre (AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, polčas) sa nelíšili od tých, ktoré boli pozorované po podaní jednotlivých zložiek.

Gastrointestinálna absorpcia Lisonormu nie je ovplyvnená jedlom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lizinopril

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Plodnosť potkaních samičiek a samcov nebola ovplyvnená pri dávkach až do 300 mg/kg (33-násobok maximálnej odporúčenej dennej ľudskej dávky pri porovnaní s plochou povrchu tela). Nezistili sa žiadne teratogénne účinky lizinoprilu u myší, potkanov a králikov, ktorým sa podávali dávky, ktoré boli u myší 55-násobkom, u potkanov 33-násobkom a u králikov 0,15-násobkom maximálnej odporúčenej dennej ľudskej dávky.

Amlodipín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nezistili sa teratogénne alebo iné embryo/fetotoxické účinky u potkanov a králikov, ktorým sa počas gravidity podávalo až do 10 mg/kg amlodipínu (u potkanov 8-násobok a u králikov 23-násobok maximálnej odporúčenej dennej ľudskej dávky 10 mg na báze mg/m²). Pri tejto dávkovej hladine amlodipín predlžoval aj graviditu, aj trvanie pôrodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Karboxymetylškrob, sodná soľ (typ A)
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 tabliet v bielych nepriehľadných PVC/PE/PVDC/Aluminium blistroch.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu <a iné zaobchádzanie s liekom>

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Skladací kartón****1. NÁZOV LIEKU**

Lisonorm a pridružené názvy (pozri Príloha I.) 10 mg/5 mg tablety
lizinopril/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu) a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipíniumbesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

Exp:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.:

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Lisonorm 10 mg/5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Lisonorm a pridružené názvy (pozri Príloha I.) 10 mg/5 mg tablety
lizinopril/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

[Exp:]

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

[Č. šarže:]

5. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Lisonorm a pridružené názvy (pozri Príloha I.) 10 mg/5 mg tablety

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

lizinopril/amlodipín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Lisonorm a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Lisonorm
3. Ako užívať Lisonorm
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lisonorm
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE LISONORM A NA ČO SA POUŽÍVA

Lisonorm je kombinovaný liek amlodipínu, ktorý patrí do skupiny liekov zvaných blokátory vápnikového kanála, a lizinoprilu, ktorý patrí do skupiny liekov zvaných inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE). Lisonorm sa používa na liečbu hypertenzie (vysoký krvný tlak). Váš príliš vysoký krvný tlak nemusí byť sprevádzaný žiadnymi príznakmi, avšak môže zvýšiť riziko istých komplikácií (ako mozgová príhoda alebo srdcový záchvat), ak neužívate Váš liek na zníženie krvného tlaku pravidelne.

2. SKÔR AKO UŽIJETE LISONORM

Neužívajte Lisonorm

Tento liek nesmiete užívať:

- keď ste alergický (precitlivý) na liečivá alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Lisonormu
- keď ste alergický na iné ACE inhibítory (ako enalapril, kaptopril a ramipril) alebo iné blokátory vápnikového kanála (ako nifedipín, felodipín alebo nimodipín)
- keď sa u Vás vyskytol stav známy ako angioneurotický edém (príznaky ako svrbenie, žihľavka, ťažké dýchanie (sipot) a opuch rúk, hrdla, úst alebo očných viečok), ktorý súvisel alebo nesúvisel s liečbou ACE inhibítorom
- keď máte veľmi nízky krvný tlak (ťažká hypotenzia)
- keď máte zúženie aorty (aortálnu stenózu), srdcovej chlopne (mitrálnu stenózu) alebo zhrubnutie srdcového svalu (hypertrofickú kardiomyopatiu) alebo kardiogénny šok (nedostatočné zásobovanie tkanív krvou)
- keď máte nestabilnú angínu (okrem Prinzmetalovej angíny)
- keď ste mali v priebehu posledných 28 dní srdcový záchvat (infarkt myokardu)
- keď ste alebo si myslíte, že môžete byť tehotná
- keď dojčíte

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Lisonormu

Pred užitím tohto lieku povedzte svojmu lekárovi a poradte sa s ním, ak:

- máte srdcové problémy
- máte problémy s obličkami

- máte problémy s pečeňou
- ste dialyzovaný
- máte podstúpiť liečbu zvanú LDL aferéza na odstránenie cholesterolu
- ste starší ako 65 rokov
- ste na diéte so zníženým obsahom soli a používate soľné náhrady draslíka alebo doplnky
- máte hnačku alebo vraciate
- užívate desenzibilizačnú liečbu na zníženie alergie na včelie alebo osie bodnutie
- užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká šetriace draslík (ako spironolaktón, amilorid, triamterén, ktoré sa používajú na zníženie zadržiavania tekutín) sa môžu spolu s Lisonormom užívať iba pod prísny lekárskym dohľadom.

Zvláštna pozornosť sa vyžaduje, keď sa Lisonorm užíva spolu s nasledovnými liekmi:

- diuretiká (používané na zníženie zadržiavania tekutín).
- iné lieky používané na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva).
- nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) ako kyselina acetylsalicylová (používané na liečbu zápalu kĺbov, bolesti svalov, bolesti hlavy, zápalov, horúčky).
- lítium, antipsychotiká, používané na liečbu duševných porúch.
- inzulín a perorálne (ústami užívané) antidiabetiká.
- stimulátory autonómneho nervového systému (sympatomimetiká) ako efedrín, fenylefrín, xylometazolín a salbutamol, používané na liečbu upchatého nosa, kašľa a astmy.
- imunosupresíva, používané na prevenciu odvrhnutia transplantátu.
- alopurinol, používaný na liečbu dny.
- narkotiká, morfín a príbuzné látky, používané na liečbu veľkej bolesti.
- protirakovinové lieky.
- antacidá, používané na liečbu kyslosti žalúdka.
- anestetiká, používané v chirurgii alebo pri niektorých zubných zákrokoch. Povedzte svojmu lekárovi alebo zubnému lekárovi predtým, ako Vám podajú miestne znecitlivenie alebo celkovú narkózu, ktoré môžu zapríčiniť krátkodobý pokles krvného tlaku, že užívate Lisonorm.
- antikonvulzíva (ako karbamazepín, fenobarbital a fenytoín) používané na liečbu epilepsie.
- lieky na liečbu bakteriálnych (rifampicín), HIV (ritonavir) alebo hubových infekcií (ketokonazol).
- rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

Užívanie Lisonormu s jedlom a nápojmi

Lisonorm sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, avšak alkohol treba počas liečby vylúčiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Lisonorm **sa nesmie** užívať počas tehotenstva a dojčenia.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Lisonorm môže ovplyvniť Vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ LISONORM

Vždy užívajte Lisonorm presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte dojem, že účinok Lisonormu je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užijete viac Lisonormu, ako máte

Spojte sa ihneď so svojím lekárom alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici. Predávkovanie bude mať pravdepodobne za následok veľmi nízky krvný tlak, ktorý treba veľmi pozorne sledovať, a keď sa objavia charakteristické príznaky ako závrat a bolesti hlavy, je potrebné, aby ste si ľahli na chrbát hore tvárou. Ďalšie opatrenia prijme Váš lekár.

Ak zabudnete užít Lisonorm

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu, aby ste sa vyhli predávkovaniu. Ďalšiu dávku užite v zvyčajnom čase.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Lisonorm môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Častosť výskytu je definovaná nasledovne:

- veľmi časté: postihujú viac ako jedného pacienta z 10
- časté: postihujú 1 až 10 pacientov zo 100
- menej časté: postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 pacienta z 10 000
- neznáme: častosť výskytu sa nedá určiť z dostupných údajov.

V klinických skúšaníach s Lisonormom boli častými vedľajšími účinkami: bolesť hlavy, kašeľ, závrat, palpitácie (rýchlejší alebo nepravidelný tlkot srdca) a svrbenie.

Počas užívania Lisonormu sa môžu rozvinúť reakcie precitlivenosti. Musíte ukončiť užívanie Lisonormu a ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledovných príznakov *angioedému*:

- ťažkosti s dýchaním s opuchom alebo bez opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla.
- opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltnutí.
- závažné svrbenie kože (s tvorbou vyvýšení).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené pri samotnom amlodipíne alebo lizinopriľe (dve liečivá) a môžu sa tiež vyskytnúť pri Lisonorme, sú nasledovné:

Amlodipín***Časté vedľajšie účinky***

Bolesť hlavy, opuch (napríklad opuch členka), pocit únavy, ospalosť, nevoľnosť, závrat, bolesť brucha, palpitácie (rýchlejší alebo nepravidelný tlkot srdca), pocit na vracanie a začervenanie.

Povedzte svojmu lekárovi, ak Vám tieto účinky spôsobujú akékoľvek problémy alebo ak pretrvávajú viac ako týždeň.

Menej časté vedľajšie účinky

Kožná vyrážka, svrbenie kože, trávacie ťažkosti, dýchavičnosť, kŕče vo svaloch, zmenené správanie čriev, bolesti svalov alebo kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v hrudníku, zmeny nálady, tras, poruchy videnia, zvonenie v ušiach, nízky krvný tlak, ťažkosti s dýchaním, odchýlka chuti, nádcha, zvýšená potreba močenia, sucho v ústach, smäd, strata pocitu bolesti, zvýšené potenie, mdloby, slabosť, rast prsníkov u mužov, impotencia (neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu), zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Alergické reakcie, abnormálne pečenné funkčné testy, zápal pečene (hepatitída), zožltnutie kože (žltacka), zvýšenie cukru v krvi, srdcový záchvat (infarkt myokardu), nepravidelný pulz (arytmia), kašeľ, ťažké kožné reakcie, opuch alebo bolestivosť dásien, červené škvrny na koži.

Lizinopril

Časté vedľajšie účinky

Bolesť hlavy, závrat alebo točenie hlavy zvlášť pri rýchlom postavení sa, hnačka, kašeľ, vracanie, zníženie objemu moču.

Menej časté vedľajšie účinky

Zmeny nálady, angioedém (reakcia precitlivenosti s náhlym opuchom pier, tváre a krku a príležitostne nôh a rúk; u černošských pacientov je vyšší výskyt angioedému než u nečernošských), zmena farby (bledomodrá prechádzajúca do červene) a/alebo znížená citlivosť alebo pálenie v prstoch rúk alebo nôh (Raynaudov fenomén), zmeny v chuti, únava, ospalosť alebo ťažkosti pri zaspávaní, čudné sny, rýchly tlkot srdca, nádcha, nevoľnosť, bolesti žalúdka alebo zažívacie ťažkosti, kožná vyrážka, svrbenie, impotencia (neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu), únava, svalová slabosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Zmätenosť, akútne obličkové problémy, sucho v ústach, vypadávanie vlasov, psoriáza, zväčšenie prsníkov u mužov. Porucha krvného obrazu: zníženie počtu červených krviniek alebo krvných doštičiek (trombocytopenia) alebo bielych krviniek (neutropénia, leukopénia, agranulocytóza). To môže viesť k predĺženému krvácaniu, únave, slabosti, ochoreniu lymfatických uzlín, autoimúnnemu ochoreniu (v ktorom telo bojuje proti sebe samému). Infekcie sú pravdepodobnejšie.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Pokles cukru v krvi (hypoglykémia), bolesti dutín, ťažké dýchanie (sipot), zápal pľúc, zožltnutie kože a/alebo očí (žltáčka), zápal pečene alebo pankreasu, ťažké kožné ochorenia (príznaky ktorých zahŕňajú sčervenanie, tvorbu pľuzgierov a odlupovanie kože), potenie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte, prosím, svojho lekára alebo lekárnik.

5. AKO UCHOVÁVAŤ LISONORM

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte tablety Lisonorm po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke za "Exp.:". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik, ako likvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Lisonorm obsahuje

- Liečivá sú lizinopril a amlodipín. Každá tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu) a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipímbesilátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, karboxymetylškrob, sodná soľ (typ A) a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Lisonorm a obsah balenia

Tablety sú biele alebo takmer biele, okrúhle, ploché so skosenými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrytým „A+L“ na strane druhej. Priemer: približne 8 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Balenia obsahujú 30 tabliet v bielych, nepriehľadných PVC/PE/PVDC-hliníkových blistroch.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

[Má byť vyplnené národne]