

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Bulgarien	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern		Dironorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Tjeckien		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern	Lisonorm* ¹	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Estland		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Ungern	Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern.		Lisonorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Lettland		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Litauen		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Polen		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning
Rumänien		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest,	Lisonorm 10mg/5mg	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning

¹ Avvaktan på namngodkännande

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
		Gyömrői út 19-21. Ungern.				
Slovakien		Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Ungern.	Dironorm	10 mg/5 mg	tabletter	oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LISONORM MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Lisonorm är en ny fast doskombination som innehåller 10 mg lisinopril (en ACE-hämmare) och 5 mg amlodipin (en kalciumantagonist) och är indicerad för patienter vars blodtryck är under adekvat kontroll med lisinopril och amlodipin givna samtidigt vid samma dosnivå. Sökanden, Gideon Richter, ansökte om ett godkännande för försäljning i flera medlemsstater (CZ, EE, LT, LV, PL, RO och SK) genom förfarandet för ömsesidigt erkännande, varvid Ungern fungerade som referensmedlemsstat. Ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 29 inleddes till följd av farhågor som uttryckts av CZ och LV angående den potentiella allvarliga risken för folkhälsan med avseende på otillräckliga bevis för bioekvivalens till följd av att sökanden i den ursprungligen inlämnade bioekvivalensstudien ej använde originalläkemedlen (Aulin Gel) som referensbehandlingar utan monokomponentgenerika.

I enlighet med regelkraven (CHMP/EWP/191583/2005) ska ett formellt bevis för bioekvivalens, evidens på omfattande terapeutisk erfarenhet och ett tillräckligt fastställt nytta/risk-förhållande visas för nya läkemedel av typen fast doskombination för vilka hävdas en substitutionsindikation. För Lisonorm (den nya kombinationen av lisinopril 10 mg/amlodipin 5 mg) hade ett positivt nytta/risk-förhållande ej fastställts med tanke på att den inlämnade initiala bioekvivalensstudien ej hade utförts med adekvat kontroll, samt med tanke på att de preliminära resultaten från en ny bioekvivalensstudie (nr 67289) inte medgav någon fullständig utvärdering av nytta/risk-förhållandet.

Därför medgav sökanden de begränsningar som förelåg till följd av valet av läkemedel i den initiala pivotala BE-studien och genomförde en studie (protokoll nr 67289) för att undersöka bioekvivalensen för LISONORM FORTE (fast kombination av amlodipin 10 mg och lisinopril 20 mg), samadministrering av NORVASC 10 mg (som innehåller amlodipin 10 mg) och PRINIVIL 20 mg (som innehåller lisinopril 20 mg) samt LISONORM (fast kombination av amlodipin 5 mg och lisinopril 10 mg), givet till fastande patienter.

De farmakokinetiska parametrarna beräknades för amlodipin och lisinopril med hjälp av programvaran Bioequiv 3.5, varvid man använde en modelloberoende strategi. Sökanden tillhandahöll dessa farmakokinetiska resultat för amlodipin och lisinopril tillsammans med lin-log-kurvor över medelkoncentrationen i plasma som funktion av tiden. Geometriska medelvärden för kvoterna, 90 % konfidensintervall, och motsvarande intraindividuell CV-värden för C_{max} , AUC_{0-t} och $AUC_{0-\infty}$ för amlodipin och lisinopril presenterades också.

Totalt sett ansåg CHMP att sökanden hade svarat adekvat genom att tillhandahålla resultaten från ytterligare en studie, BES nr 67289, och hade visat formellt bevis på bioekvivalens. Den övergripande studiedesignen var tillräckligt på förhand specificerad i protokollet och bedömdes som godtagbar. Patienterna valdes ut genom lämpliga inklusionskriterier och regimen var standardiserad, så att den uteslöt faktorer som påverkade farmakokinetiska interaktioner. Provtagningsintervallet och wash-out-perioden bedömdes som tillräckligt långa och den statistiska utvärderingen var också adekvat. LC-MS/MS-metoderna validerades för analys av båda föreningarna, och stabiliteten hos proverna dokumenterades för den period som proverna förvarades.

Baserat på tillhandahållna data kunde man dra slutsatsen att det förelåg bioekvivalens för både amlodipin 10 mg och lisinopril 20 mg efter administrering av enstaka perorala doser av LISONORM FORTE, samadministrering av NORVASC 10 mg och PRINIVIL 20 mg eller administrering av LISONORM (fast kombination av amlodipin 5 mg och lisinopril 10 mg). De beräknade 90-procentiga konfidensintervallen för $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$ och C_{max} låg inom intervallet 0,8–1,25 för båda komponenterna (lisinopril och amlodipin).

Vad gäller säkerhet förelåg det 3 drop-out-patienter. Totalt 96 biverkningar efter dosering rapporterades av 35 av de 48 patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet. Som förväntat för denna typ av läkemedel utgjorde huvudvärk den vanligaste rapporterade biverkningen. Dessutom förelåg en hög incidens av QT-förlängning, som iaktogs hos 16,7 % av patienterna (n=8). Förekomsten av QT-förlängning var likartad för alla tre behandlingsalternativen, och det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan QTc-värdena före och efter dosering. Sammanfattningsvis fanns det inga skillnader mellan de tre undersökta behandlingarna vad gäller biverkningar i samband med administrering av amlodipin och lisinopril, och studieresultaten gav ej upphov till några ytterligare frågor rörande säkerheten.

SKÄL

CHMP förordar beviljande av godkännande(n) för försäljning avseende Lisonorm med synonymer (se bilaga I) för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III, av följande skäl:

- Sökanden har inlämnat en bioekvivalensstudie, nr 67289, som visar att det testade läkemedlet ger farmakokinetiska profiler för amlodipin och lisinopril i den fasta doskombinationen som är jämförbara med dem för referensläkemedlen (monokomponenterna).
- Bioekvivalens med monokomponentläkemedlen har visats på ett tillfredsställande sätt.
- Säkerhetsprofilen för det testade läkemedlet uppvisar inga skillnader vad gäller biverkningar i samband med administrering av amlodipin och lisinopril jämfört med någondera referensbehandlingen.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisonorm och associerade namn (se bilaga I) 10/5 mg tabletter
[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg lisinopril (som dihydrat) och 5 mg amlodipin (som besilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit eller benvit, rund, platt tablett med fasad kant med brytskåra på ena sidan och präglad med ”A+L” på den motsatta sidan. Diameter: cirka 8 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Lisonorm är indicerat som ersättning för lisinopril och amlodipin i motsvarande dos till patienter vars blodtryck är under adekvat kontroll vid denna behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos är en tablett om dagen. Högsta dagliga dos är en tablett. Eftersom mat inte påverkar absorptionen kan Lisonorm tas utan hänsyn till måltider.

Patienter med nedsatt njurfunktion.

För att fastställa optimal startdos respektive underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion bör patienterna titreras individuellt med de enskilda komponenterna lisinopril och amlodipin. Lisonorm är endast indicerat för patienter hos vilka den optimala underhållsdosen av lisinopril och amlodipin titrerats till 10 mg respektive 5 mg. Njurfunktion, serumkalium- och serumnatriumnivåer bör kontrolleras under behandlingen med Lisonorm. Om njurfunktionen försämras skall användningen av Lisonorm avbrytas och ersättas med behandling med adekvat anpassade doser av de enskilda komponenterna.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Elimineringstiden för amlodipin kan vara längre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga exakta dosrekommendationer har fastställts för sådana fall och detta läkemedel bör därför administreras med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Barn och ungdomar

Lisonorm rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektivitetsdata.

Äldre (> 65 år)

Kliniska studier visade inte på någon åldersrelaterad skillnad vad gäller amlodipins och lisinoprils effekt eller säkerhetsprofil. För att fastställa optimal underhållsdos för äldre patienter bör dessa titreras

individuellt med den fria kombinationen av lisinopril och amlodipin. Lisonorm är endast indicerat för patienter hos vilka den optimala underhållsdosen av lisinopril och amlodipin titrerats till 10 mg respektive 5 mg (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lisinopril eller mot någon annan ACE-hämmare.
- Överkänslighet mot amlodipin eller mot något annat dihydropyridinderivat.
- Överkänslighet mot något hjälpämne.
- Svår hypotoni.
- Anamnes för angioödem relaterad till tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.4).
- Hemodynamiskt signifikant obstruktion i vänster ventrikelutflöde (aortastenosis, hypertrofisk kardiomyopati), mitralisklaffstenos eller kardiogen chock.
- Hjärtsvikt efter akut myokardinfarkt (under de 28 första dagarna).
- Instabil angina pectoris (exklusive Prinzmetals angina).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Symtomatisk hypotoni

Avsevärt minskat blodtryck och därmed symtomatisk hypotoni kan inträffa hos patienter med vätske- och/eller natriumbrist till följd av behandling med diuretika, vätskeförlust av annan orsak, som t.ex. kraftig diafores, långvariga kräkningar och/eller långvarig diarré (se avsnitt 4.2). Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i ryggläge och om erforderligt ges intravenös vätskeersättning (intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning). Korrigering av natrium- och/eller vätskebrist är att föredra innan behandling med Lisonorm påbörjas. Den antihypertensiva effektens styrka bör noggrant följas upp efter administrering av den initiala dosen.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Lisonorm skall, i likhet med andra vasodilaterare, administreras med försiktighet till patienter med obstruktion i vänster ventrikelutflöde och mitralisklaffstenos.

Nedsatt njurfunktion

Vissa hypertensiva patienter utan tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, särskilt när ACE-hämmare har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa ökning av har vanligtvis varit reversibla då behandlingen avbrutits. Detta är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens. För att fastställa den optimala underhållsdosen för patienter med nedsatt njurfunktion bör patienterna titreras individuellt med de enskilda komponenterna lisinopril och amlodipin och deras njurfunktion noggrant kontrolleras. Lisonorm är endast indicerat för patienter hos vilka den optimala underhållsdosen av lisinopril och amlodipin titrerats till 10 mg respektive 5 mg. Om njurfunktionen försämras skall Lisonorm sättas ut och ersättas med behandling med adekvat anpassade doser av de enskilda komponenterna. Dosreduktion och/eller -avbrott i behandlingen med diuretika kan även bli nödvändigt.

Angioödem

Angioödem i ansiktet, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive lisinopril. I sådana fall skall behandling med Lisonorm omedelbart avbrytas och patienten hållas under noggrann medicinsk övervakning till dess att symtomen helt försvunnit.

Svullnad som är begränsad till ansikte, läppar och extremiteter försvinner vanligtvis spontant; antihistaminer kan dock vara användbara för att lindra symtomen.

Angioödem som åtföljs av laryngealt ödem kan vara fatalt. Om ödemsfullnaden innefattar tunga, glottis eller larynx eller om det är sannolikt att den kommer att orsaka luftvägsobstruktion skall akutbehandling sättas in utan dröjsmål. Lämpliga åtgärder innefattar subkutan administrering av 0,3-0,5 mg adrenalin (epinefrin) eller långsam intravenös administrering av 0,1 mg adrenalin följt av glukokortikoider och antihistaminer, med samtidig uppföljning av vitala funktioner.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke-svarta.

Rapportering om intestinalt angioödem hos patienter som behandlats med ACE-hämmare har varit sällsynt. Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående och kräkningar); i vissa fall föregicks det intestinala angioödemet inte av angioödem i ansiktet och C-1 esterasnivåerna var normala. Det intestinala angioödemet diagnostiserades genom procedurer som innefattade datortomografi, ultraljudsundersökning eller kirurgi, och symtomen upphörde efter det att behandlingen med ACE-hämmare avbrutits. Intestinalt angioödem bör inkluderas i differentialdiagnosen för patienter som får ACE-hämmare och uppvisar magsmärtor.

Anafylaktoida reaktioner hos hemodialyspatienter

Anafylaktisk chock har rapporterats hos patienter som får dialys genom ett membran av polyakrylonitril (t.ex. AN 69) och som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare; denna kombination måste därför undvikas. För dessa patienter rekommenderas användning av en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensivt medel.

Anafylaktoida reaktioner under LDL-afäres

Patienter som får ACE-hämmare under LDL-afäres med dextransulfat har i sällsynta fall fått livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt avbryta behandlingen med ACE-hämmare före varje afäres.

Desensibilisering med bi- eller getinggift

Det har hänt att patienter som får ACE-hämmare under desensibilisering med gift från *Hymenoptera* (t.ex. geting eller bi) har fått anafylaktoida reaktioner. Dessa livshotande reaktioner kan undvikas genom att behandlingen med ACE-hämmare tillfälligt avbryts.

Hepatotoxicitet

ACE-hämmare har i mycket sällsynta fall förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot eller hepatit och vidareutvecklas till fulminant levernekros och (ibland) dödsfall. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får Lisonorm-tabletter och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall upphöra att ta Lisonorm och följas upp medicinskt.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Halveringstiden för amlodipin är längre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom inga dosrekommendationer har fastslagits bör detta läkemedel därför administreras med försiktighet och behandlingens förväntade fördelar bör i varje enskilt fall vägas mot dess potentiella risker.

Hematologisk toxicitet

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats i mycket sällsynta fall hos patienter som får ACE-hämmare (se avsnitt 4.8). Hos patienter med normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer är neutropeni sällsynt. Neutropeni och agranulocytos är reversibla efter upphörande med ACE-hämmare. Lisonorm bör användas med stor försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom och hos patienter som får immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid och patienter som har en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns en tidigare njurfunktionsnedsättning. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om Lisonorm används hos sådana patienter rekommenderas periodisk kontroll av antalet vita blodkroppar; patienterna bör även instrueras att rapportera alla eventuella tecken på infektion.

Hosta

Hosta är vanligt förekommande i rapporter om användning av ACE-hämmare. Denna hosta är vanligtvis icke-produktiv, ihållande och försvinner vid behandlingsavbrott. Hosta inducerad av ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiskt ingrepp eller vid anestesi med medel som framkallar hypotoni kan lisinopril blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism kan den korrigeras genom volymexpansion.

Äldre

Dosjusteringar för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) tillämpas när hög ålder associeras med njurfunktionsnedsättning.

Hyperkalemi

Förhöjt serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare. Patienter med risk för att utveckla hyperkalemi innefattar dem med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, akut hjärtdekompenisering, dehydrering, metabolisk acidosis eller de som samtidigt använder kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, och patienter som tar andra läkemedel som associeras med förhöjt serumkalium (t.ex. heparin). Om samtidig användning av ovan nämnda medel anses lämpligt rekommenderas en regelbunden kontroll av serumkalium (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner relaterade till lisinopril

Substanter som påverkar kaliumnivåerna: Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, amilorid och triamteren), kaliumsupplement och saltersättningsmedel som innehåller kalium, och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna (t.ex. heparin), kan, i kombination med ACE-hämmare, leda till hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion och andra befintliga medicinska tillstånd (se avsnitt 4.4). Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna skall förskrivas i kombination med lisinopril rekommenderas att serumkaliumnivåerna kontrolleras. Samtidig administrering bör därför noggrant övervägas och endast äga rum med **ökad försiktighet och regelbunden kontroll** av både serumkaliumnivåer och njurfunktion.

Diuretika: När ett diuretikum läggs till behandlingen för en patient som får Lisonorm är den antihypertensiva effekten vanligtvis additiv (se avsnitt 4.4). Lisinopril minskar den kaliuretiska effekten av diuretika.

Andra antihypertensiva medel: Samtidig användning av dessa medel kan öka Lisonorms hypotensiva effekter. Samtidig användning med glycerylnitrat och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika/narkotika: Samtidig användning med ACE-hämmare kan resultera i ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten.

Allopurinol, prokainamid, cytostatika och immunosuppressiva medel (systemiska kortikosteroider) kan leda till en ökad risk för leukopeni när de administreras samtidigt med ACE-hämmare.

Antacida minskar biotillgängligheten av samtidig användning av ACE-hämmare.

Sympatomimetika kan minska de antihypertensiva effekterna av ACE-hämmare; patienter bör noggrant följas upp för att säkerställa att önskad effekt erhålls.

Antidiabetika: Epidemiologiska studier har indikerat att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetiska läkemedel (insuliner, orala hypoglykemiska medel) kan ge ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta fenomen syntes vanligare under de första veckorna av en kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID): Kronisk administrering av NSAID:er, inklusive högdoserad acetylsalicylsyra $\geq 3\text{g/dag}$, kan minska den antihypertensiva effekten av en ACE-hämmare.

NSAID:er och ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i försämrad njurfunktion. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan inträffa i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, som t.ex. äldre patienter och dehydrerade patienter.

Litium: Elimineringen av litium kan minska vid samtidig användning av ACE-hämmare och serumlitiumnivåerna bör därför kontrolleras.

Interaktioner relaterade till amlodipin

CYP3A4-hämmare: En studie av äldre patienter har visat att diltiazem hämmar metabolismen av amlodipin, sannolikt via CYP3A4; (plasmakoncentrationen ökar med cirka 50 % och effekten av amlodipin ökar). Sannolikheten att mer potenta CYP3A4-hämmare (d.v.s. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan öka amlodipins plasmakoncentration mer än diltiazem kan inte uteslutas. Försiktighet krävs vid samtidig användning.

CYP3A4 inducerare: Samtidig administrering med kramplösande medel (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon), rifampicin eller naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan leda till minskade plasmakoncentrationer av amlodipin. Klinisk uppföljning är indicerat med eventuell dosjustering av amlodipin under behandlingen med induceraren samt efter dess utsättande. Försiktighet krävs vid samtidig användning.

Andra läkemedel: I monoterapi har amlodipin administrerats på säkert sätt med tiaziddiuretika, betablockerare, ACE-hämmare, långtidsverkande nitrater, sublingual nitroglycerin, digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxidgel, magnesiumhydroxid, simetikon), cimetidin, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, antibiotika och orala hypoglykemiska läkemedel.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester. ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga. En något ökad risk kan inte uteslutas. Det är känt att behandling med ACE-hämmare under den andra och den tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi).

Även om vissa sammansättningar med dihydropyridin har funnits vara teratogena hos djur, ger data för rått och kanin för amlodipin inga bevis för en teratogen effekt (se avsnitt 5.3). Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet av användning av amlodipin under graviditet. Amlodipin kontraindiceras därför under graviditet.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Lisonorm hos gravida kvinnor från adekvat kontrollerade kliniska studier. Lisonorm kontraindiceras därför under graviditet (se avsnitt 4.3).

Vid konstaterad graviditet bör behandling med Lisonorm avbrytas direkt. Patienter som planerar graviditet bör erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Amning

Lisonorm rekommenderas inte för ammande mödrar då lisinopril kan utsöndras i modersmjölken (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om amlodipin utsöndras i modersmjölken.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lisonorm kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (särskilt under behandlingens initiala skede).

4.8 Biverkningar

Under en kontrollerad klinisk studie (n=195) var förekomsten av biverkningar inte större hos de försökspersoner som fick båda de aktiva substanserna samtidigt än hos försökspersoner med monoterapi. Biverkningarna var förenliga med de biverkningar som tidigare rapporterats med amlodipin och/eller lisinopril. Biverkningarna var vanligtvis milda och övergående och krävde endast i sällsynta fall att behandlingen med Lisonorm avbröts. De vanligaste biverkningarna med kombinationen var huvudvärk (8 %), hosta (5 %) och yrsel (3 %).

I kontrollerade kliniska prövningar rapporterades följande biverkningar hos ≥ 1 % av patienterna både när amlodipin och lisinopril administrerades tillsammans och när amlodipin och lisinopril administrerades som monoterapier (se nedanstående tabell):

Organsystem-klass	Biverkning	Lisonorm (n=64)	Amlodipin (n=64)	Lisinopril (n=68)
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	3 %	1,5 %	4,4 %
	Huvudvärk	8 %	6 %	8,8 %
Hjärtat	Hjärtklappning	1,5 %	4,6 %	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	5 %	3 %	
Magtarmkanalen	Illamående		1,5 %	
Hud och subkutan vävnad	Klåda	1,5 %		

Frekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats under behandling med lisinopril och amlodipin var för sig:

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Benmärgsdepression, agranulocytos, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi, lymfadenopati	Trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Autoimmuna sjukdomar	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypoglykemi	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Humörsvängningar,	Insomnia,

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
	Sällsynta	sömnstörningar Psykiska störningar	humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk	Somnolens, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Svindel, parestesi, smakstörningar	Synkope, tremor, smakförvrängning, hypoastesi, parestesi
	Sällsynta		Perifer neuropati
Ögon	Mindre vanliga		Synrubbningar
Öron och balansorgan	Mindre vanliga		Tinnitus
Hjärtat	Vanliga		Hjärtklappning
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt (se avsnitt 4.4), takykardi, hjärtklappning	
	Mycket sällsynta		Myokardinfarkt, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, arrytmi
Blodkärl	Vanliga	Ortostatisk hypotension	Rodnad
	Mindre vanliga	Stroke (se avsnitt 4.4), Raynauds fenomen	Hypotoni
	Mycket sällsynta		Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta	
	Mindre vanliga	Rinit	Dyspné, rinit
	Mycket sällsynta	Bronkospasm, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni, sinuit	Hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar	Magsmärtor, illamående
	Mindre vanliga	Magsmärtor, illamående, dyspepsi	Kräkningar, dyspepsi, förändrade avföringsvanor, muntorrhet
	Sällsynta	Muntorrhet	
	Mycket sällsynta	Pankreatit, intestinalt angioödem	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit, kolestatisk gulsot (se avsnitt 4.4)	Hepatit, gulsot, kolestas
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Överkänslighet/angioödem i	Alopeci, utslag, purpura,

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
	Sällsynta	ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4), utslag, klåda	missfärgning av hud, diafores, klåda
	Mycket sällsynta	Psoriasis, urtikaria, alopeci Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme Pemfigus, diafores Ett syndrom som kan innefatta ett eller flera av följande symtom har rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positiv ANA, förhöjt ESR-värde, eosinofili och leukocytos, utslag, ljuskänslighet eller andra dermatologiska manifestationer	Erytema multiforme, angioödem, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga		Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggont
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njurdysfunktion	
	Mindre vanliga		Urineringsstörningar, nykturi, ökad urineringsfrekvens
	Sällsynta	Akut njursvikt, uremi	
	Mycket sällsynta	Oliguri/anuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens	Impotens, gynekomasti
	Sällsynta	Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga		Ödem, trötthet
	Mindre vanliga	Trötthet, asteni	Bröstsmärta, värk, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mindre vanliga	Ökad blodurea, förhöjt serumkreatinin, hyperkalemi, förhöjda leverenzymmer	Viktökning, viktninskning
	Sällsynta	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit	

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
	Mycket sällsynta	Förhöjt serumbilirubin, hyponatremi	Förhöjda leverenzymmer

4.9 Överdoser

Överdoser kan resultera i kraftig vasodilatation med markant hypotoni, cirkulationschock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilation, takykardi, hjärklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Symtomatisk behandling (placering av patienten i ryggläge och övervakning av hjärtfunktion, blodtryck och vätske- och elektrolytbalans, samt om så erfordras understödjande med medicinska åtgärder) rekommenderas. Vid svår hypotoni bör de lägre extremiteterna höjas; och om intravenös administrering av vätska inte ger tillräcklig respons kan det vara nödvändigt att komplettera de understödjande åtgärderna med administrering av vasopressorer, såvida detta inte är kontraindicerat. Om behandling med angiotensin II-infusion finns tillgänglig kan även sådan beaktas. Administrering av intravenöst kalciumglukonat kan vara fördelaktigt för att motverka effekten av kalciumkanalblockering.

Eftersom amlodipin absorberas långsamt kan magsköljning i vissa fall vara användbart.

Lisinopril kan avlägsnas från den systemiska cirkulationen med hemodialys. Amlodipin är emellertid i stor utsträckning proteinbundet, varför dialys troligen ej är effektivt (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och kalciumantagonist, ATC-kod: C09BB03

Lisonorm är en fast doskombination av de aktiva substanserna lisinopril och amlodipin.

Lisinopril

Lisinopril hämmar angiotensin converting enzyme (ACE), som resulterar i sänkta plasmanivåer av angiotensin II och aldosteron och höjda nivåer av det kärlutvidgande bradykininet. Det minskar den perifera vaskulära resistensen och det systemiska blodtrycket. Dessa förändringar kan åtföljas av ökad hjärtminutvolym vid oförändrad hjärtfrekvens, liksom även ökat renalt blodflöde. Hos hyperglykemiska patienter bidrar lisinopril till att återställa en nedsatt endotelial funktion.

Lisinoprils antihypertensiva effekt inträder vanligtvis 1 timme efter administrering med maximal effekt efter 6 timmar. Verknings tiden, som även är dosberoende, är cirka 24 timmar. Lisinoprils antihypertensiva effekt upprätthålls även långsiktigt. Abrupt avbrytande av lisinoprilbehandlingen är inte förknippat med någon betydande rebound-effekt (blodtryckshöjning).

Även om dess primära effekt medieras av renin-angiotensin-aldosteron-systemet är lisinopril effektiv även hos hypertensiva patienter med låg plasmareninaktivitet. Utöver sin direkt blodtryckssänkande effekt dämpar lisinopril även albuminuri genom modifiering av de hemodynamiska tillstånden och vävnadsstrukturen i njurens glomeruli. Inga förändringar i blodglukosnivån och ingen förhöjd förekomst av hypoglykemi kunde säkerställas i kontrollerade kliniska prövningar med diabetespatienter.

Amlodipin

Amlodipin är en kalciumantagonist av dihydropyridintyp. Det hämmar kalciuminflödet till de myokardiala och vaskulära glatta muskelcellerna genom hämning av cellmembranens långsamma kalciumjonkanaler. Amlodipin minskar tonus i arteriolernas glatta muskulatur och därmed den perifera vaskulära resistensen som sänker det systemiska blodtrycket. Amlodipin utövar en antianginös effekt genom dilatation av de perifera arteriöerna och genom att minska hjärtats afterload utan att det leder

till reflex takyardi, och därmed minskar hjärtmuskelnns behov av energiförbrukning och syre. Amlodipin kan dilatera koronarkärl (artärer och arterioler); det förbättrar myokardiets syretillförsel i både intakta och ischemiska områden.

En daglig dos av amlodipin sänker blodtrycket hela dygnet hos hypertensiva patienter, i både liggande och stående ställning. På grund av dess långsamt insättande effekt inträffar inte akut hypotoni.

Kalciumkanalblockerande aktivitet, t.ex., framkallar direkt arteriell dilatation åtföljd av natrium- och vattenretention. Kompensatorisk aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) bör förväntas och därför kan motverkande mekanismer som aktiveras av ACE-hämmare bidra till återställandet av de fysiologiska responserna till ökat saltintag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lisinopril

Maximal plasmakoncentration inträffar cirka 6 timmar efter oral administrering; dess biotillgänglighet är 29 %. Lisinopril binder inte till några andra plasmaproteiner än ACE; det metaboliseras inte i kroppen och utsöndras oförändrat i urinen. Lisinopriels effektiva halveringstid är 12,6 timmar. Den huvudsakliga elimineringen av den icke proteinbundna fraktionen åtföljs av eliminering av det ACE-bundna lisinopril i en långsammare takt, vilket kan resultera i en förlängd antihypertensiv verkan.

Elimineringen av lisinopril tar längre tid hos patienter med nedsatt njurfunktion, varför dosreduktion kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Lisinopril kan avlägsnas från plasma genom dialys.

Amlodipin

Amlodipin absorberas långsamt och nästan fullständigt från magtarmkanalen efter oral administrering. Dess absorption påverkas inte av matintag. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) inträffar 6 till 10 timmar efter dosering. Amlodipins biotillgänglighet är 64 till 80 %; dess distributionsvolym är cirka 20 l/kg. I den systemiska cirkulationen är 95 till 98 % av amlodipinet bundet till plasmaproteiner. Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning i levern till inaktiva metaboliter; 10 % av den oförändrade substansen och 60 % av metaboliterna utsöndras i urinen. Elimineringen från plasma är bifasisk med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Steady-state-nivåerna i plasma nås efter 7 till 8 dagars fortlöpande daglig dosering. Amlodipin omvandlas till inaktiva metaboliter främst i levern; 10 % av den oförändrade substansen utsöndras i urinen. Amlodipin kan inte avlägsnas från plasma genom dialys.

Tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) för amlodipin är ungefär lika för äldre och yngre patienter. Hos äldre patienter tenderar clearance av amlodipin att vara lägre, vilket medför ökad AUC och ökad halveringstid. Samma doser av amlodipin i tolereras lika väl av äldre och yngre, varför normaldoserna rekommenderas till äldre patienter.

Halveringstiden för amlodipin är längre hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion står förändringarna i amlodipins plasmakoncentration inte i proportion till graden av njurfunktionsnedsättning.

Fast doskombination

Inga farmakokinetiska interaktioner har beskrivits mellan Lisonorms aktiva substanser. De farmakokinetiska parametrarna (AUC, C_{max} , t_{max} , halveringstid) skilde sig inte från dem som observerats efter administrering av de enskilda komponenterna separat.

Lisonorms gastrointestinala absorption påverkas inte av matintag.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lisinopril

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Fertiliteten påverkades inte hos råttor av hon- eller hankön i doser upp till 300 mg/kg (33 gånger maximalt rekommenderad daglig dos för människa vid användning av kroppsytan som jämförelse). Inga teratogena effekter av lisinopril sågs hos möss, råttor eller kaniner som fick doser som överskred maximalt rekommenderad daglig dos för människa 55, 33 respektive 0,15 gånger.

Amlodipin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Inga teratogena eller andra fetotoxiska effekter på embryo/foster observerades hos råttor eller kaniner som fick upp till 10 mg/kg amlodipin (8 respektive 23 gånger den maximalt rekommenderade dagliga dosen för människa om 10 mg baserat på mg/m²) under dräktigheten. Vid denna dosnivå förlängde amlodipin både dräktigheten och förlossningsarbetet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallincellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 tabletter i vita, ogenomskinliga PVC/PE/PVDC/aluminium-blisters.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

(Namn och adress)

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Vikbar kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lisonorm (se bilaga I) 10/5 mg tabletter
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
lisinopril/amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg lisinopril (som dihydrat) och 5 mg amlodipin (som besilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

(Namn och adress)

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Lisonorm 10/5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lisonorm (se bilaga I) 10/5 mg tabletter
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
lisinopril/amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

[Utg.dat.]

4. BATCHNUMMER

||

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Lisonorm och associerade namn (se bilaga I) 10 mg/5 mg tabletter
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
lisinopril/amlodipin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Lisonorm är och vad det används för
2. Innan du tar Lisonorm
3. Hur du tar Lisonorm
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lisonorm ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LISONORM ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Lisonorm-tabletten är en kombinationsprodukt av amlodipin, som tillhör en grupp läkemedel som kallas kalciumantagonister, och lisinopril, som tillhör en grupp läkemedel som kallas ACE-hämmare. Lisonorm används för att behandla hypertoni (högt blodtryck). Du kanske inte har några symtom på ditt höga blodtryck, men det kan öka risken för vissa komplikationer (som t.ex. stroke och hjärtattack) om du inte tar ditt blodtryckssänkande läkemedel regelbundet.

2. INNAN DU TAR LISONORM

Ta inte Lisonorm

Du får inte ta detta läkemedel:

- om du är allergisk (överkänslig) mot lisinopril eller amlodipin eller något av övriga innehållsämnen i Lisonorm
- om du är allergisk mot andra ACE-hämmare (som t.ex. enalapril, kaptopril och ramipril) eller andra kalciumantagonister (som t.ex. nifedipin, felodipin och nimodipin)
- om du har haft ett angioödem (symtom som klåda, nässelutslag, väsande andning, och svullnad av händer, svalg, mun eller ögonlock) oavsett om det var relaterat till behandling med ACE-hämmare eller inte
- om du har för lågt blodtryck (svår hypotoni)
- om du lider av aortaförträngning (aortastenos), hjärklaffförträngning (mitralisklaffstenos), förtjockad hjärtmuskel (hypertrofisk kardiomyopati) eller kardiogen chock (otillräcklig blodtillförsel till dina vävnader)
- om du har instabil angina (utom Prinzmetals angina)
- om du haft en hjärtattack (myokardinfarkt) inom de senaste 28 dagarna
- om du är gravid eller planerar att bli gravid
- om du ammar

Var särskilt försiktig med Lisonorm

Du ska prata med din läkare innan du tar detta läkemedel:

- om du har hjärtproblem
- om du har problem med njurarna

- om du har problem med levern
- om du får dialys
- om du just ska få en behandling som kallas LDL-afäres för avlägsnande av kolesterol
- om du är äldre än 65 år
- om du ordinerats en saltfattig kost och du använder saltersättningsmedel eller saltsupplement som innehåller kalium
- om du har diarré eller kräkningar
- om du genomgår desensibiliseringsbehandling för att minska allergi mot bi- eller getingstick
- om du tar något av nedan listade läkemedel

Användning av andra läkemedel:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Kaliumsparande diuretika (som t.ex. spironolakton, amilorid, triamteren, vilka används för att minska vätskeansamling i kroppen) få bara tas tillsammans med Lisonorm under noggrann medicinsk övervakning.

Särskild försiktighet krävs när Lisonorm tas tillsammans med följande läkemedel:

- diuretika (används för att minska vätskeansamling i kroppen)
- andra läkemedel som används för att sänka blodtrycket (antihypertensiva läkemedel)
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), som t.ex. acetylsalicylsyra (som används för att behandla ledinflammation, muskelsmärta, huvudvärk, inflammation, feber)
- litium, antipsykotika, som används för att behandla psykiska störningar
- insulin och orala diabetesläkemedel
- läkemedel som stimulerar den del av nervsystemet som inte är viljestyrt (sympatomimetika), som t.ex. efedrin (adrenalin), fenylefrin, xylometazolin och salbutamol, vilka används för att behandla nästäppa, hosta, förkylning och astma
- läkemedel som hämmar immunsystemet, som används för att förhindra transplantationsavstötning
- allupurinol, som används för att behandla gikt
- narkotika, morfin och liknande läkemedel som används för att behandla svår smärta
- läkemedel mot cancer
- antacida, som används för att behandla sur mage
- bedövningsmedel (anestetika), som används vid kirurgi och vissa tandbehandlingar. Tala om för din läkare eller tandläkare att du tar Lisonorm innan du får lokalbedövning eller blir sövd, med tanke på risken för en kortvarig sänkning av ditt blodtryck
- kramplösande läkemedel (som t.ex. karbamazepin, fenobarbital och fenytoin), som används för att behandla epilepsi
- läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner (rifampicin), HIV-infektion (ritonavir) och svampinfektioner (ketokonazol)
- naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)

Intag av Lisonorm med mat och dryck

Lisonorm kan tas med eller utan mat, men alkohol bör undvikas under behandlingen.

Graviditet och amning

Lisonorm **får inte** tas under graviditet eller amning.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Lisonorm kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt.

3. HUR DU TAR LISONORM

Ta alltid Lisonorm enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du har intrycket av att effekten av Lisonorm är för stark eller för svag, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har tagit för stor mängd av Lisonorm

Kontakta din läkare omedelbart eller uppsök akutavdelningen på närmaste sjukhus.

En överdos kan sannolikt resultera i mycket lågt blodtryck, vilket kräver noggrann övervakning, och om karakteristiska symtom som t.ex. yrsel och huvudvärk inträffar bör du lägga dig ner med ansiktet uppåt. Din läkare kommer att vidta ytterligare åtgärder.

Om du har glömt att ta Lisonorm

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett; detta för att undvika risken för överdosering. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Lisonorm orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen definieras enligt följande:

- mycket vanliga: drabbar fler än 1 användare av 10
- vanliga: drabbar 1 till 10 användare av 100
- mindre vanliga: drabbar 1 till 10 användare av 1000
- sällsynta: drabbar 1 till 10 användare av 10 000
- mycket sällsynta: drabbar färre än 1 användare av 10 000
- ingen känd: frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Vanliga biverkningar i en klinisk prövning med Lisonormtabletter innefattade huvudvärk, hosta, yrsel, hjärtklappning (hjärtat slår snabbare eller oregelbundet) samt klåda.

Allergiska (överkänslighet) reaktioner kan inträffa vid användning av Lisonorm. Du måste sluta att ta Lisonorm och omedelbart uppsöka läkare om du utvecklar något av följande symtom för *angioödem*:

- svårighet att andas, med eller utan svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg
- svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg, som kan orsaka svårighet att svälja
- svår hudklåda (med upphöjda knölar)

Ytterligare biverkningar som har rapporterats antingen för endast amlodipin eller endast lisinopril (de två aktiva substanserna) och som även kan inträffa med Lisonorm är följande:

Amlodipin

Vanliga biverkningar

Huvudvärk, ödem (t.ex. svullna vristar), trötthet, sömnhet, sjukdomskänsla, yrsel, magsmärtor, hjärtklappning (snabbare eller oregelbundna hjärtslag), illamående, blodvallning.

Tala om för din läkare om dessa biverkningar orsakar problem eller om de varar i mer än en vecka.

Mindre vanliga biverkningar

Hudutslag, klåda, magbesvär, andfåddhet, muskelkramper, förändrade avföringsvanor, muskel- eller ledsmärtor, ryggont, bröstsmärtor, humörsvägningar, darrningar, synrubbningar, tinnitus, lågt blodtryck, andningssvårigheter, smakförvrängningar, snuva, ökat behov av urinering, muntorrhet, törst, bortfall av smärtförmåelse, ökad svettning, svimningar, svaghet, bröstförstoring hos män, impotens, viktökning, viktninskning.

Mycket sällsynta biverkningar

Allergiska reaktioner, onormalt leverfunktionstest, leverinflammation (hepatit), gulfärgad hud (gulsot), förhöjt blodsockervärde, hjärtattack (myokardinfarkt), oregelbundna hjärtslag (arrytmi), hosta, svårartade hudreaktioner, svullnad eller ömhet i tandköttet, röda fläckar på huden.

Lisinopril

Vanliga biverkningar

Huvudvärk, yrsel eller berusningskänsla, särskilt när man ställer sig upp snabbt, diarré, hosta, kräkningar, minskad urinmängd.

Mindre vanliga biverkningar

Humörsvängningar, angioödem (överkänslighetsreaktion med plötslig svullnad av läppar, ansikte och hals, och ibland fötter och händer; angioödem är mer vanligt förekommande hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter), färgförändring (blekt blå åtföljt av rodnad) och/eller domningar eller stickningar i fingrar eller tår (Raynauds fenomen), smakförändringar, utmattning, sömnighet eller insomningssvårigheter, underliga drömmar, snabba hjärtslag, snuva, illamående, magsmärtor eller matsmältningsproblem, hudutslag, klåda, impotens, trötthet, muskelsvaghet.

Sällsynta biverkningar

Förvirring, akuta njurproblem, muntorrhet, håravfall, psoriasis, förstörade bröst hos män. Försämrade blodbild: minskning av antalet röda blodkroppar, blodplättar (trombocytopeni) eller vita blodkroppar (neutropeni, leukopeni, agranulocytos) Detta kan leda till förlängd blödning, trötthet, svaghet, lymfsjukdom, autoimmun sjukdom (i vilken kroppen angriper sig själv). Ökad sannolikhet för infektioner.

Mycket sällsynta biverkningar

Sänkt blodsockervärde (hypoglykemi), smärta över bihålorna, väsande andning, inflammation i lungorna, gul hud och/eller ögon (gulsot), inflammation i levern eller bukspottskörteln, svårartade hudproblem (symtom som innefattar rodnad, blåsor och flagnande), svettning.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR LISONORM SKA FÖRVARAS

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter 'Utg.dat.'. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är lisinopril och amlodipin. Varje tablett innehåller 10 mg lisinopril (som dihydrat) och 5 mg amlodipin (som besilat).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallincellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A) och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabletterna är vita eller nästan vita, runda, platta och med fasad kant med en brytskåra på den ena sidan och präglad med ”A+L” på den motsatta sidan. Diameter: cirka 8 mm.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Förpackningen innehåller 30 tabletter i vita, ogenomskinliga blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}.

[Kompletteras nationellt]