1. A GYÓGYSZER NEVE

Lisidipin 10 mg/5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg lizinoprilt (lizinopril-dihidrát formájában) és 5 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 8,00 ± 0,15 mm átmérőjű, lapos felületű tabletta, egyik oldalán bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „L A" jelöléssel ellátva.
A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Essentialis hypertonia kezelése felnőtteknél.

A Lisidipin olyan felnőttek számára javallott szubsztitúciós kezelésként, akiknek a vérnyomása megfelelően kontrollálható a készítményben találhatóval azonos dózisú, egyidejűleg adott lizinoprillel és amlodipinnel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt dózis egy tabletta naponta. A maximális napi dózis egy tabletta.
Általánosságban a fix dózisú kombinációt tartalmazó készítmények nem alkalmasak kezdeti terápiára.

A Lisidipin csak azon betegek számára javallott, akiknél a dózis titrálása során a lizinopril optimális fenntartó dózisát a 10 mg-ra és az amlodipin optimális fenntartó dózisát 5 mg-ra állították be.

Amennyiben az adagolás módosítása szükséges, a kombináció összetevőinek külön-külön titrálása mérlegelhető.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
A vesekárosodásban szenvedő betegek számára az optimális kezdő- és fenntartó dózis meghatározása érdekében a betegek dózisát egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani.
A veseműködést, a szérum kálium- és nátriumszinteket monitorozni kell a Lisidipin-kezelés ideje alatt.
A vesefunkció romlása esetén abba kell hagyni a Lisidipin alkalmazását és helyette annak hatóanyagait kell adni, megfelelően beállított dózisban. Az amlodipin nem dializálható.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem állapítottak meg adagolási javaslatot, ezért a dózist körültekintéssel kell kiválasztani és az alacsonyabb dózistartománnyal kell kezdeni (lásd 4.4 és 5.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegek számára az optimális kezdő- és fenntartó dózis meghatározása érdekében a dózist egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani.
Az amlodipin farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén az amlodipin adagolását a legkisebb dózissal kell kezdeni és lassan titrálni.

Gyermekek és serdülők (< 18 év)
A Lisidipin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek (> 65 év)
Idősek kezelését fokozott körültekintéssel kell végezni.
A klinikai vizsgálatok során nem fordult elő az amlodipin vagy a lizinopril hatásosságának vagy biztonságosságának életkorfüggő változása. Az idősek számára optimális fenntartó dózis meghatározását személyre szabottan, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell végezni.

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazásra.

Mivel a felszívódását a táplálék nem befolyásolja, a Lisidipin tabletta az étkezésektől függetlenül bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A lizinoprillel kapcsolatosan:
- lizinoprillel vagy bármely más angiotenzin-konvertáló enzimgátlóval (ACEI) szembeni túlérzékenység;
- korábbi ACE-gátló-kezeléshez kapcsolódó angiooedema a kórelőzményben;
- hereditaer vagy idiopathiás angiooedema;
- a terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- A Lisidipin tabletta egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m^2) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Szakubitril/valzartán-terápia egyidejű alkalmazása. A Lisidipin-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdeni (lásd még 4.4. és 4.5 pont).

Az amlodipinnel kapcsolatosan:
- amlodipinnel vagy bármely más dihidropiridin-származékkal szembeni túlérzékenység;
- súlyos hypotonia;
- sokk (ideértve a cardiogen sokkot is);
- a bal kamra kiáramlási pályájának obstrukciója (pl. súlyos fokú aortastenosis);
- akut myocardialis infarctust követő hemodinamikailag instabil szívelégtelenség.

A Lisidipin tablettához kapcsolódóan
Az egyes monokomponensekhez köthető összes fentebb részletezett ellenjavallat vonatkozik a a fix kombinációjú készítményre is.
- A készítmény, 6.1 pontban felsorolt, bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az egyes monokomponensekhez köthető minden, alább részletezett figyelmeztetés megfontolandó a Lisidipin fix kombináció esetében is.

A lizinoprillel kapcsolatosan

Tüneteket okozó hypotonia
Tüneteket okozó hypotonia ritkán észlelhető a szövődménymentes hypertoniás betegeknél.
A lizinoprilt kapó hypertoniás betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő hypotonia volumenhiány, pl. vízhajtó-kezelés, sószegény diéta, dialízis, hasmenés vagy hányás, illetve súlyos renin-függő hypertonia esetén (lásd 4.5 és 4.8 pont). Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél kísérő veseelégtelenséggel, vagy anélkül is megfigyeltek tüneteket okozó hypotoniát. Ez legnagyobb valószínűséggel a súlyosabb fokú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél fordul elő, amit a nagy dózisú kacsdiuretikum alkalmazás, a hyponatraemia vagy a funkcionális vesekárosodás jelez. A tüneteket okozó hypotonia fokozott kockázatának kitett betegeknél a kezelés elkezdésekor és a dózismódosításkor szoros monitorozás szükséges. Hasonló megfontolások vonatkoznak az ischaemiás szívbetegségben, vagy cerebrovascularis betegségben szenvedőkre is, akiknél a nagymértékű vérnyomáscsökkenés myocardialis infarctust vagy cerebrovascularis történést okozhat.

Hypotonia esetén a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban sóoldatot kell adni. Az átmeneti hipotenzív válasz nem jelenti a további adagolás ellenjavallatát, mivel a lizinopril általában probléma nélkül adagolható tovább, miután a volumenpótlásra a vérnyomás rendeződött. Normál vagy alacsony vérnyomású, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a lizinopril alkalmazása esetén a szisztémás vérnyomás tovább csökkenhet. Erre a hatásra számítani lehet, és emiatt általában nem kell leállítani a kezelést. Ha a hypotonia tüneteket okoz, szükség lehet a lizinopril dózisának csökkentésére vagy a lizinopril-kezelés leállítására.

Hypotonia akut myocardialis infarctusban
A lizinopril-kezelés nem kezdhető el akut myocardialis infarctusban azoknál a betegeknél, akiknél a vazodilatátor kezelés után fennáll a további súlyos hemodinamikai rosszabbodás kockázata. Ilyen betegek azok, akiknek a szisztolés vérnyomása 100 Hgmm vagy kevesebb, illetve akik a cardiogen sokk állapotában vannak. Az infarctust követő első 3 napban a dózist csökkenteni kell, ha a szisztolés vérnyomás 120 Hgmm vagy kevesebb. A fenntartó dózist 5 mg-ra, vagy átmenetileg 2,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a szisztolés vérnyomás 100 Hgmm vagy kevesebb. Ha a hypotonia tartósan fennáll (a szisztolés vérnyomás 90 Hgmm vagy kevesebb több mint 1 órán át), a lizinopril-kezelést le kell állítani.

Aorta- és mitrális billentyű stenosis/hypertrophiás cardiomyopathia
A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, a lizinoprilt elővigyázatosan kell adni a mitrális billentyű stenosisában és a balkamrai kiáramlási pálya obstrukciója, pl. aortastenosis vagy hypertrophiás cardiomyopathia, esetén.

Vesekárosodás
Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance < 80 ml/perc) a lizinopril kezdő adagolását a beteg kreatinin-clearance-e, ezt követően pedig a beteg kezelésre adott válasza alapján kell beállítani. A kálium-, és kreatininszint rutinszerű monitorozása ezen betegek szokásos orvosi kezelésének részét képezi.
Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az ACE-gátló-kezelés elkezdését követően jelentkező hypotonia tovább ronthatja a veseműködést. Ilyen helyzetben beszámoltak akut veseelégtelenségről, ami általában reverzibilis volt.
Néhány, bilaterális arteria renalis stenosisban vagy az egyetlen működő vese arteria renalis stenosisában szenvedő, angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral kezelt betegnél a vér urea-, és a szérum kreatininszintjének emelkedését észlelték, ami a kezelés leállítása után általában rendeződött. Ez különösen veseelégtelenségben szenvedő betegeknél valószínű. Egyidejűleg fennálló renovascularis hypertonia esetén fokozott a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kockázata. Ezeknél a betegeknél a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett, kis dózisokkal kell elkezdeni, és a dózist óvatosan kell titrálni. Mivel a diuretikum-kezelés a fentieket súlyosbíthatja, a lizinopril-kezelés első heteiben a diuretikum-kezelést le kell állítani, és a vesefunkciót monitorozni kell.
Néhány hypertoniás betegnél a renovascularis betegség fennállásának jele nélkül is észlelték a vér urea-, és a szérum kreatininszint – általában kismértékű és átmeneti – emelkedését, különösen, ha a lizinoprilt diuretikummal együtt adták. Ez nagyobb valószínűséggel fordul elő előzetesen már fennálló

vesekárosodás esetén. Szükség lehet a dózis csökkentésére és/vagy a diuretikum és/vagy a lizinopril adásának leállítására.
Akut myocardialis infarctusban a lizinopril-kezelés nem kezdhető el azoknál a betegeknél, akiknél a vesekárosodás nyilvánvaló, amit a 177 mikromol/l feletti szérum kreatininszint és/vagy az 500 mg-ot meghaladó 24 órás fehérjeürítés jelez. Ha a vesekárosodás a lizinopril-kezelés alatt alakul ki (a szérum kreatininkoncentráció meghaladja a 265 mikromol/l-t vagy a kezelés előtti érték kétszeresét), az orvosnak mérlegelnie kell a lizinopril-kezelés leállítását.

Túlérzékenység, angiooedema
Az arc, a végtagok, az ajkak, a nyelv, a gége és/vagy a garat angiooedemáját „ritka" előfordulással jelentették angiotenzin-konvertáló enziminhibitorral, köztük lizinoprillel kezelt betegeknél. Ez a kezelés folyamán bármikor előfordulhat. Ilyen esetben a lizinopril-kezelést azonnal le kell állítani, és megfelelő kezelést, valamint monitorozást kell kezdeni, és a beteg csak a tünetek teljes megszűnését követően bocsátható el a kórházból. Még azokban az esetekben is tartós megfigyelésre lehet szükség, ahol a duzzadás kizárólag a nyelvet érinti, légzési elégtelenség nélkül, mivel az antihisztamin- és kortikoszteroid-kezelés hatása kevésnek bizonyulhat.
Nagyon ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek a gége és a nyelv oedemájával járó angiooedema miatt. Nagy valószínűséggel légúti elzáródás alakul ki azoknál a betegeknél, akiknél a nyelv, a gége vagy a garat érintett, különösen, ha az anamnézisben a légutakat érintő műtét szerepel. Ilyen esetben azonnal sürgősségi kezelést kell kezdeni. Ebbe beletartozhat adrenalin adása és/vagy az átjárható légutak biztosítása. A beteget szoros orvosi felügyelet alatt kell tartani a tünetek teljes és tartós megszűnéséig.
Az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok nagyobb gyakorisággal okoznak angiooedemát fekete bőrű betegeknél, mint a nem fekete bőrűeknél.
Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében nem ACE-gátló okozta angiooedema szerepel, fokozott lehet az angiooedema kialakulásának kockázata az ACE-gátló adása alatt (lásd 4.3 pont).

Az ACE-gátlók szakubitril/valzartánnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angiooedema kialakulásának fokozott kockázata miatt. A szakubitril/valzartán-kezelést legkorábban 36 órával a lizinopril utolsó adagját követően szabad elkezdeni. A lizinopril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdeni (lásd 4.3. és 4.5 pont).

Az ACE-gátlók racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptinnel egyidejű alkalmazása az angiooedema kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (pl. a légutak vagy a nyelv, légzéskárosodással vagy anélkül jelentkező duzzanata) (lásd 4.5 pont). A racekadotril-, mTOR-gátló- (például szirolimusz, everolimusz és temszirolimusz) és vildagliptin-kezelés megkezdésekor elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már ACE-gátló-kezelésben részesülnek.

Anafilaktoid reakciók hemodializált betegeknél
Anafilaktoid reakció jelentkezését észlelték high-flux membránokkal (pl. AN 69) dializált, egyidejűleg ACE-gátlóval kezelt betegeknél. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell más típusú dializáló membrán használatát vagy másfajta vérnyomáscsökkentő alkalmazását.

Anafilaktoid reakciók alacsony sűrűségű (low-density) lipoprotein (LDL)-aferezis során
ACE-gátlót kapó betegeknél ritkán életveszélyes anafilaktoid reakció jelentkezését észlelték dextrán-szulfáttal végzett alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-aferezis során. Ez a reakció elkerülhető volt, ha az egyes aferezisek előtt az ACE-gátló adását átmenetileg leállították.

Deszenzitizáció
ACE-gátlót kapó betegeknél a deszenzitizáló (pl. *Hymenoptera venommal* végzett) kezelés alatt tartós anafilaktoid reakciók jelentkeztek. Ezeknél a betegeknél az ilyen reakciókat el lehetett kerülni, ha az ACE-gátló-kezelést átmenetileg leállították, de ismételten jelentkeztek, ha a gyógyszert véletlenül újra adták.

Májelégtelenség
Nagyon ritkán az ACE-gátlókkal kapcsolatban egy cholestaticus sárgasággal kezdődő szindrómát

észleltek, amely fulmináns necrosishoz és (néha) halálhoz vezet. Ennek a szindrómának a mechanizmusa nem tisztázott. Azoknál a lizinoprilt kapó betegeknél, akiknél sárgaság alakul ki, vagy a májenzimértékek jelentősen emelkednek, a lizinopril adását le kell állítani, és megfelelő orvosi utánkövetésre van szükség.

Neutropenia/agranulocytosis
Neutropeniról, agranulocytosisról, trombocytopeniaról és anaemiaról számoltak be az ACE-gátlókat szedő betegeknél. Neutropenia ritkán jelentkezik a normál veseműködésű, és egyéb komplikáló tényezőtől mentes betegeknél. A neutropenia és az agranulocytosis az ACE-gátló-kezelés leállítását követően megszűnik. A lizinoprilt csak rendkívül óvatosan szabad alkalmazni kollagén érbetegségben szenvedő, immunszuppresszáns kezelés alatt álló, allopurinollal vagy prokainamiddal kezelt betegeknél, illetve ezen komplikáló tényezők kombinációja esetén, különösen, ha már eleve vesekárosodás áll fenn. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzések alakultak ki, amelyek egyes esetekben nem reagáltak az intenzív antibiotikus kezelésre. Ha a lizinoprilt ilyen betegeknek adják, a fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, és figyelmeztetni kell a betegeket, hogy jelezzék, ha bármilyen fertőzésre utaló jelet észlelnek.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja
Bizonyíték van arra, hogy az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy az aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és a vesekárosodás kockázatát (beleértve az akut veseelégtelenséget is), ezért a RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).
Ha a kettős blokád-kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, az elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.
Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Etnikai különbségek
Az angiotenzin-konvertáló enzim-inhibitorok nagyobb gyakorisággal okoznak angiooedemát a fekete bőrű betegeknél, mint a nem fekete bőrűeknél.
A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, a lizinopril is kevésbé hatékonyan csökkenti a vérnyomást a fekete bőrű betegeknél a nem fekete bőrűekhez képest, valószínűleg a fekete bőrű hypertoniás betegek közötti alacsony reninszint nagyobb prevalenciája miatt.

Köhögés
ACE-gátlók alkalmazása során köhögés jelentkezését észlelték. A köhögés jellemzően nem produktív, tartósan fennálló, és a kezelés leállítása után megszűnik. Az ACE-gátlók által kiváltott köhögés lehetőségét a köhögés differenciáldiagnózisa során figyelembe kell venni.

Sebészeti beavatkozás/anesztézia
Nagy műtéti beavatkozás vagy vérnyomáscsökkenést okozó szerekkel végzett anesztézia során a lizinopril gátolhatja a kompenzatorikus renin-felszabadulás által kiváltott angiotenzin-II-képződést. Ha hypotonia jelentkezik, és annak hátterében ezt a mechanizmust feltételezik, az állapot volumenpótlással rendezhető.

Szérumkáliumszint
Az ACE-gátlók hyperkalaemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás az ép vesefunkciójú betegeknél általában nem jelentős. Hyperkalaemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkciójú, vagy diabeteses betegek esetén, és/vagy káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító vízhajtók (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid) egyidejű alkalmazása, továbbá a szérumkáliumszintet emelő egyéb gyógyszerek (pl. heparin, trimetoprim vagy a ko-trimoxazol, másnéven trimetoprim/szulfametoxazol), továbbá különösen aldoszteron-antagonisták vagy angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén. Az ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél a káliummegtakarító diuretikumok és az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni, és monitorozni kell a szérum káliumszintjét és a vesefunkciót (lásd 4.5 pont).

Diabetes
Orális antidiabetikummal vagy inzulinnal kezelt diabeteses betegeknél a vércukorszintet szoros monitorozás alatt kell tartani az ACE-gátló-kezelés első hónapja alatt (lásd 4.5 pont).

Lítium
A lítium és lizinopril együttes alkalmazása általában nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Terhesség
ACE-gátlóval történő kezelést a terhesség alatt nem szabad elkezdeni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elindítani (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Az amlodipinnel kapcsolatosan

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

Szívelégtelenség
A szívelégtelenségben szenvedő betegeket óvatosan kell kezelni. Egy, súlyos (NYHA besorolás szerint III. és IV. stádiumú) szívelégtelenségben szenvedő betegek bevonásával végzett, hosszú távú, placebokontrollos klinikai vizsgálat során nagyobb gyakorisággal jelentették a tüdőödéma előfordulását az amlodipinnel kezelt csoportban a placebocsoporthoz képest (lásd 5.1 pont). Pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a kalciumcsatorna-blokkolókat, beleértve az amlodipint is, fokozott körültekintéssel kell alkalmazni, mert megnövelhetik a jövőbeli cardiovascularis események kockázatát valamint a mortalitást.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik, és az AUC értékek nagyobbak; adagolási javaslatot nem állapítottak meg. Ezért ilyen betegeknél az amlodipin adagolását a dózistartomány kisebb dózisaival kell kezdeni, és mind a kezelés elején, mind dózisemelés során körültekintéssel kell eljárni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében lassú dózistitrálásra és fokozott ellenőrzésre lehet szükség.

Idősek
Idősek esetében a dózisemeléskor a legnagyobb körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Az amlodipint ilyen betegeknél a szokásos dózisban lehet alkalmazni. Az amlodipin plazmakoncentrációjának változása nem függ össze a vesekárosodás mértékével. Az amlodipin nem dializálható.

A Lisidipin nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A lizinoprillel kapcsolatos kölcsönhatások

Vérnyomáscsökkentők
A lizinopril vérnyomáscsökkentő hatását a vele együtt adott más vérnyomáscsökkentő szerek (pl. gliceril-trinitrát és egyéb nitrátok, illetve egyéb vazodilatátorok) fokozhatják.
A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotoniát, hyperkalaemiát és vesekárosodást (beleértve az akut veseelégtelenséget is), mint a csak egyféle RAAS-ra ható szer

alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Az angiooedema kockázatát növelő gyógyszerek
ACE-gátlók és szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angiooedema kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.3. és 4.4 pont).
Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz), vagy neutrális endopeptidáz (NEP) gátlókkal (pl. racekadotril), szöveti plazminogén aktivátorral vagy vildagliptinnel az angiooedema kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

Diuretikumok
Ha diuretikummal egészítik ki a lizinoprilt kapó beteg kezelését, a vérnyomáscsökkentő hatás általában additív. A diuretikumot kapó betegeknél, és különösen azoknál, akiknél a diuretikus terápiát a közelmúltban kezdték, a lizinopril hozzáadása túlzott mértékű vérnyomáscsökkenést okozhat.
A tüneteket okozó hypotonia lehetősége a minimálisra csökkenthető, ha a diuretikum adását leállítják a lizinopril-kezelés elkezdése előtt (lásd 4.4 és 4.2 pont).

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók
Bár a szérum káliumszintje általában a normál tartományon belül marad, néhány, lizinoprillel kezelt betegnél előfordulhat hyperkalaemia. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók a szérum káliumszintjének jelentős növekedését válthatják ki, különösen a vesekárosodásban szenvdő betegeknél.
Elővigyázatosság szükséges a lizinopril egyéb, a szérum káliumszintjét növelő készítményekkel, így például trimetoprimmel és ko-trimoxazollal (trimetoprim/szulfametoxazol) együttes alkalmazásakor is, ugyanis ismert, hogy a trimetoprim káliummegtakarító diuretikumhoz, például az amiloridhoz hasonló hatást fejt ki. Ezért a lizinopril és az említett gyógyszerek kombinált alkalmazása nem ajánlott. Amennyiben az együttadás indokolt, ezeket megfelelő óvatossággal és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4. pont).

Ha a lizinoprilt káliumürítő diuretikummal adják együtt, a diuretikum-indukálta hypokalaemia javulhat.

Ciklosporin: ACE-gátlók és ciklosporin egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Heparin: Az ACE-gátlók heparinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Lítium
Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazása esetén a szérum lítiumkoncentrációk reverzibilis emelkedését és toxicitást észleltek. Tiazid diuretikumok egyidejű adása fokozhatja a lítiumtoxicitás kockázatát, és felerősítheti az ACE-gátlók miatt már fokozott lítiumtoxicitást.
A lizinopril alkalmazása lítiummal nem javasolt, de ha a kombináció feltétlenül szükséges, a szérum lítiumszintjét gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), beleértve a ≥ 3 g/nap dózisban adott acetilszalicilsavat is
ACE-inhibitorok és nem-szteroid gyulladásgátlók (pl. a gyulladásgátló adagolásban adott acetilszalicilsav, COX-2-gátlók és nem-szelektív NSAID-készítmények) egyidejű alkalmazása csökkentheti az antihipertezív hatást. Az ACE-gátlók és NSAID-ok egyidejű alkalmazása megnövelheti a vesekárosodásnak – beleértve az akut veseelégtelenséget és a szérum káliumszint emelkedését is – kockázatát, különösen az eleve vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezek a hatások általában reverzibilisek. A kombináció alkalmazása óvatosságot igényel, különösen időseknél. Ennek megfelelően a kezelés elején, majd a kezelés során időnként, javasolt a vesefunkció monitorozása, valamint a beteg megfelelő hidrálása.

Arany
Aranytartalmú (pl. nátrium-aurotiomalát) injekció alkalmazása után a nitritoid reakciókat (vazodilatációs tünetek, kipirulás, hányinger, szédülés és hypotonia, ami nagyon súlyos is lehet)

gyakrabban jelentettek az ACE-gátlókkal egyidejűleg kezelt betegeknél.

Triciklusos antidepresszánsok/antipszichotikumok/anesztetikumok
Bizonyos anesztetikumok, triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok ACE-gátlókkal együttes alkalmazása tovább csökkentheti a vérnyomást (lásd 4.4 pont).

Szimpatomimetikumok
A szimpatomimetikumok csökkenthetik az ACE-gátlók antihipertezív hatását.

Antidiabetikumok
Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók és antidiabetikumok (inzulinok, orális antidiabetikumok) együttadása fokozhatja a hypoglykaemia kockázatával járó vércukorszint csökkentő hatást. Ez a jelenség gyakoribbnak tűnik a kombinált kezelés első heteiben, valamint vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Acetilszalicilsav, trombolitikumok, béta-blokkolók, nitrátok
A lizinopril alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval (kardiológiai dózisban), trombolitikumokkal, béta-blokkolókkal és/vagy nitrátokkal.

Az amlodipinnel összefüggő kölcsönhatások

Egyéb gyógyszerek hatása az amlodipinre

CYP3A4-inhibitorok
Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal (proteáz-inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) egyidejű alkalmazása szignifikánsan megemelheti az amlodipin-expozíciót, ami a hypotonia megnövekedett kockázatát eredményezheti. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. A betegek klinikai megfigyelése javasolt, és ennek alapján a dózis módosítása szükséges lehet.

A klaritromicin a CYP3A4 egyik inhibitora. Fokozott a hypotonia kockázata azoknál a betegeknél, akik a klaritromicint amlodipinnel együtt kapják. A betegek szoros megfigyelése javasolt, ha az amlodipint klaritromicinnel egyidejűleg adagolják.

CYP3A4-induktorok
Ismert CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén megváltozhat az amlodipin plazmakoncentrációja. Emiatt monitorozni kell a vérnyomást, és meg kell fontolni a dózis módosítását az egyidejű gyógyszeralkalmazás alatt és után is, különösen erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) alkalmazása esetén.

Az amlodipin együttadása grépfrúttal vagy grépfrútlével nem javasolt, mert ez néhány betegnél az amlodipin biohasznosulásának növekedéséhez vezethet, fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezve.

Dantrolén (infúzió)
Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés-összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegek esetében, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint pl. az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

Az amlodipin hatása egyéb gyógyszerekre

Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása hozzáadódik az egyéb antihipertenzív hatású gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásához.

Takrolimusz

Amlodipinnel együttes alkalmazáskor fennáll a kockázata a takrolimusz megnövekedett vérszintjének, de ennek az interakciónak a farmakokinetikai mechanizmusa még nem teljesen ismert. A takrolimusz-toxicitás elkerülése érdekében monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét azoknál a betegeknél, akik a takrolimusz-terápia alatt amlodipint kapnak, és ha szükséges, módosítani kell a takrolimusz dózisát.

mTOR (mammalian target of rapamycin)-gátlók
Az mTOR-gátlók, úgymint a szirolimusz, temszirolimusz és everolimusz CYP3A-szubsztrátok. Az amlodipin gyenge CYP3A-inhibitor. Az amlodipin egyidejű adása mTOR-gátlókkal növelhet az mTOR-gátló-expozíciót.

Ciklosporin
Ciklosporinnal és amlodipinnel nem végeztek gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatokat egészséges önkéntesek vagy más betegcsoportok körében, kivéve a vesetranszplantált betegeket, akiknél a ciklosporin mélyponti koncentrációjának változó mértékű növekedését (átlagosan 0-40%) figyelték meg. Amlodipin-kezelésben részesülő vesetranszplantált betegek esetében fontolóra kell venni a ciklosporin-szintek monitorozását, és szükség esetén csökkenteni kell a ciklosporin dózisát.

Szimvasztatin
10 mg amlodipin többszöri alkalmazása 80 mg szimvasztatin egyidejű szedése mellett 77%-kal emelte a szimvasztatin-expozíciót, az önmagában adott szimvasztatinnal összehasonlítva. Amlodipinnel kezelt betegeknél a szimvasztatin napi dózisát 20 mg-ra kell csökkenteni.

Klinikai kölcsönhatás-vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, digoxin vagy warfarin farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Lisidipin alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt, a második és harmadik trimeszterben pedig ellenjavallt.

Nem áll rendelkezésre megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokból származó tapasztalat a lizinopril és az amlodipin terhes nőknél történő alkalmazásáról. Azonban a terhesség alatt a két hatóanyag vagy nem ajánlott vagy ellenjavallt (az egyes hatóanyagokra vonatkozó részletes adatokat lásd alább).

A Lisidipin szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elindítani. (lásd 4.4 pont).
A Lisidipin-kezelés terhesség alatt nem kezdhető el. Ha a Lisidipin tablettával történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott.

A lizinoprillel kapcsolatosan

ACE-gátló alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt (lásd 4.4 pont). ACE-gátló alkalmazása a második és a harmadik trimeszterben ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók első trimeszterben történő szedésével kapcsolatos, teratogén kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem egyértelmű, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg, és szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elindítani.
Ismert, hogy az ACE-gátlók második és harmadik trimeszterben történő szedése embernél magzatkárosodást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ACE-gátló szedése a terhesség második, illetve harmadik trimeszterében

történt, javasolt a veseműködés és a koponya ultrahangos ellenőrzése. ACE-gátlót szedő anyák csecsemőit fokozottan kell vizsgálni a hypotonia esetleges kialakulása szempontjából (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az amlodipinnel kapcsolatosan

Terhes nőknél az amlodipin biztonságosságát nem bizonyították.
Állatkísérletekben nagy dózisok esetében reprodukcióra gyakorolt toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Alkalmazása a terhesség ideje alatt csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha a betegség önmagában nagyobb kockázatot jelent az anya és a magzat számára.

Szoptatás
Nem áll rendelkezésre adat a lizinopril szoptatáskor történő alkalmazására vonatkozóan.
Az amlodipin kiválasztódik a humán anyatejbe. Becslések szerint a csecsemő által felvett dózis az anyai dózis 3-7%-os interkvartilis tartományában található, de legfeljebb 15%. Az amlodipin csecsemőt érintő hatásai nem ismertek.
A Lisidipin alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt, a szoptatás alatt ajánlott átállni olyan készítményre, melynek biztonságossági profilja jobban alátámasztott, különösen újszülöttek és koraszülöttek esetén.

Termékenység
Megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokból nem áll rendelkezésre tapasztalat a lizinopril és az amlodipin termékenységre gyakorolt hatásáról.

Az amlodipinnel kapcsolatosan

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermiumok feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipin termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletben, a hímek termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lizinoprillel kapcsolatosan
Gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés és fáradtság jelentkezhet.

Az amlodipinnel kapcsolatosan
Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a beteg szédüléstől, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenved, reakciókészsége romolhat. Javasolt az elővigyázatosság, elsősorban a kezelés elején.

A fentiek alapján a Lisidipin befolyásolhatja a járművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességet (különösen a kezelés kezdeti szakaszában).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Egy kontrollos klinikai vizsgálat (n = 195) során a mellékhatások előfordulási gyakorisága nem volt magasabb a mindkét hatóanyagot egyidejűleg kapó résztvevőknél, mint a monoterápiában részesülő betegek esetében. A mellékhatások megegyeztek az amlodipin és/vagy a lizinopril alkalmazása során korábban már jelentettekkel. A mellékhatások általában enyhék, átmenetiek voltak és ritkán tették szükségessé a kezelés abbahagyását. A leggyakoribb mellékhatások a kombináció alkalmazása esetén a fejfájás (8%), a köhögés (5%) és a szédülés (3%) voltak.

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10); nem gyakori (≥1/1000 – <1/100); ritka (≥1/10 000 – <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a

gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A következő nemkívánatos gyógyszerhatásokról számoltak be a lizinoprillel és amlodipinnel külön-külön végzett kezelés során:

Szervrendszer	**Gyakoriság**	**Lizinopril mellékhatásai**	**Amlodipin mellékhatásai**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	a hemoglobinszint csökkenése, a hematokritérték csökkenése	
	Nagyon ritka	csontvelő-depressszió, agranulocytosis (lásd 4.4 pont), leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, haemolyticus anaemia, anaemia, lymphadenopathia,	thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon ritka	autoimmun betegségek	allergiás reakciók
	Nem ismert	anafilaxiás/anafilaktoid reakció	
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	nem megfelelő antidiuretikushormon-termelés szindróma (SIADH)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon ritka	hypoglykaemia	hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	hangulatváltozás, alvászavarok, hallucináció	álmatlanság, hangulatváltozások (beleértve a szorongást), depresszió
	Ritka	mentális zavartság	zavartság
	Nem ismert	depresszió	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	szédülés, fejfájás	álmosság, szédülés, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
	Nem gyakori	vertigo, paraesthesia, dysgeusia	ájulás tremor, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia
	Ritka	parosmia (szagérzés zavara)	
	Nagyon ritka		fokozott izomtónus perifériás neuropathia
	Nem ismert	ájulás	extrapyramidalis zavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek:	Gyakori		látászavarok (beleértve a kettőslátást is)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori		tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori		palpitatio
	Nem gyakori	myocardialis infarctus,	arrhythmiák

		feltehetően a túlzott hypotonia következménye a nagy kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont), tachycardia, palpitatio	(bradycardia, kamrai tachycardia és pitvarfibrilláció)
	Nagyon ritka		myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	orthostaticus hatások (a hypotoniát is beleértve)	kipirulás
	Nem gyakori	cerebrovascularis történés, feltehetően a túlzott hypotonia következménye a nagy kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont), Raynaud-jelenség	hypotonia
	Nagyon ritka		vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	köhögés	dypnoe
	Nem gyakori	rhinitis	köhögés, rhinitis
	Nagyon ritka	bronchospasmus, allergiás alveolitis/ eosinophil pneumonia, sinusitis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hasmenés, hányás	hasi fájdalom, hányinger, dyspepsia, székelési szokások változása (hasmenés és obstipatio)
	Nem gyakori	hasi fájdalom, hányinger, emésztési zavar	hányás, szájszárazság
	Ritka	szájszárazság	
	Nagyon ritka	pancreatitis, intestinalis angiooedema	pancreatitis, gastritis, gingiva-hyperplasia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon ritka	hepatocellularis vagy cholestaticus hepatitis; icterus, májelégtelenség (lásd 4.4 pont)	hepatitis, icterus, májenzimszint-emelked és**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	bőrkiütés, viszketés	alopecia, bőrkiütés, exanthema, purpura, a bőr elszíneződése, hyperhidrosis, viszketés, csalánkiütés
	Ritka	psoriasis, urticaria, alopecia túlérzékenység/angioneur oticus oedema:	

		angioneuroticus oedema az arcon, végtagokon, ajkakon, nyelven, garatban és/vagy gégén (lásd 4.4 pont)	
	Nagyon ritka	toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, pemphigus, hyperhidrosis, cutan pseudolymphoma*	erythema multiforme, angiooedema, exfoliativ dermatitis, Stevens–Johnson-szindróma, Quincke-oedema, fényérzékenység
	Nem ismert		toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei	Gyakori		bokaduzzanat, izomgörcsök
	Nem gyakori		ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	veseműködési zavar	
	Nem gyakori		vizeletürítési zavar, nocturia, pollakisuria
	Ritka	akut veseelégtelenség, uraemia	
	Nagyon ritka	oliguria/anuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	impotencia	impotencia, gynaecomastia
	Ritka	gynaecomastia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori		oedema
	Gyakori		kimerültség, asthenia
	Nem gyakori	kimerültség, asthenia	mellkasi fájdalom, fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	emelkedett vér karbamidszint, emelkedett szérum kreatininszint, hyperkalaemia, májenzimek szintjeinek emelkedése	testtömeg-növekedés vagy testtömegcsökkenés
	Ritka	emelkedett szérum bilirubinszint, hyponatraemia	

* Beszámoltak olyan tünetegyüttesről, amely a következők közül egy vagy több tünettel járhat: láz, vasculitis, myalgia, arthralgia/arthritis, pozitív antinuclearis antitest (ANA) eredmény, gyorsult vörösvértest-süllyedés, eosinophilia, leukocytosis, bőrkiütés, fotoszenzitivitás vagy egyéb dermatológiai jelenségek.
** Az esetek többségében cholestasissal

Klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok azt mutatják, hogy a lizinoprilt általában jól tolerálják a hypertoniás gyermekek és serdülők, és a lizinopril biztonságossága ebben a korcsoportban

hasonló a felnőttekéhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Lisidipin tablettával történő humán túladagolásról nincs adat.

A lizinopril túladagolásával kapcsolatosan
A túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Az ACE-gátlók túladagolásának tünetei többek között a hypotonia, keringési sokk, elektrolitzavarok, veseelégtelenség, hyperventilatio, tachycardia, palpitatio, bradycardia, szédülés, szorongás és köhögés.

A javasolt kezelés túladagolás esetén fiziológiás nátrium-klorid oldat intravénás infúziója. Hypotonia jelentkezése esetén a beteget a sokk-fektetésben kell elhelyezni. Amennyiben rendelkezésre áll, angiotenzin II infúzió és/vagy katekolaminok intravénás adása is megfontolandó. Ha a bevétel nemrég történt, a lizinopril eliminációjára kell törekedni (pl. hánytatás, gyomormosás, abszorbensek és nátrium-szulfát adása). A lizinopril a keringésből hemodialízissel eltávolítható (lásd 4.4 pont). Terápiarezisztens bradycardia esetén pacemaker-kezelés indokolt. Az életfunkciókat, a szérum elektrolitszintjeit és a kreatininkoncentrációt gyakran kell ellenőrizni.

Az amlodipin túladagolásával kapcsolatosan
Embernél a szándékos túladagolással kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak.

Tünetek
A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagymértékű túladagolás fokozott perifériás vazodilatációt, és valószínűleg reflex tachycardiát okozhat. Beszámoltak kifejezett és feltehetően tartós, szisztémás hypotoniáról – beleértve a halálos kimenetelű sokkot is.

Kezelés
Túladagolás miatti, klinikailag jelentős hypotonia jelentkezésekor aktív cardiovascularis támogatás szükséges, beleértve a szívműködés és légzésfunkció gyakori monitorozását, a végtagok magasra emelését, a keringő folyadéktérfogat és a vizelet mennyiségének ellenőrzését.
Az értónus és a vérnyomás normalizálására vazokonstriktor adható, ha alkalmazása nem ellenjavallt.
A kalciumcsatorna-blokkoló hatás megszüntetésére intravénásan kalcium-glükonát adása hasznos lehet.
Esetenként a gyomormosás hasznos lehet. Egészséges önkénteseknél a 10 mg amlodipin bevétele után azonnal vagy 2 órán belül adott aktív szén csökkentette az amlodipin felszívódását.
Mivel az amlodipin nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, a dialízis alkalmazása valószínűleg nem jelent előnyt.

A *Lisidipin túladagolása* nagymértékű perifériás értágulatot eredményezhet jelentős hypotoniával, keringés-összeomlással, elektrolitzavarokkal, veseelégtelenséggel, hyperventilatióval, tachycardiával, szívdobogásérzéssel, bradycardiával, szédüléssel, szorongással és köhögéssel. Tüneti kezelés (a beteg hanyatt fektetése, a szívműködés, légzés, vérnyomás, a folyadék- és elektrolitháztartás, valamint a kreatininszintek monitorozása és szükség szerinti korrekciója) javasolt. Súlyos hypotonia esetén a lábakat fel kell emelni, és ha az intravénás folyadékpótlás nem eredményez kielégítő reakciót, akkor támogató kezelés mellett perifériás vazopresszor adása válhat szükségessé, amennyiben nem áll fenn ellenjavallat. Ha rendelkezésre áll, angiotenzin-II infúzió adása is mérlegelhető. Kalcium-glükonát intravénás adása elősegítheti a kalciumcsatorna-blokád megszüntetését.
A lizinopril hemodialízissel eltávolítható a szisztémás keringésből. A nagy átáramlási sebességű poliakrilonitril membrán alkalmazása a dialízis alatt kerülendő.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók, lizinopril és amlodipin, ATC kód: C09BB03

A Lisidipinfix dózisú kombináció, a lizinopril és az amlodipin hatóanyagokat tartalmazza.

Lizinopril

Hatásmechanizmus
A lizinopril egy peptidil-dipeptidáz inhibitor. Azt az angiotenzin konvertáló enzimet (ACE) gátolja, amely katalizálja az angiotenzin-I átalakulását a vazokonstriktor peptid angiotenzin-II-vé. Az angiotenzin-II a mellékvesekéreg aldoszteron-szekrécióját is serkenti. Az ACE-gátlás csökkenti az angiotenzin-II koncentrációját, aminek eredménye a csökkent vazopresszor-aktivitás és ugyancsak csökkent aldoszteron-szekréció. Ez utóbbi csökkenése emelkedett szérum-káliumkoncentrációt eredményezhet.

Farmakodinámiás hatások
Ugyan a lizinopril vérnyomáscsökkentő hatását vélhetően főként a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésének gátlásán keresztül éri el, ennek ellenére a lizinopril az alacsony reninszint miatti hypertoniában is antihipertenzív hatásúnak bizonyult. Az ACE azonos a kininász-II emzimmel, amely lebontja a bradikinint. Nem tisztázott, hogy az erős vazodilatátor peptid bradikinin emelkedett szintje szerepet játszik-e a lizinopril terápiás hatásában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
Szívelégtelenségben a lizinopril mortalitásra és morbiditásra gyakorolt hatását nagy (naponta egyszer 32,5 mg vagy 35 mg) és kis (naponta egyszer 2,5 mg vagy 5 mg) dózisok összehasonlításán keresztül vizsgálták. Egy, 3164 beteg bevonásával végzett, a túlélő betegeket 46 hónapig (medián érték) nyomon követő vizsgálatban a kis dózissal történt összehasonlításban a nagydózisú lizinopril-kezelés 12%-os kockázatcsökkenést eredményezett az összetett végpont, vagyis a bármilyen okból bekövetkező halálozás, és a szintén bármilyen okból történő hospitalizáció (p = 0,002), illetve 8%-os kockázatcsökkenést a bármilyen okból bekövetkező halálozás és a cardiovascularis esemény miatti hospitalizáció (p = 0,036) tekintetében. Kockázatcsökkenés volt megfigyelhető a bármilyen ok miatt bekövetkező (8%; p = 0,128), illetve a cardiovascularis mortalitásban (10%; p = 0,073) is. Egy post hoc analízisben a szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek száma 24%-kal (p = 0,002) csökkent a nagydózisú lizinopril alkalmazásakor, szemben a kis dózisokkal. A tünetek tekintetében az előnyös hatások hasonlóak voltak mind a nagy, mind a kis lizinopril dózisokkal kezelt betegeknél.

A vizsgálat eredményei szerint az összesített mellékhatás-profilok mind természetükben, mind számukban hasonlóak voltak a nagy, illetve kis lizinopril dózist kapó betegeknél. Az ACE-gátlásból eredő, olyan várható események, mint a hypotonia vagy a megváltozott vesefunkció jól kezelhetőek voltak és csupán ritkán vezettek a kezelés felfüggesztéséhez. A köhögés kisebb gyakorisággal fordult elő a nagy dózisú lizinoprillel kezelt betegeknél, mint a kis dózisoknál.

A GISSI 3 vizsgálatban 2 × 2 faktoriális elrendezést alkalmaztak a 6 héten keresztül önmagában, illetve kombinációs kezelésben alkalmazott lizinopril és gliceril-trinitrát hatásainak összehasonlítására a kontroll-csoporttal, melynek során 19 394 beteget részesítettek kezelésben az akut myocardialis infarctus bekövetkezte utáni 24 órán belül, és melynek eredményeként a lizinopril 11%-os, statisztikailag szignifikáns kockázatcsökkenést ért el a mortalitásban a kontroll-csoporttal szemben (2p = 0,03). A gliceril-trinitrátnál tapasztalható kockázatcsökkenés nem volt szignifikáns, viszont a lizinopril és gliceril-trinitrát kombináció a mortalitás 17%-os, szignifikáns kockázatcsökkenését eredményezte a kontroll-csoporthoz viszonyítva (2p = 0,02). A mortalitás szempontjából előzetesen magas kockázatúnak tekintett idősek (70 év feletti életkor) és a nők alcsoportjaiban szignifikáns előnyt figyeltek meg a mortalitás és cardialis funkció kombinált végpontja tekintetében. Hat hónap után a

minden betegre, továbbá a magas kockázatú alcsoportokra vonatkozó kombinált végpontban szignifikáns előnyök mutatkoztak a lizinoprillel vagy lizinopril és gliceril-trinitrát kombinációjával 6 hétig kezelt betegeknél, ami a lizinopril preventív hatását bizonyítja. Ahogyan az bármilyen vazodilatátor kezelésnél várható, a lizinopril-terápia a hypotonia és renalis diszfunkció eseteinek megnövekedett előfordulási gyakoriságával volt összefüggésbe hozható, de ezek az események nem okoztak arányos mortalitás-növekedést.

Egy kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatban, amelynek során a lizinoprilt hasonlították össze egy kalciumcsatorna-blokkolóval, a résztvevő 335, hypertoniás, mikroalbuminuriával együtt fennálló incipiens nephropathiával egyidejűleg, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnél a 12 hónapon keresztül, naponta egyszer adott 10-20 mg közötti lizinopril dózis a szisztolés/diasztolés vérnyomást 13/10 Hgmm-rel, a vizeletbe történő albumin-exkréciós rátát pedig 40%-kal csökkentette. A hasonló arányú vérnyomáscsökkenést előidéző kalciumcsatorna-blokkolóval történő összehasonlítás során a lizinoprillel kezelt betegeknél a vizeletbe történő albumin-kiválasztás szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenése volt tapasztalható, ami bizonyítja, hogy a lizinopril ACE-gátló hatása a vérnyomáscsökkentő hatáson felül a veseszövetekre gyakorolt közvetlen mechanizmuson keresztül csökkenti a mikroalbuminuriát.

A lizinopril-kezelés nem befolyásolja a glikémiás kontrollt, amit a glikált hemoglobinra (HbA1c) gyakorolt szignifikáns hatás hiánya is alátámaszt.

A renin-angiotenzin rendszerre ható szerek
Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] és VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását.
Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, vagy szervkárosodással járó, II-es típusú diabetes mellitus szerepelt.
A VA NEPHRON-D vizsgálatot II-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.
Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renalis és/vagy cardiovascularis kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hyperkalaemia, az akut vesekárosodás és/vagy a hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.
Ezért az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem adhatók együtt diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek.
Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló- vagy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel II-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve cardiovascularis betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A cardiovascularis eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban.

Gyermekek és serdülők
Egy klinikai vizsgálatban, amelybe 115, 6-16 éves, hypertoniás gyermeket és serdülőt vontak be, az 50 kg testtömeg alatti gyermekek és serdülők 0,625 mg, 2,5 mg vagy 20 mg lizinoprilt kaptak naponta egyszer, míg az 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők 1,25 mg, 5 mg vagy 40 mg lizinoprilt kaptak naponta egyszer. A 2 hetes kezelés végén a naponta egyszer alkalmazott lizinopril dózisfüggő módon csökkentette a vérnyomás mélyponti („trough blood pressure”) értékét, az 1,25 mg-nál nagyobb dózisoknál tapasztalt tartós antihipertenzív hatás mellett.

Ez a hatás beigazolódott a kezelés megvonási szakaszában, amikor a diasztolés nyomás kb. 9 Hgmm-rel magasabbra emelkedett a placebocsoportban, mint a közepes vagy nagy dózisú lizinoprilt

kapó betegek csoportjában. A lizinopril dózisfüggő antihipertenzív hatása kiegyensúlyozott volt a különböző demográfiai alcsoportokban, úgymint: életkor, Tanner-stádium, nem és rassz.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidropiridinek csoportjába tartozó kalciumionok beáramlását gátló szer (ún. lassú kalciumcsatorna-blokkoló) és gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe.
Az amlodipin a vérnyomáscsökkentő hatását az erek simaizomzatának direkt relaxálása révén fejti ki. Az amlodipin anginaellenes hatásának pontos mechanizmusa nem teljesen ismert, de az amlodipin a teljes ischaemiás terhelést a következő két hatása útján csökkenti:

- Az amlodipin tágítja a perifériás arteriolákat, és ezáltal csökkenti a teljes perifériás ellenállást (afterload), amivel szemben a szív dolgozik. Mivel a szívritmus nem változik, a szív kisebb terhelése csökkenti a szívizom energiafelhasználását és oxigénigényét.

- Az amlodipin hatásmechanizmusához valószínűleg hozzátartozik, hogy tágítja a fő koszorúereket és a coronaria-arteriolákat mind az egészséges, mind az ischaemiás területeken. Az erek dilatációja növeli a szívizomzat oxigénellátását a coronariák spasmusa esetén (Prinzmetal vagy variáns angina).

Hypertoniás betegek esetén a napi egyszeri dózis klinikailag szignifikáns mértékben, 24 órán át csökkenti a vérnyomást mind fekvő, mind álló helyzetben. A hatás lassan alakul ki, ezért az amlodipin alkalmazásakor nem jellemző akut hypotonia kialakulása.

Angina pectorisban szenvedő betegeknél az amlodipin napi egyszeri adagja növeli a teljes terhelhetőségi időt, és az anginás roham, illetve az 1 mm-es ST depresszió megjelenéséig eltelt időtartamot, valamint csökkenti az anginás rohamok gyakoriságát és a nitroglicerin tabletta szükségletet.

Az amlodipin nem hozható összefüggésbe káros metabolikus hatásokkal vagy a plazma lipidszintjeinek változásával, így asthma bronchialéban, diabetesben és köszvényben szenvedő betegeknek is adható.

Szívelégtelenség
Hemodinamikai vizsgálatok, valamint NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél terheléssel végzett kontrollos klinikai vizsgálatok szerint, az amlodipin a betegek klinikai állapotát a terhelhetőség, a balkamrai ejekciós frakció és a klinikai tünetek alapján megítélve, nem rontotta.

Egy placebokontrollos vizsgálat (PRAISE) során, amit NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, digoxint, diuretikumot és angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-gátlót szedő betegekkel végeztek, az amlodipin kiegészítő adása nem vezetett a szívelégtelenségben szenvedő betegek mortalitásának, illetve a kombinált mortalitás és morbiditás kockázatának növekedéséhez.

Egy, amlodipinel végzett hosszú távú, placebokontrollos, utánkövetéses vizsgálatban (PRAISE-2) ischaemiás szívbetegség meglétére utaló klinikai tünetek vagy vizsgálati eredmények nélküli, NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, ACE-gátlók, szívglikozidok és diuretikumok állandó dózisának szedése mellett az amlodipinnek nem volt hatása a teljes cardiovascularis mortalitásra. Ugyanebben a betegcsoportban az amlodipinhez a tüdőödémáról szóló jelentések megnövekedett száma társult.

Az „Antihipertenzív és lipidcsökkentő kezelés szerepe a szívroham megelőzésében" elnevezésű vizsgálat (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT)
Az „Antihipertenzív és lipidcsökkentő kezelés szerepe a szívroham megelőzésében" elnevezésű randomizált, kettős vak, morbiditást-mortalitást elemző klinikai vizsgálatban enyhe-közepesen súlyos fokú hypertoniában hasonlították össze az újabb terápiás protokollokat: 2,5-10 mg/nap amlodipin

(kalciumcsatorna-blokkoló) vagy 10-40 mg/nap lizinopril (ACE-gátló), mint lehetséges elsővonalbeli kezeléseket, a tiazid típusú diuretikum (12,5-25 mg/nap klórtalidon) hagyományos kezeléssel.

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hypertoniás beteget randomizáltak a vizsgálatban, és átlagosan 4,9 évig követték őket. A betegeknek legalább még egy (coronaria-betegségre hajlamosító) rizikófaktora volt: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (a beválasztást megelőzően 6 hónapnál korábbi) vagy egyéb más, dokumentált atheroscleroticus cardiovascularis betegség (összesen 51,5%), II-es típusú diabetes mellitus (36,1%); HDL-koleszterin szintje < 35 mg/dl (11,6%), EKG-val vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hypertrophia (20,9%) ill. aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges végpont a halálos kimenetelű coronaria-betegség, vagy nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus események által alkotott összetett végpont volt. Az elsődleges végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség az amlodipin alapú, ill. a klórtalidon alapú kezelés között (RR: 0,98; 95%-os CI: 0,90-1,07; p = 0,65). A másodlagos végpontok közül a szívelégtelenség (része az összetett cardivoscularis végpontnak) előfordulása szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban a klórtalidon-csoporthoz hasonlítva (10,2% vs. 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: 1,25-1,52; p < 0,001). Nem volt szignifikáns különbség továbbá a bármilyen eredetű mortalitás tekintetében sem az amlodipin-, ill. a klórtalidon alapú kezelés között (RR: 0,96; 95%-os CI: 0,89-1,02; p = 0,20).

Gyermekek és serdülők (6 éves és annál idősebb)
Egy, 268, túlnyomórészt secundaer hypertoniában szenvedő, 6-17 éves gyermek és serdülő részvételével végzett vizsgálatban az amlodipin 2,5 mg-os és 5,0 mg-os dózisainak placebóval történő összehasonlítása azt mutatta, hogy mindkét dózis a placebóhoz képest szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a szisztolés vérnyomást. A két dózis közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.
Az amlodipin hosszú távú hatását a növekedésre, a pubertásra és az általános fejlődésre nem vizsgálták. Az amlodipin hosszú távú hatásossága a felnőttkori cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésében, a gyermekkorban történt kezelés esetén nem bizonyított.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Lizinopril

A lizinopril orálisan aktív, szulfhidril csoportot nem tartalmazó ACE-gátló.

Felszívódás
Lizinopril *per os* alkalmazása után a maximális plazmakoncentráció kb. 7 óra múlva érhető el, bár akut myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél a plazmakoncentráció maximuma némi késéssel volt megfigyelhető. A vizelettel kiürített mennyiség alapján a lizinopril felszívódásának átlagos mértéke kb. 25%, a vizsgált 5-80 mg dózistartományban. Az egyének közötti variabilitás miatt az értékek 6-60% között változhatnak. A lizinopril abszolút biohasznosulása kb. 16%-ra csökken a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A lizinopril felszívódását a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás
A lizinopril a keringő ACE-ken kívül nem kötődik más szérumfehérjéhez. Patkányokon végzett kísérletek alapján a lizinopril csak kismértékben jut át a vér-agy gáton.

Elimináció
A lizinopril nem metabolizálódik, és változatlan formában ürül a vizelettel. Többszöri alkalmazás után a lizinopril akkumulációs effektív felezési ideje 12,6 óra. Egészséges embereknél a lizinopril-clearence hozzávetőleg 50 ml/perc. A csökkenő szérumkoncentrációk elnyújtott terminális fázist eredményeznek, de ez nem okoz hatóanyag-akkumulációt. Ez a terminális fázis valószínűleg a szaturálható ACE-kötéseket mutatja, és nem arányos a dózissal.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Májkárosodás
Cirrhosisos betegeknél a rossz májfunkció következtében csökken a lizinopril abszorpciója (a vizelettel történő kiválasztás alapján meghatározva kb. 30%-kal), ugyanakkor a csökkent kiürülés eredményeként nő a lizinopril-expozíció (közel 50%-kal) az egészséges emberekéhez képest.

Vesekárosodás
A veesekárosodás csökkenti a lizinopril eliminációját, mely a vesén keresztül ürül. Ez a csökkenés csak akkor válik klinikailag jelentőssé, ha a glomeruláris filtrációs ráta értéke 30 ml/percnél kisebb. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearence: 30-80 ml/perc) esetén az átlagos AUC csak 13%-kal emelkedett, míg súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearence: 5-30 ml/perc) esetén az AUC-érték átlaga a normális 4,5-szeresére nőtt. A lizinopril dialízissel eltávolítható. 4 órás dialízis során a plazma lizinopril-koncentrációja átlagosan 60%-kal csökken, a dialízis-clearance 40-55 ml/perc.

Szívelégtelenség
Szívelégtelenségben a lizinopril-expozíció az egészséges emberekéhez képest nő (az AUC-érték kb. 125%-kal nagyobb). Ugyanakkor, a vizeletből visszanyert lizinopril alapján, a felszívódás kb. 16%-ra csökken az egészséges emberekéhez képest.

Gyermekek és serdülők
A lizinopril farmakokinetikai tulajdonságait 29, 6-16 éves korú, hypertoniás gyermek és serdülő esetében vizsgálták, akiknek a glomeruláris filtrációs rátája 30 ml/perc/1,73 m^2 fölött volt. A 0,1-0,2 mg/ttkg dózisok alkalmazását követően, a lizinopril a dinamikus egyensúlyi állapotban mért maximális plazmakoncentrációt 6 óra múlva érte el. A vizelettel kiürített mennyiség alapján a lizinopril felszívódásának mértéke kb. 28% volt. Ezek az értékek hasonlóak a felnőtteknél korábban kapott értékekhez.
Az AUC- és a C_{max}-értékek gyermekek és serdülők esetében ebben a vizsgálatban megegyeztek a felnőttek esetében megfigyelt értékekkel.

Idősek
Időseknél magasabbak a vérszintek és nagyobb a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület is (körülbelül 60%-kal), a fiatalokkal összehasonlítva.

Amlodipin

Felszívódás, eloszlás és plazmafehérje-kötődés
Terápiás dózisok *per os* adását követően az amlodipin jól felszívódik, a plazma csúcskoncentrációt a bevétel után 6-12 órán belül éri el. Abszolút biohasznosulása 64-80%. Eloszlási térfogata megközelítőleg 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok szerint a keringő amlodipin 97,5%-a kötődik plazmafehérjékhez.
Az amlodipin biohasznosulása nincs összefüggésben az étkezéssel.

Biotranszformáció és elimináció
A terminális felezési idő 35-50 óra, ez megfelel a napi egyszeri alkalmazásnak. A májban nagymértékben metabolizálódik inaktív metabolitokká. A változatlan forma 10%-a, az inaktív metabolitok 60%-a a vizelettel választódik ki.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Májkárosodás
Az amlodipin májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. Májelégtelenségben szenvedő betegek esetében csökken az amlodipin-clearence, ami hosszabb felezési időt és körülbelül 40-60%-kal magasabb AUC-értéket eredményez.

Idősek
A plazma csúcskoncentráció kialakulásának ideje idős és fiatalabb személyeknél hasonló. Időseknél az

amlodipin-clearance valamelyest csökken, az AUC és az eliminációs felezési idő nő. Pangásos szívelégtelenségben az AUC és a felezési idő növekedése a vizsgált korosztálynak megfelelő volt.

Gyermekek és serdülők
Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatot végeztek 74, hypertoniában szenvedő, 1-17 éves gyermek és serdülő részvételével (34 beteg 6-12 éves korú és 28 beteg 13-17 éves korú volt), akik naponta egyszer vagy kétszer 1,25 mg és 20 mg közötti dózisban kaptak amlodipint. A 6-12 éves gyermekeknél a jellemző orális clearance (Cl/F) fiúknál 22,5 l/óra és lányoknál 16,4 l/óra, míg a 13-17 év közötti serdülőknél ez az érték a fiúknál 27,4 l/óra és a lányoknál 21,3 l/óra volt. Az egyének között, az expozíció tekintetében nagy variabilitást figyeltek meg. A 6 év alatti gyermekekre vonatkozóan jelentett adatok korlátozottak.

Fix dózisú kombináció
A Lisidipin hatóanyagai között nem írtak le farmakokinetikai kölcsönhatásokat. A farmakokinetikai paraméterek (AUC, C_{max}, t_{max}, felezési idő) nem különböztek a külön-külön adott összetevők értékeitől.

A táplálék nem befolyásolja a Lisidipinhatóanyagainak a felszívódását a tápcsatornából.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai vizsgálatokat nem végeztek a lizinopril-amlodipin kombinációval.

Lizinopril
A hagyományos – általános farmakológiai, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.
Az ACE-gátlókról, mint gyógyszerhatástani csoportról kimutatták, hogy a magzati fejlődés késői szakaszában magzati halált és magzati fejlődési rendellenességeket okoz, amelyek különösen a koponyát érintik. Foetotoxicitásról, az intrauterin növekedés csökkenéséről és a ductus arteriosus záródásának elmaradásáról is beszámoltak. Ezek a fejlődési rendellenességek valószínűleg részben az ACE-gátlók közvetlenül a magzati renin-angiotenzin rendszerre kifejtett hatásának, részben pedig az anyai hypotonia következtében csökkenő magzati-placentalis véráramlás miatt jelentkező ishaemiának és a csökkenő oxigén-/tápanyag-ellátásnak a következményei.

Amlodipin
Reproduktív toxicitás
Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok a szülés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdás időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva, mg/ttkg alapon.

Termékenység károsodása
Legfeljebb 10 mg/ttkg/napi dózisú (ami a mg/m^2 alapon számolt maximálisan javasolt 10 mg/nap javasolt humán dózis 8-szorosa*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át, párzás előtt) termékenységre gyakorolt hatás nem volt. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/ttkg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát dózisokkal, csökkent a plazma folliculus-stimuláló hormon- (FSH) és tesztoszteron-szintje, valamint a spermiumok denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás
Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számolt koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást.
A legnagyobb dózis (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese* a mg/m^2 alapon javasolt napi 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható dózist, a patkányoknál azonban nem.
A mutagenitási vizsgálatok hatóanyaggal kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem

mutattak.

*50 kg-os testtömeget véve alapul.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

kalcium-hidrogén-foszfát
mannit
hidegen duzzadó kukoricakeményítő
nátrium-keményítő-glikolát (A típusú)
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A tabletta PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolásban és dobozban kerül forgalomba.
A doboz 20, 30, 60 vagy 90 db tablettát tartalmaz buborékcsomagolásokban, valamint egy betegtájékoztatót.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✠ (egy keresztes)
Osztályozás: II. csoport
Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA, Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-23772/01	20×
OGYI-T-23772/02	30×
OGYI-T-23772/03	60×

OGYI-T-23772/04 90×

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. október 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2020.december 16.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lisidipin 20 mg/5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg lizinoprilt (lizinopril-dihidrát formájában) és 5 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 11,00 ± 0,15 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború felületű tabletta, egyik oldalán bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „L A 1” jelöléssel ellátva.
A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Essentialis hypertonia kezelése felnőtteknél.

A Lisidipin olyan felnőttek számára javallott szubsztitúciós kezelésként, akiknek a vérnyomása megfelelően kontrollálható a készítményben találhatóval azonos dózisú, egyidejűleg adott lizinoprillel és amlodipinnel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt dózis egy tabletta naponta. A maximális napi dózis egy tabletta.
Általánosságban a fix dózisú kombinációt tartalmazó készítmények nem alkalmasak kezdeti terápiára.

A Lisidipin csak azon betegek számára javallott, akiknél a dózis titrálása során a lizinopril optimális fenntartó dózisát a 20 mg-ra és az amlodipin optimális fenntartó dózisát 5 mg-ra állították be.

Amennyiben az adagolás módosítása szükséges, a kombináció összetevőinek külön-külön titrálása mérlegelhető.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
A vesekárosodásban szenvedő betegek számára az optimális kezdő- és fenntartó dózis meghatározása érdekében a betegek dózisát egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani.
A veseműködést, a szérum kálium- és nátriumszinteket monitorozni kell a Lisidipin-kezelés ideje alatt.
A vesefunkció romlása esetén abba kell hagyni a Lisidipin alkalmazását és helyette annak hatóanyagait kell adni, megfelelően beállított dózisban. Az amlodipin nem dializálható.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem állapítottak meg adagolási javaslatot, ezért a dózist körültekintéssel kell kiválasztani és az alacsonyabb dózistartománnyal kell kezdeni (lásd 4.4 és 5.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegek számára az optimális kezdő- és fenntartó dózis meghatározása érdekében a dózist egyedileg, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell beállítani.
Az amlodipin farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén az amlodipin adagolását a legkisebb dózissal kell kezdeni és lassan titrálni.

Gyermekek és serdülők (< 18 év)
A Lisidipin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek (> 65 év)
Idősek kezelését fokozott körültekintéssel kell végezni.
A klinikai vizsgálatok során nem fordult elő az amlodipin vagy a lizinopril hatásosságának vagy biztonságosságának életkorfüggő változása. Az idősek számára optimális fenntartó dózis meghatározását személyre szabottan, a lizinopril és az amlodipin összetevők dózisait külön-külön titrálva kell végezni.

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazásra.

Mivel a felszívódását a táplálék nem befolyásolja, a Lisidipin tabletta az étkezésektől függetlenül bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A lizinoprillel kapcsolatosan:
- lizinoprillel vagy bármely más angiotenzin-konvertáló enzimgátlóval (ACEI) szembeni túlérzékenység;
- korábbi ACE-gátló-kezeléshez kapcsolódó angiooedema a kórelőzményben;
- hereditaer vagy idiopathiás angiooedema;
- a terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- A Lisidipin tabletta egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m^2) (lásd 4.5 és 5.1 pont).
- Szakubitril/valzartán-terápia egyidejű alkalmazása. A Lisidipin-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdeni (lásd még 4.4. és 4.5 pont).

Az amlodipinnel kapcsolatosan:
- amlodipinnel vagy bármely más dihidropiridin-származékkal szembeni túlérzékenység;
- súlyos hypotonia;
- sokk (ideértve a cardiogen sokkot is);
- a bal kamra kiáramlási pályájának obstrukciója (pl. súlyos fokú aortastenosis);
- akut myocardialis infarctust követő hemodinamikailag instabil szívelégtelenség.

A Lisidipin tablettához kapcsolódóan
Az egyes monokomponensekhez köthető összes fentebb részletezett ellenjavallat vonatkozik a a fix kombinációjú készítményre is.
- A készítmény, 6.1 pontban felsorolt, bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az egyes monokomponensekhez köthető minden, alább részletezett figyelmeztetés megfontolandó a Lisidipin fix kombináció esetében is.

A lizinoprillel kapcsolatosan

Tüneteket okozó hypotonia
Tüneteket okozó hypotonia ritkán észlelhető a szövődménymentes hypertoniás betegeknél. A lizinoprilt kapó hypertoniás betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő hypotonia volumenhiány, pl. vízhajtó-kezelés, sószegény diéta, dialízis, hasmenés vagy hányás, illetve súlyos renin-függő hypertonia esetén (lásd 4.5 és 4.8 pont). Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél kísérő veseelégtelenséggel, vagy anélkül is megfigyeltek tüneteket okozó hypotoniát. Ez legnagyobb valószínűséggel a súlyosabb fokú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél fordul elő, amit a nagy dózisú kacsdiuretikum alkalmazás, a hyponatraemia vagy a funkcionális vesekárosodás jelez. A tüneteket okozó hypotonia fokozott kockázatának kitett betegeknél a kezelés elkezdésekor és a dózismódosításkor szoros monitorozás szükséges. Hasonló megfontolások vonatkoznak az ischaemiás szívbetegségben, vagy cerebrovascularis betegségben szenvedőkre is, akiknél a nagymértékű vérnyomáscsökkenés myocardialis infarctust vagy cerebrovascularis történést okozhat.

Hypotonia esetén a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban sóoldatot kell adni. Az átmeneti hipotenzív válasz nem jelenti a további adagolás ellenjavallatát, mivel a lizinopril általában probléma nélkül adagolható tovább, miután a volumenpótlásra a vérnyomás rendeződött. Normál vagy alacsony vérnyomású, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a lizinopril alkalmazása esetén a szisztémás vérnyomás tovább csökkenhet. Erre a hatásra számítani lehet, és emiatt általában nem kell leállítani a kezelést. Ha a hypotonia tüneteket okoz, szükség lehet a lizinopril dózisának csökkentésére vagy a lizinopril-kezelés leállítására.

Hypotonia akut myocardialis infarctusban
A lizinopril-kezelés nem kezdhető el akut myocardialis infarctusban azoknál a betegeknél, akiknél a vazodilatátor kezelés után fennáll a további súlyos hemodinamikai rosszabbodás kockázata. Ilyen betegek azok, akiknek a szisztolés vérnyomása 100 Hgmm vagy kevesebb, illetve akik a cardiogen sokk állapotában vannak. Az infarctust követő első 3 napban a dózist csökkenteni kell, ha a szisztolés vérnyomás 120 Hgmm vagy kevesebb. A fenntartó dózist 5 mg-ra, vagy átmenetileg 2,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a szisztolés vérnyomás 100 Hgmm vagy kevesebb. Ha a hypotonia tartósan fennáll (a szisztolés vérnyomás 90 Hgmm vagy kevesebb több mint 1 órán át), a lizinopril-kezelést le kell állítani.

Aorta- és mitrális billentyű stenosis/hypertrophiás cardiomyopathia
A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, a lizinoprilt elővigyázatosan kell adni a mitrális billentyű stenosisában és a balkamrai kiáramlási pálya obstrukciója, pl. aortastenosis vagy hypertrophiás cardiomyopathia, esetén.

Vesekárosodás
Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance < 80 ml/perc) a lizinopril kezdő adagolását a beteg kreatinin-clearance-e, ezt követően pedig a beteg kezelésre adott válasza alapján kell beállítani. A kálium-, és kreatininszint rutinszerű monitorozása ezen betegek szokásos orvosi kezelésének részét képezi.
Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az ACE-gátló-kezelés elkezdését követően jelentkező hypotonia tovább ronthatja a veseműködést. Ilyen helyzetben beszámoltak akut veseelégtelenségről, ami általában reverzibilis volt.
Néhány, bilaterális arteria renalis stenosisban vagy az egyetlen működő vese arteria renalis stenosisában szenvedő, angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral kezelt betegnél a vér urea-, és a szérum kreatininszintjének emelkedését észlelték, ami a kezelés leállítása után általában rendeződött. Ez különösen veseelégtelenségben szenvedő betegeknél valószínű. Egyidejűleg fennálló renovascularis hypertonia esetén fokozott a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kockázata. Ezeknél a betegeknél a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett, kis dózisokkal kell elkezdeni, és a dózist óvatosan kell titrálni. Mivel a diuretikum-kezelés a fentieket súlyosbíthatja, a lizinopril-kezelés első heteiben a diuretikum-kezelést le kell állítani, és a vesefunkciót monitorozni kell.
Néhány hypertoniás betegnél a renovascularis betegség fennállásának jele nélkül is észlelték a vér urea-, és a szérum kreatininszint – általában kismértékű és átmeneti – emelkedését, különösen, ha a lizinoprilt diuretikummal együtt adták. Ez nagyobb valószínűséggel fordul elő előzetesen már fennálló

vesekárosodás esetén. Szükség lehet a dózis csökkentésére és/vagy a diuretikum és/vagy a lizinopril adásának leállítására.
Akut myocardialis infarctusban a lizinopril-kezelés nem kezdhető el azoknál a betegeknél, akiknél a vesekárosodás nyilvánvaló, amit a 177 mikromol/l feletti szérum kreatininszint és/vagy az 500 mg-ot meghaladó 24 órás fehérjeürítés jelez. Ha a vesekárosodás a lizinopril-kezelés alatt alakul ki (a szérum kreatininkoncentráció meghaladja a 265 mikromol/l-t vagy a kezelés előtti érték kétszeresét), az orvosnak mérlegelnie kell a lizinopril-kezelés leállítását.

Túlérzékenység, angiooedema
Az arc, a végtagok, az ajkak, a nyelv, a gége és/vagy a garat angiooedemáját „ritka" előfordulással jelentették angiotenzin-konvertáló enziminhibitorral, köztük lizinoprillel kezelt betegeknél. Ez a kezelés folyamán bármikor előfordulhat. Ilyen esetben a lizinopril-kezelést azonnal le kell állítani, és megfelelő kezelést, valamint monitorozást kell kezdeni, és a beteg csak a tünetek teljes megszűnését követően bocsátható el a kórházból. Még azokban az esetekben is tartós megfigyelésre lehet szükség, ahol a duzzadás kizárólag a nyelvet érinti, légzési elégtelenség nélkül, mivel az antihisztamin- és kortikoszteroid-kezelés hatása kevésnek bizonyulhat.
Nagyon ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek a gége és a nyelv oedemájával járó angiooedema miatt. Nagy valószínűséggel légúti elzáródás alakul ki azoknál a betegeknél, akiknél a nyelv, a gége vagy a garat érintett, különösen, ha az anamnézisben a légutakat érintő műtét szerepel. Ilyen esetben azonnal sürgősségi kezelést kell kezdeni. Ebbe beletartozhat adrenalin adása és/vagy az átjárható légutak biztosítása. A beteget szoros orvosi felügyelet alatt kell tartani a tünetek teljes és tartós megszűnéséig.
Az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok nagyobb gyakorisággal okoznak angiooedemát fekete bőrű betegeknél, mint a nem fekete bőrűeknél.
Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében nem ACE-gátló okozta angiooedema szerepel, fokozott lehet az angiooedema kialakulásának kockázata az ACE-gátló adása alatt (lásd 4.3 pont).

Az ACE-gátlók szakubitril/valzartánnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angiooedema kialakulásának fokozott kockázata miatt. A szakubitril/valzartán-kezelést legkorábban 36 órával a lizinopril utolsó adagját követően szabad elkezdeni. A lizinopril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdeni (lásd 4.3. és 4.5 pont).

Az ACE-gátlók racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptinnel egyidejű alkalmazása az angiooedema kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (pl. a légutak vagy a nyelv, légzéskárosodással vagy anélkül jelentkező duzzanata) (lásd 4.5 pont). A racekadotril-, mTOR-gátló- (például szirolimusz, everolimusz és temszirolimusz) és vildagliptin-kezelés megkezdésekor elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már ACE-gátló-kezelésben részesülnek.

Anafilaktoid reakciók hemodializált betegeknél
Anafilaktoid reakció jelentkezését észlelték high-flux membránokkal (pl. AN 69) dializált, egyidejűleg ACE-gátlóval kezelt betegeknél. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell más típusú dializáló membrán használatát vagy másfajta vérnyomáscsökkentő alkalmazását.

Anafilaktoid reakciók alacsony sűrűségű (low-density) lipoprotein (LDL)-aferezis során
ACE-gátlót kapó betegeknél ritkán életveszélyes anafilaktoid reakció jelentkezését észlelték dextrán-szulfáttal végzett alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-aferezis során. Ez a reakció elkerülhető volt, ha az egyes aferezisek előtt az ACE-gátló adását átmenetileg leállították.

Deszenzitizáció
ACE-gátlót kapó betegeknél a deszenzitizáló (pl. *Hymenoptera venommal* végzett) kezelés alatt tartós anafilaktoid reakciók jelentkeztek. Ezeknél a betegeknél az ilyen reakciókat el lehetett kerülni, ha az ACE-gátló-kezelést átmenetileg leállították, de ismételten jelentkeztek, ha a gyógyszert véletlenül újra adták.

Májelégtelenség
Nagyon ritkán az ACE-gátlókkal kapcsolatban egy cholestaticus sárgasággal kezdődő szindrómát

észleltek, amely fulmináns necrosishoz és (néha) halálhoz vezet. Ennek a szindrómának a mechanizmusa nem tisztázott. Azoknál a lizinoprilt kapó betegeknél, akiknél sárgaság alakul ki, vagy a májenzimértékek jelentősen emelkednek, a lizinopril adását le kell állítani, és megfelelő orvosi utánkövetésre van szükség.

Neutropenia/agranulocytosis
Neutropeniról, agranulocytosisról, trombocytopeniaról és anaemiaról számoltak be az ACE-gátlókat szedő betegeknél. Neutropenia ritkán jelentkezik a normál veseműködésű, és egyéb komplikáló tényezőtől mentes betegeknél. A neutropenia és az agranulocytosis az ACE-gátló-kezelés leállítását követően megszűnik. A lizinoprilt csak rendkívül óvatosan szabad alkalmazni kollagén érbetegségben szenvedő, immunszuppresszáns kezelés alatt álló, allopurinollal vagy prokainamiddal kezelt betegeknél, illetve ezen komplikáló tényezők kombinációja esetén, különösen, ha már eleve vesekárosodás áll fenn. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzések alakultak ki, amelyek egyes esetekben nem reagáltak az intenzív antibiotikus kezelésre. Ha a lizinoprilt ilyen betegeknek adják, a fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése javasolt, és figyelmeztetni kell a betegeket, hogy jelezzék, ha bármilyen fertőzésre utaló jelet észlelnek.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja
Bizonyíték van arra, hogy az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy az aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és a vesekárosodás kockázatát (beleértve az akut veseelégtelenséget is), ezért a RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).
Ha a kettős blokád-kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, az elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.
Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Etnikai különbségek
Az angiotenzin-konvertáló enzim-inhibitorok nagyobb gyakorisággal okoznak angiooedemát a fekete bőrű betegeknél, mint a nem fekete bőrűeknél.
A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, a lizinopril is kevésbé hatékonyan csökkenti a vérnyomást a fekete bőrű betegeknél a nem fekete bőrűekhez képest, valószínűleg a fekete bőrű hypertoniás betegek közötti alacsony reninszint nagyobb prevalenciája miatt.

Köhögés
ACE-gátlók alkalmazása során köhögés jelentkezését észlelték. A köhögés jellemzően nem produktív, tartósan fennálló, és a kezelés leállítása után megszűnik. Az ACE-gátlók által kiváltott köhögés lehetőségét a köhögés differenciáldiagnózisa során figyelembe kell venni.

Sebészeti beavatkozás/anesztézia
Nagy műtéti beavatkozás vagy vérnyomáscsökkenést okozó szerekkel végzett anesztézia során a lizinopril gátolhatja a kompenzatorikus renin-felszabadulás által kiváltott angiotenzin-II-képződést. Ha hypotonia jelentkezik, és annak hátterében ezt a mechanizmust feltételezik, az állapot volumenpótlással rendezhető.

Szérumkáliumszint
Az ACE-gátlók hyperkalaemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás az ép vesefunkciójú betegeknél általában nem jelentős. Hyperkalaemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkciójú, vagy diabeteses betegek esetén, és/vagy káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító vízhajtók (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid) egyidejű alkalmazása, továbbá a szérumkáliumszintet emelő egyéb gyógyszerek (pl. heparin, trimetoprim vagy a ko-trimoxazol, másnéven trimetoprim/szulfametoxazol), továbbá különösen aldoszteron-antagonisták vagy angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén. Az ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél a káliummegtakarító diuretikumok és az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni, és monitorozni kell a szérum káliumszintjét és a vesefunkciót (lásd 4.5 pont).

Diabetes
Orális antidiabetikummal vagy inzulinnal kezelt diabeteses betegeknél a vércukorszintet szoros monitorozás alatt kell tartani az ACE-gátló-kezelés első hónapja alatt (lásd 4.5 pont).

Lítium
A lítium és lizinopril együttes alkalmazása általában nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Terhesség
ACE-gátlóval történő kezelést a terhesség alatt nem szabad elkezdeni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elindítani (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Az amlodipinnel kapcsolatosan

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

Szívelégtelenség
A szívelégtelenségben szenvedő betegeket óvatosan kell kezelni. Egy, súlyos (NYHA besorolás szerint III. és IV. stádiumú) szívelégtelenségben szenvedő betegek bevonásával végzett, hosszú távú, placebokontrollos klinikai vizsgálat során nagyobb gyakorisággal jelentették a tüdőödéma előfordulását az amlodipinnel kezelt csoportban a placebocsoporthoz képest (lásd 5.1 pont). Pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a kalciumcsatorna-blokkolókat, beleértve az amlodipint is, fokozott körültekintéssel kell alkalmazni, mert megnövelhetik a jövőbeli cardiovascularis események kockázatát valamint a mortalitást.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik, és az AUC értékek nagyobbak; adagolási javaslatot nem állapítottak meg. Ezért ilyen betegeknél az amlodipin adagolását a dózistartomány kisebb dózisaival kell kezdeni, és mind a kezelés elején, mind dózisemelés során körültekintéssel kell eljárni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében lassú dózistitrálásra és fokozott ellenőrzésre lehet szükség.

Idősek
Idősek esetében a dózisemeléskor a legnagyobb körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Az amlodipint ilyen betegeknél a szokásos dózisban lehet alkalmazni. Az amlodipin plazmakoncentrációjának változása nem függ össze a vesekárosodás mértékével. Az amlodipin nem dializálható.

A Lisidipin nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A lizinoprillel kapcsolatos kölcsönhatások

Vérnyomáscsökkentők
A lizinopril vérnyomáscsökkentő hatását a vele együtt adott más vérnyomáscsökkentő szerek (pl. gliceril-trinitrát és egyéb nitrátok, illetve egyéb vazodilatátorok) fokozhatják.
A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotoniát, hyperkalaemiát és vesekárosodást (beleértve az akut veseelégtelenséget is), mint a csak egyféle RAAS-ra ható szer

alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Az angiooedema kockázatát növelő gyógyszerek
ACE-gátlók és szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angiooedema kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.3. és 4.4 pont).
Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz), vagy neutrális endopeptidáz (NEP) gátlókkal (pl. racekadotril), szöveti plazminogén aktivátorral vagy vildagliptinnel az angiooedema kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

Diuretikumok
Ha diuretikummal egészítik ki a lizinoprilt kapó beteg kezelését, a vérnyomáscsökkentő hatás általában additív. A diuretikumot kapó betegeknél, és különösen azoknál, akiknél a diuretikus terápiát a közelmúltban kezdték, a lizinopril hozzáadása túlzott mértékű vérnyomáscsökkenést okozhat.
A tüneteket okozó hypotonia lehetősége a minimálisra csökkenthető, ha a diuretikum adását leállítják a lizinopril-kezelés elkezdése előtt (lásd 4.4 és 4.2 pont).

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók
Bár a szérum káliumszintje általában a normál tartományon belül marad, néhány, lizinoprillel kezelt betegnél előfordulhat hyperkalaemia. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók a szérum káliumszintjének jelentős növekedését válthatják ki, különösen a vesekárosodásban szenvdő betegeknél.
Elővigyázatosság szükséges a lizinopril egyéb, a szérum káliumszintjét növelő készítményekkel, így például trimetoprimmel és ko-trimoxazollal (trimetoprim/szulfametoxazol) együttes alkalmazásakor is, ugyanis ismert, hogy a trimetoprim káliummegtakarító diuretikumhoz, például az amiloridhoz hasonló hatást fejt ki. Ezért a lizinopril és az említett gyógyszerek kombinált alkalmazása nem ajánlott. Amennyiben az együttadás indokolt, ezeket megfelelő óvatossággal és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4. pont).

Ha a lizinoprilt káliumürítő diuretikummal adják együtt, a diuretikum-indukálta hypokalaemia javulhat.

Ciklosporin: ACE-gátlók és ciklosporin egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Heparin: Az ACE-gátlók heparinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Lítium
Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazása esetén a szérum lítiumkoncentrációk reverzibilis emelkedését és toxicitást észleltek. Tiazid diuretikumok egyidejű adása fokozhatja a lítiumtoxicitás kockázatát, és felerősítheti az ACE-gátlók miatt már fokozott lítiumtoxicitást.
A lizinopril alkalmazása lítiummal nem javasolt, de ha a kombináció feltétlenül szükséges, a szérum lítiumszintjét gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), beleértve a ≥ 3 g/nap dózisban adott acetilszalicilsavat is
ACE-inhibitorok és nem-szteroid gyulladásgátlók (pl. a gyulladásgátló adagolásban adott acetilszalicilsav, COX-2-gátlók és nem-szelektív NSAID-készítmények) egyidejű alkalmazása csökkentheti az antihipertezív hatást. Az ACE-gátlók és NSAID-ok egyidejű alkalmazása megnövelheti a vesekárosodásnak – beleértve az akut veseelégtelenséget és a szérum káliumszint emelkedését is – kockázatát, különösen az eleve vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezek a hatások általában reverzibilisek. A kombináció alkalmazása óvatosságot igényel, különösen időseknél. Ennek megfelelően a kezelés elején, majd a kezelés során időnként, javasolt a vesefunkció monitorozása, valamint a beteg megfelelő hidrálása.

Arany
Aranytartalmú (pl. nátrium-aurotiomalát) injekció alkalmazása után a nitritoid reakciókat (vazodilatációs tünetek, kipirulás, hányinger, szédülés és hypotonia, ami nagyon súlyos is lehet)

gyakrabban jelentettek az ACE-gátlókkal egyidejűleg kezelt betegeknél.

Triciklusos antidepresszánsok/antipszichotikumok/anesztetikumok
Bizonyos anesztetikumok, triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok ACE-gátlókkal együttes alkalmazása tovább csökkentheti a vérnyomást (lásd 4.4 pont).

Szimpatomimetikumok
A szimpatomimetikumok csökkenthetik az ACE-gátlók antihipertezív hatását.

Antidiabetikumok
Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók és antidiabetikumok (inzulinok, orális antidiabetikumok) együttadása fokozhatja a hypoglykaemia kockázatával járó vércukorszint csökkentő hatást. Ez a jelenség gyakoribbnak tűnik a kombinált kezelés első heteiben, valamint vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Acetilszalicilsav, trombolitikumok, béta-blokkolók, nitrátok
A lizinopril alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval (kardiológiai dózisban), trombolitikumokkal, béta-blokkolókkal és/vagy nitrátokkal.

Az amlodipinnel összefüggő kölcsönhatások

Egyéb gyógyszerek hatása az amlodipinre

CYP3A4-inhibitorok
Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal (proteáz-inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) egyidejű alkalmazása szignifikánsan megemelheti az amlodipin-expozíciót, ami a hypotonia megnövekedett kockázatát eredményezheti. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. A betegek klinikai megfigyelése javasolt, és ennek alapján a dózis módosítása szükséges lehet.

A klaritromicin a CYP3A4 egyik inhibitora. Fokozott a hypotonia kockázata azoknál a betegeknél, akik a klaritromicint amlodipinnel együtt kapják. A betegek szoros megfigyelése javasolt, ha az amlodipint klaritromicinnel egyidejűleg adagolják.

CYP3A4-induktorok
Ismert CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén megváltozhat az amlodipin plazmakoncentrációja. Emiatt monitorozni kell a vérnyomást, és meg kell fontolni a dózis módosítását az egyidejű gyógyszeralkalmazás alatt és után is, különösen erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) alkalmazása esetén.

Az amlodipin együttadása grépfrúttal vagy grépfrútlével nem javasolt, mert ez néhány betegnél az amlodipin biohasznosulásának növekedéséhez vezethet, fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezve.

Dantrolén (infúzió)
Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés-összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegek esetében, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint pl. az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

Az amlodipin hatása egyéb gyógyszerekre

Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása hozzáadódik az egyéb antihipertenzív hatású gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásához.

Takrolimusz

Amlodipinnel együttes alkalmazáskor fennáll a kockázata a takrolimusz megnövekedett vérszintjének, de ennek az interakciónak a farmakokinetikai mechanizmusa még nem teljesen ismert. A takrolimusz-toxicitás elkerülése érdekében monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét azoknál a betegeknél, akik a takrolimusz-terápia alatt amlodipint kapnak, és ha szükséges, módosítani kell a takrolimusz dózisát.

mTOR (mammalian target of rapamycin)-gátlók
Az mTOR-gátlók, úgymint a szirolimusz, temszirolimusz és everolimusz CYP3A-szubsztrátok. Az amlodipin gyenge CYP3A-inhibitor. Az amlodipin egyidejű adása mTOR-gátlókkal növelhet az mTOR-gátló-expozíciót.

Ciklosporin
Ciklosporinnal és amlodipinnel nem végeztek gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatokat egészséges önkéntesek vagy más betegcsoportok körében, kivéve a vesetranszplantált betegeket, akiknél a ciklosporin mélyponti koncentrációjának változó mértékű növekedését (átlagosan 0-40%) figyelték meg. Amlodipin-kezelésben részesülő vesetranszplantált betegek esetében fontolóra kell venni a ciklosporin-szintek monitorozását, és szükség esetén csökkenteni kell a ciklosporin dózisát.

Szimvasztatin
10 mg amlodipin többszöri alkalmazása 80 mg szimvasztatin egyidejű szedése mellett 77%-kal emelte a szimvasztatin-expozíciót, az önmagában adott szimvasztatinnal összehasonlítva. Amlodipinnel kezelt betegeknél a szimvasztatin napi dózisát 20 mg-ra kell csökkenteni.

Klinikai kölcsönhatás-vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, digoxin vagy warfarin farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Lisidipin alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt, a második és harmadik trimeszterben pedig ellenjavallt.

Nem áll rendelkezésre megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokból származó tapasztalat a lizinopril és az amlodipin terhes nőknél történő alkalmazásáról. Azonban a terhesség alatt a két hatóanyag vagy nem ajánlott vagy ellenjavallt (az egyes hatóanyagokra vonatkozó részletes adatokat lásd alább).

A Lisidipin szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elindítani. (lásd 4.4 pont).
A Lisidipin-kezelés terhesség alatt nem kezdhető el. Ha a Lisidipin tablettával történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott.

A lizinoprillel kapcsolatosan

ACE-gátló alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt (lásd 4.4 pont). ACE-gátló alkalmazása a második és a harmadik trimeszterben ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók első trimeszterben történő szedésével kapcsolatos, teratogén kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem egyértelmű, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg, és szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elindítani.
Ismert, hogy az ACE-gátlók második és harmadik trimeszterben történő szedése embernél magzatkárosodást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ACE-gátló szedése a terhesség második, illetve harmadik trimeszterében

történt, javasolt a veseműködés és a koponya ultrahangos ellenőrzése. ACE-gátlót szedő anyák csecsemőit fokozottan kell vizsgálni a hypotonia esetleges kialakulása szempontjából (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az amlodipinnel kapcsolatosan

Terhes nőknél az amlodipin biztonságosságát nem bizonyították.
Állatkísérletekben nagy dózisok esetében reprodukcióra gyakorolt toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Alkalmazása a terhesség ideje alatt csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha a betegség önmagában nagyobb kockázatot jelent az anya és a magzat számára.

Szoptatás
Nem áll rendelkezésre adat a lizinopril szoptatáskor történő alkalmazására vonatkozóan.
Az amlodipin kiválasztódik a humán anyatejbe. Becslések szerint a csecsemő által felvett dózis az anyai dózis 3-7%-os interkvartilis tartományában található, de legfeljebb 15%. Az amlodipin csecsemőt érintő hatásai nem ismertek.
A Lisidipin alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt, a szoptatás alatt ajánlott átállni olyan készítményre, melynek biztonságossági profilja jobban alátámasztott, különösen újszülöttek és koraszülöttek esetén.

Termékenység
Megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatokból nem áll rendelkezésre tapasztalat a lizinopril és az amlodipin termékenységre gyakorolt hatásáról.

Az amlodipinnel kapcsolatosan

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermiumok feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipin termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletben, a hímek termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lizinoprillel kapcsolatosan
Gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés és fáradtság jelentkezhet.

Az amlodipinnel kapcsolatosan
Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a beteg szédüléstől, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenved, reakciókészsége romolhat. Javasolt az elővigyázatosság, elsősorban a kezelés elején.

A fentiek alapján a Lisidipin befolyásolhatja a járművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességet (különösen a kezelés kezdeti szakaszában).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Egy kontrollos klinikai vizsgálat (n = 195) során a mellékhatások előfordulási gyakorisága nem volt magasabb a mindkét hatóanyagot egyidejűleg kapó résztvevőknél, mint a monoterápiában részesülő betegek esetében. A mellékhatások megegyeztek az amlodipin és/vagy a lizinopril alkalmazása során korábban már jelentettekkel. A mellékhatások általában enyhék, átmenetiek voltak és ritkán tették szükségessé a kezelés abbahagyását. A leggyakoribb mellékhatások a kombináció alkalmazása esetén a fejfájás (8%), a köhögés (5%) és a szédülés (3%) voltak.

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10); nem gyakori (≥1/1000 – <1/100); ritka (≥1/10 000 – <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a

gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A következő nemkívánatos gyógyszerhatásokról számoltak be a lizinoprillel és amlodipinnel külön-külön végzett kezelés során:

Szervrendszer	**Gyakoriság**	**Lizinopril mellékhatásai**	**Amlodipin mellékhatásai**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	a hemoglobinszint csökkenése, a hematokritérték csökkenése	
	Nagyon ritka	csontvelő-depressszió, agranulocytosis (lásd 4.4 pont), leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, haemolyticus anaemia, anaemia, lymphadenopathia,	thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon ritka	autoimmun betegségek	allergiás reakciók
	Nem ismert	anafilaxiás/anafilaktoid reakció	
Endokrin betegségek és tünetek	Ritka	nem megfelelő antidiuretikushormon-termelés szindróma (SIADH)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon ritka	hypoglykaemia	hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	hangulatváltozás, alvászavarok, hallucináció	álmatlanság, hangulatváltozások (beleértve a szorongást), depresszió
	Ritka	mentális zavartság	zavartság
	Nem ismert	depresszió	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	szédülés, fejfájás	álmosság, szédülés, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
	Nem gyakori	vertigo, paraesthesia, dysgeusia	ájulás tremor, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia
	Ritka	parosmia (szagérzés zavara)	
	Nagyon ritka		fokozott izomtónus perifériás neuropathia
	Nem ismert	ájulás	extrapyramidalis zavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek:	Gyakori		látászavarok (beleértve a kettőslátást is)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori		tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori		palpitatio
	Nem gyakori	myocardialis infarctus,	arrhythmiák

		feltehetően a túlzott hypotonia következménye a nagy kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont), tachycardia, palpitatio	(bradycardia, kamrai tachycardia és pitvarfibrilláció)
	Nagyon ritka		myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	orthostaticus hatások (a hypotoniát is beleértve)	kipirulás
	Nem gyakori	cerebrovascularis történés, feltehetően a túlzott hypotonia következménye a nagy kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont), Raynaud-jelenség	hypotonia
	Nagyon ritka		vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	köhögés	dypnoe
	Nem gyakori	rhinitis	köhögés, rhinitis
	Nagyon ritka	bronchospasmus, allergiás alveolitis/ eosinophil pneumonia, sinusitis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hasmenés, hányás	hasi fájdalom, hányinger, dyspepsia, székelési szokások változása (hasmenés és obstipatio)
	Nem gyakori	hasi fájdalom, hányinger, emésztési zavar	hányás, szájszárazság
	Ritka	szájszárazság	
	Nagyon ritka	pancreatitis, intestinalis angiooedema	pancreatitis, gastritis, gingiva-hyperplasia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon ritka	hepatocellularis vagy cholestaticus hepatitis; icterus, májelégtelenség (lásd 4.4 pont)	hepatitis, icterus, májenzimszint-emelked és**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	bőrkiütés, viszketés	alopecia, bőrkiütés, exanthema, purpura, a bőr elszíneződése, hyperhidrosis, viszketés, csalánkiütés
	Ritka	psoriasis, urticaria, alopecia túlérzékenység/angioneur oticus oedema:	

		angioneuroticus oedema az arcon, végtagokon, ajkakon, nyelven, garatban és/vagy gégén (lásd 4.4 pont)	
	Nagyon ritka	toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, pemphigus, hyperhidrosis, cutan pseudolymphoma*	erythema multiforme, angiooedema, exfoliativ dermatitis, Stevens–Johnson-szindróma, Quincke-oedema, fényérzékenység
	Nem ismert		toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei	Gyakori		bokaduzzanat, izomgörcsök
	Nem gyakori		ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	veseműködési zavar	
	Nem gyakori		vizeletürítési zavar, nocturia, pollakisuria
	Ritka	akut veseelégtelenség, uraemia	
	Nagyon ritka	oliguria/anuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	impotencia	impotencia, gynaecomastia
	Ritka	gynaecomastia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori		oedema
	Gyakori		kimerültség, asthenia
	Nem gyakori	kimerültség, asthenia	mellkasi fájdalom, fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	emelkedett vér karbamidszint, emelkedett szérum kreatininszint, hyperkalaemia, májenzimek szintjeinek emelkedése	testtömeg-növekedés vagy testtömegcsökkenés
	Ritka	emelkedett szérum bilirubinszint, hyponatraemia	

* Beszámoltak olyan tünetegyüttesről, amely a következők közül egy vagy több tünettel járhat: láz, vasculitis, myalgia, arthralgia/arthritis, pozitív antinuclearis antitest (ANA) eredmény, gyorsult vörösvértest-süllyedés, eosinophilia, leukocytosis, bőrkiütés, fotoszenzitivitás vagy egyéb dermatológiai jelenségek.
** Az esetek többségében cholestasissal

Klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok azt mutatják, hogy a lizinoprilt általában jól tolerálják a hypertoniás gyermekek és serdülők, és a lizinopril biztonságossága ebben a korcsoportban

hasonló a felnőttekéhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Lisidipin tablettával történő humán túladagolásról nincs adat.

A lizinopril túladagolásával kapcsolatosan
A túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Az ACE-gátlók túladagolásának tünetei többek között a hypotonia, keringési sokk, elektrolitzavarok, veseelégtelenség, hyperventilatio, tachycardia, palpitatio, bradycardia, szédülés, szorongás és köhögés.

A javasolt kezelés túladagolás esetén fiziológiás nátrium-klorid oldat intravénás infúziója. Hypotonia jelentkezése esetén a beteget a sokk-fektetésben kell elhelyezni. Amennyiben rendelkezésre áll, angiotenzin II infúzió és/vagy katekolaminok intravénás adása is megfontolandó. Ha a bevétel nemrég történt, a lizinopril eliminációjára kell törekedni (pl. hánytatás, gyomormosás, abszorbensek és nátrium-szulfát adása). A lizinopril a keringésből hemodialízissel eltávolítható (lásd 4.4 pont). Terápiarezisztens bradycardia esetén pacemaker-kezelés indokolt. Az életfunkciókat, a szérum elektrolitszintjeit és a kreatininkoncentrációt gyakran kell ellenőrizni.

Az amlodipin túladagolásával kapcsolatosan
Embernél a szándékos túladagolással kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak.

Tünetek
A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagymértékű túladagolás fokozott perifériás vazodilatációt, és valószínűleg reflex tachycardiát okozhat. Beszámoltak kifejezett és feltehetően tartós, szisztémás hypotoniáról – beleértve a halálos kimenetelű sokkot is.

Kezelés
Túladagolás miatti, klinikailag jelentős hypotonia jelentkezésekor aktív cardiovascularis támogatás szükséges, beleértve a szívműködés és légzésfunkció gyakori monitorozását, a végtagok magasra emelését, a keringő folyadéktérfogat és a vizelet mennyiségének ellenőrzését.
Az értónus és a vérnyomás normalizálására vazokonstriktor adható, ha alkalmazása nem ellenjavallt.
A kalciumcsatorna-blokkoló hatás megszüntetésére intravénásan kalcium-glükonát adása hasznos lehet.
Esetenként a gyomormosás hasznos lehet. Egészséges önkénteseknél a 10 mg amlodipin bevétele után azonnal vagy 2 órán belül adott aktív szén csökkentette az amlodipin felszívódását.
Mivel az amlodipin nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, a dialízis alkalmazása valószínűleg nem jelent előnyt.

A *Lisidipin túladagolása* nagymértékű perifériás értágulatot eredményezhet jelentős hypotoniával, keringés-összeomlással, elektrolitzavarokkal, veseelégtelenséggel, hyperventilatióval, tachycardiával, szívdobogásérzéssel, bradycardiával, szédüléssel, szorongással és köhögéssel. Tüneti kezelés (a beteg hanyatt fektetése, a szívműködés, légzés, vérnyomás, a folyadék- és elektrolitháztartás, valamint a kreatininszintek monitorozása és szükség szerinti korrekciója) javasolt. Súlyos hypotonia esetén a lábakat fel kell emelni, és ha az intravénás folyadékpótlás nem eredményez kielégítő reakciót, akkor támogató kezelés mellett perifériás vazopresszor adása válhat szükségessé, amennyiben nem áll fenn ellenjavallat. Ha rendelkezésre áll, angiotenzin-II infúzió adása is mérlegelhető. Kalcium-glükonát intravénás adása elősegítheti a kalciumcsatorna-blokád megszüntetését.
A lizinopril hemodialízissel eltávolítható a szisztémás keringésből. A nagy átáramlási sebességű poliakrilonitril membrán alkalmazása a dialízis alatt kerülendő.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók, lizinopril és amlodipin, ATC kód: C09BB03

A Lisidipin fix dózisú kombináció, a lizinopril és az amlodipin hatóanyagokat tartalmazza.

Lizinopril

Hatásmechanizmus
A lizinopril egy peptidil-dipeptidáz inhibitor. Azt az angiotenzin konvertáló enzimet (ACE) gátolja, amely katalizálja az angiotenzin-I átalakulását a vazokonstriktor peptid angiotenzin-II-vé. Az angiotenzin-II a mellékvesekéreg aldoszteron-szekrécióját is serkenti. Az ACE-gátlás csökkenti az angiotenzin-II koncentrációját, aminek eredménye a csökkent vazopresszor-aktivitás és ugyancsak csökkent aldoszteron-szekréció. Ez utóbbi csökkenése emelkedett szérum-káliumkoncentrációt eredményezhet.

Farmakodinámiás hatások
Ugyan a lizinopril vérnyomáscsökkentő hatását vélhetően főként a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésének gátlásán keresztül éri el, ennek ellenére a lizinopril az alacsony reninszint miatti hypertoniában is antihipertenzív hatásúnak bizonyult. Az ACE azonos a kininász-II emzimmel, amely lebontja a bradikinint. Nem tisztázott, hogy az erős vazodilatátor peptid bradikinin emelkedett szintje szerepet játszik-e a lizinopril terápiás hatásában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
Szívelégtelenségben a lizinopril mortalitásra és morbiditásra gyakorolt hatását nagy (naponta egyszer 32,5 mg vagy 35 mg) és kis (naponta egyszer 2,5 mg vagy 5 mg) dózisok összehasonlításán keresztül vizsgálták. Egy, 3164 beteg bevonásával végzett, a túlélő betegeket 46 hónapig (medián érték) nyomon követő vizsgálatban a kis dózissal történt összehasonlításban a nagydózisú lizinopril-kezelés 12%-os kockázatcsökkenést eredményezett az összetett végpont, vagyis a bármilyen okból bekövetkező halálozás, és a szintén bármilyen okból történő hospitalizáció (p = 0,002), illetve 8%-os kockázatcsökkenést a bármilyen okból bekövetkező halálozás és a cardiovascularis esemény miatti hospitalizáció (p = 0,036) tekintetében. Kockázatcsökkenés volt megfigyelhető a bármilyen ok miatt bekövetkező (8%; p = 0,128), illetve a cardiovascularis mortalitásban (10%; p = 0,073) is. Egy post hoc analízisben a szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek száma 24%-kal (p = 0,002) csökkent a nagydózisú lizinopril alkalmazásakor, szemben a kis dózisokkal. A tünetek tekintetében az előnyös hatások hasonlóak voltak mind a nagy, mind a kis lizinopril dózisokkal kezelt betegeknél.

A vizsgálat eredményei szerint az összesített mellékhatás-profilok mind természetükben, mind számukban hasonlóak voltak a nagy, illetve kis lizinopril dózist kapó betegeknél. Az ACE-gátlásból eredő, olyan várható események, mint a hypotonia vagy a megváltozott vesefunkció jól kezelhetőek voltak és csupán ritkán vezettek a kezelés felfüggesztéséhez. A köhögés kisebb gyakorisággal fordult elő a nagy dózisú lizinoprillel kezelt betegeknél, mint a kis dózisoknál.

A GISSI 3 vizsgálatban 2 × 2 faktoriális elrendezést alkalmaztak a 6 héten keresztül önmagában, illetve kombinációs kezelésben alkalmazott lizinopril és gliceril-trinitrát hatásainak összehasonlítására a kontroll-csoporttal, melynek során 19 394 beteget részesítettek kezelésben az akut myocardialis infarctus bekövetkezte utáni 24 órán belül, és melynek eredményeként a lizinopril 11%-os, statisztikailag szignifikáns kockázatcsökkenést ért el a mortalitásban a kontroll-csoporttal szemben (2p = 0,03). A gliceril-trinitrátnál tapasztalható kockázatcsökkenés nem volt szignifikáns, viszont a lizinopril és gliceril-trinitrát kombináció a mortalitás 17%-os, szignifikáns kockázatcsökkenését eredményezte a kontroll-csoporthoz viszonyítva (2p = 0,02). A mortalitás szempontjából előzetesen magas kockázatúnak tekintett idősek (70 év feletti életkor) és a nők alcsoportjaiban szignifikáns előnyt figyeltek meg a mortalitás és cardialis funkció kombinált végpontja tekintetében. Hat hónap után a

minden betegre, továbbá a magas kockázatú alcsoportokra vonatkozó kombinált végpontban szignifikáns előnyök mutatkoztak a lizinoprillel vagy lizinopril és gliceril-trinitrát kombinációjával 6 hétig kezelt betegeknél, ami a lizinopril preventív hatását bizonyítja. Ahogyan az bármilyen vazodilatátor kezelésnél várható, a lizinopril-terápia a hypotonia és renalis diszfunkció eseteinek megnövekedett előfordulási gyakoriságával volt összefüggésbe hozható, de ezek az események nem okoztak arányos mortalitás-növekedést.

Egy kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatban, amelynek során a lizinoprilt hasonlították össze egy kalciumcsatorna-blokkolóval, a résztvevő 335, hypertoniás, mikroalbuminuriával együtt fennálló incipiens nephropathiával egyidejűleg, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnél a 12 hónapon keresztül, naponta egyszer adott 10-20 mg közötti lizinopril dózis a szisztolés/diasztolés vérnyomást 13/10 Hgmm-rel, a vizeletbe történő albumin-exkréciós rátát pedig 40%-kal csökkentette. A hasonló arányú vérnyomáscsökkenést előidéző kalciumcsatorna-blokkolóval történő összehasonlítás során a lizinoprillel kezelt betegeknél a vizeletbe történő albumin-kiválasztás szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenése volt tapasztalható, ami bizonyítja, hogy a lizinopril ACE-gátló hatása a vérnyomáscsökkentő hatáson felül a veseszövetekre gyakorolt közvetlen mechanizmuson keresztül csökkenti a mikroalbuminuriát.

A lizinopril-kezelés nem befolyásolja a glikémiás kontrollt, amit a glikált hemoglobinra (HbA1c) gyakorolt szignifikáns hatás hiánya is alátámaszt.

A renin-angiotenzin rendszerre ható szerek
Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] és VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását.
Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, vagy szervkárosodással járó, II-es típusú diabetes mellitus szerepelt.
A VA NEPHRON-D vizsgálatot II-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.
Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renalis és/vagy cardiovascularis kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hyperkalaemia, az akut vesekárosodás és/vagy a hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.
Ezért az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem adhatók együtt diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek.
Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló- vagy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel II-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve cardiovascularis betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A cardiovascularis eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban.

Gyermekek és serdülők
Egy klinikai vizsgálatban, amelybe 115, 6-16 éves, hypertoniás gyermeket és serdülőt vontak be, az 50 kg testtömeg alatti gyermekek és serdülők 0,625 mg, 2,5 mg vagy 20 mg lizinoprilt kaptak naponta egyszer, míg az 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők 1,25 mg, 5 mg vagy 40 mg lizinoprilt kaptak naponta egyszer. A 2 hetes kezelés végén a naponta egyszer alkalmazott lizinopril dózisfüggő módon csökkentette a vérnyomás mélyponti („trough blood pressure”) értékét, az 1,25 mg-nál nagyobb dózisoknál tapasztalt tartós antihipertenzív hatás mellett.

Ez a hatás beigazolódott a kezelés megvonási szakaszában, amikor a diasztolés nyomás kb. 9 Hgmm-rel magasabbra emelkedett a placebocsoportban, mint a közepes vagy nagy dózisú lizinoprilt

kapó betegek csoportjában. A lizinopril dózisfüggő antihipertenzív hatása kiegyensúlyozott volt a különböző demográfiai alcsoportokban, úgymint: életkor, Tanner-stádium, nem és rassz.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidropiridinek csoportjába tartozó kalciumionok beáramlását gátló szer (ún. lassú kalciumcsatorna-blokkoló) és gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe.
Az amlodipin a vérnyomáscsökkentő hatását az erek simaizomzatának direkt relaxálása révén fejti ki. Az amlodipin anginaellenes hatásának pontos mechanizmusa nem teljesen ismert, de az amlodipin a teljes ischaemiás terhelést a következő két hatása útján csökkenti:

- Az amlodipin tágítja a perifériás arteriolákat, és ezáltal csökkenti a teljes perifériás ellenállást (afterload), amivel szemben a szív dolgozik. Mivel a szívritmus nem változik, a szív kisebb terhelése csökkenti a szívizom energiafelhasználását és oxigénigényét.

- Az amlodipin hatásmechanizmusához valószínűleg hozzátartozik, hogy tágítja a fő koszorúereket és a coronaria-arteriolákat mind az egészséges, mind az ischaemiás területeken. Az erek dilatációja növeli a szívizomzat oxigénellátását a coronariák spasmusa esetén (Prinzmetal vagy variáns angina).

Hypertoniás betegek esetén a napi egyszeri dózis klinikailag szignifikáns mértékben, 24 órán át csökkenti a vérnyomást mind fekvő, mind álló helyzetben. A hatás lassan alakul ki, ezért az amlodipin alkalmazásakor nem jellemző akut hypotonia kialakulása.

Angina pectorisban szenvedő betegeknél az amlodipin napi egyszeri adagja növeli a teljes terhelhetőségi időt, és az anginás roham, illetve az 1 mm-es ST depresszió megjelenéséig eltelt időtartamot, valamint csökkenti az anginás rohamok gyakoriságát és a nitroglicerin tabletta szükségletet.

Az amlodipin nem hozható összefüggésbe káros metabolikus hatásokkal vagy a plazma lipidszintjeinek változásával, így asthma bronchialéban, diabetesben és köszvényben szenvedő betegeknek is adható.

Szívelégtelenség
Hemodinamikai vizsgálatok, valamint NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél terheléssel végzett kontrollos klinikai vizsgálatok szerint, az amlodipin a betegek klinikai állapotát a terhelhetőség, a balkamrai ejekciós frakció és a klinikai tünetek alapján megítélve, nem rontotta.

Egy placebokontrollos vizsgálat (PRAISE) során, amit NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, digoxint, diuretikumot és angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-gátlót szedő betegekkel végeztek, az amlodipin kiegészítő adása nem vezetett a szívelégtelenségben szenvedő betegek mortalitásának, illetve a kombinált mortalitás és morbiditás kockázatának növekedéséhez.

Egy, amlodipinel végzett hosszú távú, placebokontrollos, utánkövetéses vizsgálatban (PRAISE-2) ischaemiás szívbetegség meglétére utaló klinikai tünetek vagy vizsgálati eredmények nélküli, NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, ACE-gátlók, szívglikozidok és diuretikumok állandó dózisának szedése mellett az amlodipinnek nem volt hatása a teljes cardiovascularis mortalitásra. Ugyanebben a betegcsoportban az amlodipinhez a tüdőödémáról szóló jelentések megnövekedett száma társult.

Az „Antihipertenzív és lipidcsökkentő kezelés szerepe a szívroham megelőzésében” elnevezésű vizsgálat (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT)
Az „Antihipertenzív és lipidcsökkentő kezelés szerepe a szívroham megelőzésében” elnevezésű randomizált, kettős vak, morbiditást-mortalitást elemző klinikai vizsgálatban enyhe-közepesen súlyos fokú hypertoniában hasonlították össze az újabb terápiás protokollokat: 2,5-10 mg/nap amlodipin

(kalciumcsatorna-blokkoló) vagy 10-40 mg/nap lizinopril (ACE-gátló), mint lehetséges elsővonalbeli kezeléseket, a tiazid típusú diuretikum (12,5-25 mg/nap klórtalidon) hagyományos kezeléssel.

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hypertoniás beteget randomizáltak a vizsgálatban, és átlagosan 4,9 évig követték őket. A betegeknek legalább még egy (coronaria-betegségre hajlamosító) rizikófaktora volt: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (a beválasztást megelőzően 6 hónapnál korábbi) vagy egyéb más, dokumentált atheroscleroticus cardiovascularis betegség (összesen 51,5%), II-es típusú diabetes mellitus (36,1%); HDL-koleszterin szintje < 35 mg/dl (11,6%), EKG-val vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hypertrophia (20,9%) ill. aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges végpont a halálos kimenetelű coronaria-betegség, vagy nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus események által alkotott összetett végpont volt. Az elsődleges végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség az amlodipin alapú, ill. a klórtalidon alapú kezelés között (RR: 0,98; 95%-os CI: 0,90-1,07; p = 0,65). A másodlagos végpontok közül a szívelégtelenség (része az összetett cardivoscularis végpontnak) előfordulása szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban a klórtalidon-csoporthoz hasonlítva (10,2% vs. 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: 1,25-1,52; p < 0,001). Nem volt szignifikáns különbség továbbá a bármilyen eredetű mortalitás tekintetében sem az amlodipin-, ill. a klórtalidon alapú kezelés között (RR: 0,96; 95%-os CI: 0,89-1,02; p = 0,20).

Gyermekek és serdülők (6 éves és annál idősebb)
Egy, 268, túlnyomórészt secundaer hypertoniában szenvedő, 6-17 éves gyermek és serdülő részvételével végzett vizsgálatban az amlodipin 2,5 mg-os és 5,0 mg-os dózisainak placebóval történő összehasonlítása azt mutatta, hogy mindkét dózis a placebóhoz képest szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a szisztolés vérnyomást. A két dózis közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.
Az amlodipin hosszú távú hatását a növekedésre, a pubertásra és az általános fejlődésre nem vizsgálták. Az amlodipin hosszú távú hatásossága a felnőttkori cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésében, a gyermekkorban történt kezelés esetén nem bizonyított.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Lizinopril

A lizinopril orálisan aktív, szulfhidril csoportot nem tartalmazó ACE-gátló.

Felszívódás
Lizinopril *per os* alkalmazása után a maximális plazmakoncentráció kb. 7 óra múlva érhető el, bár akut myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél a plazmakoncentráció maximuma némi késéssel volt megfigyelhető. A vizelettel kiürített mennyiség alapján a lizinopril felszívódásának átlagos mértéke kb. 25%, a vizsgált 5-80 mg dózistartományban. Az egyének közötti variabilitás miatt az értékek 6-60% között változhatnak. A lizinopril abszolút biohasznosulása kb. 16%-ra csökken a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A lizinopril felszívódását a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás
A lizinopril a keringő ACE-ken kívül nem kötődik más szérumfehérjéhez. Patkányokon végzett kísérletek alapján a lizinopril csak kismértékben jut át a vér-agy gáton.

Elimináció
A lizinopril nem metabolizálódik, és változatlan formában ürül a vizelettel. Többszöri alkalmazás után a lizinopril akkumulációs effektív felezési ideje 12,6 óra. Egészséges embereknél a lizinopril-clearence hozzávetőleg 50 ml/perc. A csökkenő szérumkoncentrációk elnyújtott terminális fázist eredményeznek, de ez nem okoz hatóanyag-akkumulációt. Ez a terminális fázis valószínűleg a szaturálható ACE-kötéseket mutatja, és nem arányos a dózissal.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Májkárosodás
Cirrhosisos betegeknél a rossz májfunkció következtében csökken a lizinopril abszorpciója (a vizelettel történő kiválasztás alapján meghatározva kb. 30%-kal), ugyanakkor a csökkent kiürülés eredményeként nő a lizinopril-expozíció (közel 50%-kal) az egészséges emberekéhez képest.

Vesekárosodás
A veesekárosodás csökkenti a lizinopril eliminációját, mely a vesén keresztül ürül. Ez a csökkenés csak akkor válik klinikailag jelentőssé, ha a glomeruláris filtrációs ráta értéke 30 ml/percnél kisebb. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearence: 30-80 ml/perc) esetén az átlagos AUC csak 13%-kal emelkedett, míg súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearence: 5-30 ml/perc) esetén az AUC-érték átlaga a normális 4,5-szeresére nőtt. A lizinopril dialízissel eltávolítható. 4 órás dialízis során a plazma lizinopril-koncentrációja átlagosan 60%-kal csökken, a dialízis-clearance 40-55 ml/perc.

Szívelégtelenség
Szívelégtelenségben a lizinopril-expozíció az egészséges emberekéhez képest nő (az AUC-érték kb. 125%-kal nagyobb). Ugyanakkor, a vizeletből visszanyert lizinopril alapján, a felszívódás kb. 16%-ra csökken az egészséges emberekéhez képest.

Gyermekek és serdülők
A lizinopril farmakokinetikai tulajdonságait 29, 6-16 éves korú, hypertoniás gyermek és serdülő esetében vizsgálták, akiknek a glomeruláris filtrációs rátája 30 ml/perc/1,73 m^2 fölött volt. A 0,1-0,2 mg/ttkg dózisok alkalmazását követően, a lizinopril a dinamikus egyensúlyi állapotban mért maximális plazmakoncentrációt 6 óra múlva érte el. A vizelettel kiürített mennyiség alapján a lizinopril felszívódásának mértéke kb. 28% volt. Ezek az értékek hasonlóak a felnőtteknél korábban kapott értékekhez.
Az AUC- és a C_{max}-értékek gyermekek és serdülők esetében ebben a vizsgálatban megegyeztek a felnőttek esetében megfigyelt értékekkel.

Idősek
Időseknél magasabbak a vérszintek és nagyobb a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület is (körülbelül 60%-kal), a fiatalokkal összehasonlítva.

Amlodipin

Felszívódás, eloszlás és plazmafehérje-kötődés
Terápiás dózisok *per os* adását követően az amlodipin jól felszívódik, a plazma csúcskoncentrációt a bevétel után 6-12 órán belül éri el. Abszolút biohasznosulása 64-80%. Eloszlási térfogata megközelítőleg 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok szerint a keringő amlodipin 97,5%-a kötődik plazmafehérjékhez.
Az amlodipin biohasznosulása nincs összefüggésben az étkezéssel.

Biotranszformáció és elimináció
A terminális felezési idő 35-50 óra, ez megfelel a napi egyszeri alkalmazásnak. A májban nagymértékben metabolizálódik inaktív metabolitokká. A változatlan forma 10%-a, az inaktív metabolitok 60%-a a vizelettel választódik ki.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Májkárosodás
Az amlodipin májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. Májelégtelenségben szenvedő betegek esetében csökken az amlodipin-clearence, ami hosszabb felezési időt és körülbelül 40-60%-kal magasabb AUC-értéket eredményez.

Idősek
A plazma csúcskoncentráció kialakulásának ideje idős és fiatalabb személyeknél hasonló. Időseknél az

amlodipin-clearance valamelyest csökken, az AUC és az eliminációs felezési idő nő. Pangásos szívelégtelenségben az AUC és a felezési idő növekedése a vizsgált korosztálynak megfelelő volt.

Gyermekek és serdülők
Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatot végeztek 74, hypertoniában szenvedő, 1-17 éves gyermek és serdülő részvételével (34 beteg 6-12 éves korú és 28 beteg 13-17 éves korú volt), akik naponta egyszer vagy kétszer 1,25 mg és 20 mg közötti dózisban kaptak amlodipint. A 6-12 éves gyermekeknél a jellemző orális clearance (Cl/F) fiúknál 22,5 l/óra és lányoknál 16,4 l/óra, míg a 13-17 év közötti serdülőknél ez az érték a fiúknál 27,4 l/óra és a lányoknál 21,3 l/óra volt. Az egyének között, az expozíció tekintetében nagy variabilitást figyeltek meg. A 6 év alatti gyermekekre vonatkozóan jelentett adatok korlátozottak.

Fix dózisú kombináció
A Lisidipin hatóanyagai között nem írtak le farmakokinetikai kölcsönhatásokat. A farmakokinetikai paraméterek (AUC, C_{max}, t_{max}, felezési idő) nem különböztek a külön-külön adott összetevők értékeitől.

A táplálék nem befolyásolja a Lisidipin hatóanyagainak a felszívódását a tápcsatornából.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai vizsgálatokat nem végeztek a lizinopril-amlodipin kombinációval.

Lizinopril
A hagyományos – általános farmakológiai, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.
Az ACE-gátlókról, mint gyógyszerhatástani csoportról kimutatták, hogy a magzati fejlődés késői szakaszában magzati halált és magzati fejlődési rendellenességeket okoz, amelyek különösen a koponyát érintik. Foetotoxicitásról, az intrauterin növekedés csökkenéséről és a ductus arteriosus záródásának elmaradásáról is beszámoltak. Ezek a fejlődési rendellenességek valószínűleg részben az ACE-gátlók közvetlenül a magzati renin-angiotenzin rendszerre kifejtett hatásának, részben pedig az anyai hypotonia következtében csökkenő magzati-placentalis véráramlás miatt jelentkező ishaemiának és a csökkenő oxigén-/tápanyag-ellátásnak a következményei.

Amlodipin
Reproduktív toxicitás
Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok a szülés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdás időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva, mg/ttkg alapon.

Termékenység károsodása
Legfeljebb 10 mg/ttkg/napi dózisú (ami a mg/m^2 alapon számolt maximálisan javasolt 10 mg/nap javasolt humán dózis 8-szorosa*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át, párzás előtt) termékenységre gyakorolt hatás nem volt. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/ttkg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát dózisokkal, csökkent a plazma folliculus-stimuláló hormon- (FSH) és tesztoszteron-szintje, valamint a spermiumok denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

Karcinogenitás, mutagenitás
Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számolt koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást.
A legnagyobb dózis (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese* a mg/m^2 alapon javasolt napi 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható dózist, a patkányoknál azonban nem.
A mutagenitási vizsgálatok hatóanyaggal kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem

mutattak.

*50 kg-os testtömeget véve alapul.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

kalcium-hidrogén-foszfát
mannit
hidegen duzzadó kukoricakeményítő
nátrium-keményítő-glikolát (A típusú)
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A tabletta PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolásban és dobozban kerül forgalomba.
A doboz 20, 30, 60 vagy 90 db tablettát tartalmaz buborékcsomagolásokban, valamint egy betegtájékoztatót.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✠ (egy keresztes)
Osztályozás: II. csoport
Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA, Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-23772/05	20×
OGYI-T-23772/06	30×
OGYI-T-23772/07	60×

OGYI-T-23772/08 90×

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. október 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2020.december 16.

Teva Gyógyszergyár Zrt.
4042 Debrecen, Pallagi út 13.
Levelezési cím: 1133 Budapest, Váci út 96-98.
Telefon: (1) 288 6400 Fax: (1) 288 6140
További információk: www.teva.hu