

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (odpovídá lisinoprilum dihydricum 10,88 mg) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (odpovídá lisinoprilum dihydricum 21,76 mg) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety:

Kulaté, ploché, světlemodré tablety, místy zbarvené tmavší barvou, o průměru asi 8 mm, se zkosenými hranami, s vyraženým "C43" na jedné straně.

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety:

Kulaté, ploché, světlezelené tablety, místy zbarvené tmavší barvou, o průměru asi 8 mm, se zkosenými hranami, s vyraženým "C44" na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba mírné až středně těžké hypertenze u pacientů, kteří jsou stabilizovaní při léčbě jednotlivými složkami podávanými ve stejných poměrech.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Esenciální hypertenze*

Fixní kombinace dávek není vhodná pro počáteční léčbu. Fixní dávkou lze nahradit kombinaci 10 mg nebo 20 mg lisinoprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu u pacientů, kteří jsou stabilizovaní jednotlivými léčivými látkami podávanými ve stejných poměrech jako samostatné léky.

Obvyklá dávka je jedna tableta podávaná 1x denně. Stejně jako u všech léků podávaných 1x denně, přípravky Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety a Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety se mají podávat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Obecně platí, že pokud nelze při tomto dávkování požadovaného léčebného účinku dosáhnout v období 2 až 4 týdnů, může se dávka zvýšit na dvě tablety podávané 1x denně.

##### *Porucha funkce ledvin*

Thiazidy nemusí představovat vhodné diuretikum u pacientů s poruchou funkce ledvin a jsou neúčinné při hodnotách clearance kreatininu 30 ml/min a nižších (tj. středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se přípravek Diroton plus H nepoužívá jako počáteční léčba.

U pacientů s clearance kreatininu  $>30$  a  $<80$  ml/min, se přípravek Diroton plus H smí používat, ale pouze po titraci jednotlivých složek přípravku. Doporučená dávka lisinoprilu u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin v případě, že se použije samostatně, je 5 až 10 mg.

#### *Předchozí léčba diuretiky*

Po úvodní dávce přípravku Diroton plus H tablety může vzniknout symptomatická hypotenze. Ta se vyskytuje s větší pravděpodobností u pacientů s objemovou deplecí, případě deplecí solí jako důsledek předchozí diuretické léčby. Léčbu diuretikem je třeba ukončit 2–3 dny před zahájením léčby přípravkem Diroton plus H. Jestliže to není možné, má se léčba zahájit lisinoprilem samostatně v dávce 5 mg.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není třeba přizpůsobovat dávkování.

V klinických studiích byla účinnost a snášenlivost lisinoprilu a hydrochlorothiazidu podávaných souběžně obdobná u starších i mladších pacientů s hypertenzí.

V dávkovacím rozpětí 20 až 80 mg byl lisinopril stejně účinný u starších (od 65 let věku) a mladších pacientů s hypertenzí. Monoterapie lisinoprilem u starších pacientů byla stejně účinná na snížení diastolického krevního tlaku jako monoterapie hydrochlorothiazidem nebo atenololem. V klinických studiích nebyla tolerance lisinoprilu ovlivněna věkem.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jakékoli jiné inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)
- Hypersenzitivita na jakékoli deriváty sulfonamidu.
- Angioedém ve spojení s předchozí léčbou ACE inhibitorem v anamnéze.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min).
- Anurie.
- Těžká porucha funkce jater.
- Souběžné užívání přípravku Diroton plus H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Diroton plus H nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz také body 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### *Symptomatická hypotenze*

Symptomatická hypotenze byla u nekomplikovaných hypertoniků pozorována vzácně a nastává s větší pravděpodobností, pokud je pacient v objemové depleci, např. při diuretické terapii, dietním omezení soli, dialýze, průjmu nebo zvracení nebo při závažné na reninu závislé hypertenzi (viz body 4.5 a 4.8).

U těchto pacientů je nutné pravidelně v odpovídajících intervalech provádět vyšetření elektrolytů v séru.

U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku symptomatické hypotenze mají být pečlivě monitorovány zahájení terapie a úprava dávkování.

Mimořádnou pozornost je třeba věnovat pacientům s ischemickou srdeční chorobou nebo s cerebrovaskulárním onemocněním, protože nadměrný pokles krevního tlaku by mohl vést ke vzniku infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Jestliže se objeví hypotenze, je třeba pacienta uložit do polohy vleže nznak a podle potřeby podat intravenózní infúzi isotonického roztoku chloridu sodného. Přechodná hypotenze nepředstavuje kontraindikaci dalšího podávání přípravku. Po obnovení efektivního objemu krve a krevního tlaku je možné opětovné nastavení léčby nebo se použije pouze jedna vhodnější složka léku.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání lisinoprilu dojít k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Tento účinek lze očekávat a není obvykle důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nezbytné snížit dávku nebo vysadit kombinaci lisinopril-hydrochlorothiazid.

##### *Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie*

Stejně jako ostatní inhibitory ACE se má lisinopril podávat s opatrností u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

##### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

##### *Porucha funkce ledvin*

Thiazidy nemusí představovat vhodná diuretika u pacientů s poruchou funkce ledvin a jsou neúčinné u pacientů s hodnotami clearance kreatininu 30 ml/min a nižšími (odpovídá středně těžké a těžké poruše funkce ledvin).

Kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid se nemá podávat pacientům s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší nebo rovna 80 ml/min), dokud titrace jednotlivých složek neprokázala, že jsou potřebné dávky přítomné v kombinované tabletě.

U pacientů se srdečním selháním může vést hypotenze následující po zahájení léčby inhibitory ACE k dalšímu zhoršení funkce ledvin. V této situaci bylo hlášeno akutní selhání ledvin, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s oboustrannou stenózou renální tepny nebo se stenózou renální tepny v solitární ledvině, kteří byli léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, bylo pozorováno zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru, které bylo obvykle reverzibilní po vysazení léčby. To je pravděpodobné zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. V případě, že je rovněž přítomná renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko těžké hypotenze a poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je nutné léčbu zahájit za pečlivého lékařského dohledu malými dávkami a je nutná opatrná titrace dávek. Jelikož léčba diuretiky může představovat přídatný faktor výše uvedeného jevu, je třeba monitorovat v prvních týdnech léčby kombinací lisinopril/hydrochlorothiazid funkci ledvin.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného preexistujícího onemocnění ledvin, byl po podávání lisinoprilu souběžně s diuretikem pozorován obvykle mírný a přechodný vzestup hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru. Toto je pravděpodobnější u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být třeba snížit dávku a/nebo vysadit diuretikum a/nebo lisinopril.

#### *Předchozí léčba diuretiky*

Léčbu diuretiky je třeba přerušit 2-3 dny před nasazením kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid. Pokud to není možné, má být léčba započata samotným lisinoprilem v dávce 5 mg.

#### *Transplantace ledvin*

Nedoporučuje se použití, protože neexistují žádné zkušenosti u pacientů, kteří se v nedávné době podrobili transplantaci ledvin.

#### *Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů*

Použití kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid není indikováno u pacientů, kteří vyžadují dialýzu z důvodu renálního selhání.

U pacientů na určitých typech hemodialýzy (např. membrány s vysokým průtokem AN 69 a aferéza lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) za pomoci natrium-dextran-sulfátu) a současně léčených inhibitory ACE byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenzních látek.

#### *Anafylaktoidní reakce během LDL aferézy (lipoproteiny s nízkou hustotou)*

Život ohrožující anafylaktoidní reakce se vzácně objevila u pacientů užívajících inhibitory ACE během LDL aferézy natrium-dextran-sulfátem. Těmto reakcím bylo zabráněno dočasným přerušením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

#### *Jaterní onemocnění*

Thiazidy se mají používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo progredujícím onemocněním jater, protože již mírné změny vodní a elektrolytové rovnováhy mohou přivodit jaterní kóma (viz bod 4.3). Vzácně se při léčbě inhibitory ACE vyskytuje syndrom začínající cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou s progresí do fulminantní nekrózy až (někdy) smrti. Mechanismus tohoto jevu není znám. Pacienti léčení kombinací lisinopril/hydrochlorothiazid, u kterých dojde k rozvoji žloutenky nebo výraznému zvýšení jaterních enzymů, mají léčbu kombinací lisinopril/hydrochlorothiazid vysadit a mají být příslušným způsobem sledováni.

#### *Operační výkony/anestezie*

U pacientů, kteří se podrobují velké operaci nebo během anestezie látkami s hypotenzním účinkem, může lisinopril blokovat tvorbu angiotenzinu II dodatečně ke kompenzačnímu uvolňování reninu.

Dojde-li k hypotenzii, která je zjevně způsobená tímto mechanismem, lze ji korigovat objemovou expanzí.

#### *Metabolické a endokrinní účinky*

Léčba inhibitory ACE a thiazidy může zhoršit glukosovou toleranci. Může být potřeba úprava dávky antidiabetik včetně insulinu.

U pacientů s diabetem, kteří jsou léčeni perorálními antidiabetiky nebo insulinem, je třeba během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě sledovat hladinu glykemie.

Během léčby thiazidovými diuretiky může dojít k manifestaci latentního diabetu mellitu.

S léčbou thiazidovými diuretiky může být spojeno zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů.

Léčba thiazidy může u některých pacientů vést ke vzniku hyperurikemie a/nebo dny. Lisinopril však může zvýšit hladinu kyseliny močové v moči a tím zmírnit hyperurikemický účinek hydrochlorothiazidu.

#### *Elektrolytová nerovnováha*

Tak jako u všech pacientů užívajících diuretika musí být ve vhodných intervalech pravidelně kontrolovány elektrolyty v séru.

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou způsobovat vodní nebo elektrolytovou nerovnováhu (hypokalemie, hyponatremie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné známky vodní nebo elektrolytové nerovnováhy patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, bolest svalů nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy, jako nauzea nebo zvracení. U edematózních pacientů se v horkém počasí může objevit diluční hyponatremie. Deficit chloridů bývá obvykle mírný a nevyžaduje léčbu. Bylo prokázáno, že thiazidová diuretika zvyšují vylučování hořčiku močí, což může vést k hypomagnesemii.

Thiazidová diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat občas mírné zvýšení vápníku v séru. Výrazná hyperkalcemie může dokládat skrytou hyperparatyreózu. Před provedením vyšetření funkce příštítných tělísek mají být thiazidová diuretika vysazena.

#### *Hyperkalemie*

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika nebo u pacientů užívajících jakéhokoli jiné léčivé látky zvyšující draslík v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kombinaci trimethoprim/sulfamethoxazol označovanou též jako kotrimoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. Pokud je souběžně používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru a funkci ledvin (viz bod 4.5).

#### *Pacienti s diabetem*

Během prvního měsíce léčby inhibitory ACE je u pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem nutné pravidelné monitorování glykemie (viz bod 4.5).

#### *Hypersenzitivita/angioedém*

##### - Inhibitory ACE

U pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně lisinoprilu, byly méně často hlášeny případy angioedému obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis či hrtanu. Angioedém se může vyskytnout kdykoli během léčby. V těchto případech je nutné okamžitě lisinopril vysadit a

zahájit příslušnou léčbu a sledování, aby bylo zajištěno úplné odeznění symptomů před propuštěním pacienta. I v případech, kdy je přítomen pouze otok jazyka bez respirační tísně, pacienti mohou vyžadovat prodloužené pozorování, protože léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být dostatečná.

Velmi vzácně byla hlášena úmrtí způsobená angioedémem s edémem hrtanu nebo jazyka. U pacientů s postižením jazyka, glottis nebo hrtanu je větší pravděpodobnost rozvoje obstrukce dýchacích cest, zvláště u těch s chirurgickým výkonem na dýchacích cestách v anamnéze. V těchto případech musí být ihned zahájena akutní léčba. Ta spočívá v podání adrenalinu a/nebo v udržování průchodných dýchacích cest. Pacient musí být pečlivě sledován až do úplného a trvalého odeznění symptomů.

Bylo zjištěno, že podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu pacientům černé rasy vede, ve srovnání s příslušníky jiných ras, ke zvýšené incidenci rozvoje angioedému.

Pacienti s anamnézou angioneurotického edému, který nebyl ve vztahu k podání inhibitorů ACE, mohou být vystaveni vyššímu riziku vzniku angioedému po podání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem / valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce lisinoprilu. Léčbu lisinopriem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů a vildagliptinu.

#### - Thiazidy

U pacientů léčených thiazidy se mohou vyskytnout reakce z přecitlivělosti, ať již mají či nemají v anamnéze alergii nebo průduškové astma. Při používání thiazidů byly hlášeny případy exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

#### *Desenzibilizace*

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem hmyzu řádu blanokřídlých) se vyskytly prolongované anafylaktoidní reakce. Tyto reakce se nevyskytly, pokud těmto pacientům byl inhibitor ACE dočasně vysazen, avšak opakovaly se po náhodném opakovaném podání léku.

#### *Nemelanomové kožní nádory*

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

#### *Neutropenie/agranulocytóza*

U pacientů léčených inhibitory ACE byly hlášeny neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Neutropenie a agranulocytóza jsou po vysazení inhibitoru ACE reverzibilní. U pacientů s kolagenní vaskulární chorobou, léčených imunosupresivou, alopurinolem nebo prokainamidem nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, zejména pokud již mají poruchu funkce ledvin, je třeba používat lisinopril s mimořádnou opatrností. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v ojedinělých případech nereagovaly na antibiotickou léčbu. Jestliže tito pacienti používají lisinopril, je nutné u nich provádět pravidelné sledování bílého krevního obrazu a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli příznaky infekce.

### *Rasa*

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu způsobují vyšší výskyt angioedému u černošské populace než u pacientů jiné rasy.

Tak jako ostatní inhibitory ACE, lisinopril může být méně účinný při snižování krevního tlaku u černošské populace než u ostatní populace. Je to možná díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v černošské populaci hypertoniků.

### *Kašel*

Ve spojení s užíváním inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Kašel je charakteristicky neproduktivní, přetrvávající a mizí po ukončení terapie. Při diferenciální diagnóze kašle je nutné pomýšlet i na kašel vyvolaný inhibitorem ACE.

### *Lithium*

Kombinace inhibitoru ACE a lithia není obecně doporučována (viz bod 4.5).

### *Antidopingový text*

Hydrochlorothiazid, který je obsažen v tomto léčivém přípravku, může způsobit pozitivní výsledky antidopingového testu.

### *Těhotenství*

Léčba inhibitory ACE se nemá v těhotenství zahajovat. Pokud se léčba inhibitory ACE nepovažuje za nezbytnou, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na náhradní antihypertenzní léčbu, která má prokázaný bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Při zjištění těhotenství se má léčba inhibitory ACE ihned ukončit a v případě potřeby zahájit léčbu jinými antihypertenzivy (viz body 4.3 a 4.6).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Antihypertenzní látky*

Při kombinaci s dalšími antihypertenzivy může dojít k dalšímu snížení krevního tlaku. Současné použití glycerol-trinitrátu nebo jiných nitrátů či jiných vazodilatancí může ještě více snížit krevní tlak.

Je třeba se vyvarovat kombinace lisinoprilu s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren (viz body 4.3 a 4.4).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

### *Léčivé přípravky zvyšující riziko angioedému*

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s mTOR inhibitory (Mammalian Target of Rapamycin) (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus) nebo inhibitory neprilysinu (NEP) (např. racekadotril) nebo aktivátory tkáňového plasminogenu nebo s vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému.

### *Lithium*

Během současného podávání lithia a inhibitorů ACE bylo hlášeno reverzibilní zvýšení hladiny sérového lithia a jeho toxicity. Diuretika a inhibitory ACE snižují clearance lithia ledvinami a mohou zvýšit již vyšší riziko lithiové toxicity. Proto není kombinace lisinoprilu a hydrochlorothiazidu s lithiem doporučena. V případě nutnosti použití této kombinace je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru (viz bod 4.4).

### *Doplňky draslíku, draslík šetřící diuretika nebo náhražky soli obsahující draslík a jiné léčivé přípravky, které mohou zvýšit hladiny sérového draslíku*

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě lisinopilem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s diabetem mellitem, k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání lisinoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace lisinoprilu s výše zmíněnými léčivými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s častými kontrolami hladin draslíku v séru (viz bod 4.4).

*Heparin:* Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

### *Léčivé přípravky vyvolávající torsade de pointes*

Vzhledem k riziku hyperkalemie je nutná opatrnost při současném podávání hydrochlorothiazidu s léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes - jako jsou například některá antiarytmika, některá antipsychotika a jiné léky, o nichž je známo, že vyvolávají torsade de pointes.

### *Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika*

Současné používání některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s inhibitory ACE může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

### *Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové*

Chronické podávání NSAID (selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové v dávce nad 3 g denně a neselektivních NSAID) může snižovat hypotenzní a diuretický účinek inhibitorů ACE a thiazidů. NSAID a inhibitory ACE vykazují aditivní efekt ve zvyšování hladiny sérového draslíku a mohou způsobit zhoršení funkce ledvin. Tento účinek je za normálních okolností reverzibilní. Ve vzácných případech může dojít k akutnímu selhání ledvin, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, jako jsou starší a dehydratovaní pacienti.

### *Zlato*

U pacientů léčených inhibitory ACE byly po podání injekčních přípravků zlata (např. natrium-aurothiomalát) častěji hlášeny případy nitritoidních reakcí (symptomy v důsledku vazodilatace jako návaly, nauzea, závratě a hypotenze, které mohou být velmi závažné).

### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinky inhibitorů ACE. Thiazidy mohou snížit arteriální odpověď na noradrenalin, ale ne do té míry, aby znemožnily účinnost terapeutického použití presorických látek.

### *Antidiabetika*



Léčba thiazidovými diuretiky může ovlivnit glukosovou toleranci. Je to pravděpodobnější během prvních týdnů léčby touto kombinací a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávky antidiabetik včetně insulinu může být potřeba u diabetických pacientů zvýšit, snížit nebo zůstanou nezměněny. Hyperglykemický účinek diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

#### *Amfotericin B (parenterální), karbenoxolon, kortikosteroidy, kortikotropin (ACTH) nebo stimulační laxativa*

Lze očekávat, že účinek hydrochlorothiazidu na ztráty draslíku bude potencován léky spojenými se ztrátou draslíku a hypokalemií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, amfotericin, karbenoxolon, deriváty salicylové kyseliny).

Hypokalemie se může rozvinout během současného užívání steroidů nebo adrenokortikotropního hormonu (ACTH).

#### *Kalciové soli*

Thiazidová diuretika mohou zvýšit hladiny kalcia v séru snížením jeho exkrece. Pokud je třeba předepsat doplňky kalcia nebo vitamín D, je třeba monitorovat hladiny kalcia a podle toho přizpůsobit dávku.

#### *Srdeční glykosidy*

Hypokalemie může zvýšit citlivost nebo zesílit odpověď srdce na toxické účinky digitalisu (např. zvýšení iritability komor).

#### *Kolestyramin a kolestipol*

Absorpce hydrochlorothiazidu je snížena kolestipolem nebo kolestyraminem. Proto se sulfonamidová diuretika mají podávat nejméně 1 hodinu před nebo 4–6 hodin po podání těchto léčivých přípravků.

#### *Nedepolarizující myorelaxancia*

Thiazidy mohou zvýšit schopnost reagovat na nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin).

#### *Sotalol*

Hypokalemie navozená thiazidy může zvýšit riziko arytmií navozených sotalolem.

#### *Alopurinol*

Současné podávání inhibitorů ACE a alopurinolu zvyšuje riziko poškození ledvin a může vést ke zvýšenému riziku leukopenie.

#### *Cyklosporin*

Současné podávání inhibitorů ACE a cyklosporinu zvyšuje riziko poškození ledvin a hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru. Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko vzniku hyperurikemie a komplikací typu dny.

#### *Lovastatin*

Současné podávání inhibitorů ACE a lovastatinu zvyšuje riziko hyperkalemie.

#### *Cytostatika, imunosupresiva, prokainamid*

Thiazidy mohou snížit renální exkreci cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamid, methotrexát) a potencovat jejich myelosupresivní účinky (viz bod 4.4).

#### *Další současná léčba*

Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků způsobených amantadinem.

Může dojít ke zhoršení posturální hypotenze současnou konzumací alkoholu, užíváním barbituratů nebo anestetik.

#### *Schopnost řídit a obsluhovat stroje*

Přípravky obsahující kombinaci lisinopril/hydrochlorothiazid mohou mít mírný až středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

#### *Inhibitory ACE*

Používání inhibitorů ACE v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Používání inhibitorů ACE je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé, nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud pokračování v léčbě inhibitory ACE není nezbytně nutné, mají být pacientky plánující otěhotnění převedeny na náhradní antihypertenzivní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem při používání v těhotenství. Při zjištění těhotenství je třeba ihned ukončit léčbu inhibitory ACE a v případě potřeby zahájit náhradní léčbu.

Je známo, že expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukuje fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu u člověka (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3). V případě používání inhibitorů ACE v druhém trimestru těhotenství se doporučuje provést ultrazvukovou kontrolu funkce ledvin a kontrolu nálezu na lebce. Novorozenci matek, které užívaly inhibitory ACE, mají být pečlivě sledováni z hlediska možné hypotenze (viz také body 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid*

S hydrochlorothiazidem v těhotenství, zvláště v prvním trimestru, jsou omezené zkušenosti. Studie na zvířatech nejsou dostačující.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho užívání v druhém a třetím trimestru těhotenství oslabit fetoplacentální perfuzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, poruchy elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid se nemá podávat k léčbě gestačních edémů, gestační hypertenze nebo preeklampsie kvůli riziku snížení plasmatického objemu a placentární hypoperfuze, bez příznivého účinku na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných situací, kdy nelze využít jinou léčbu.

### Kojení

#### *Inhibitory ACE*

Protože nejsou dostupné informace o podávání kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid během kojení, není kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid doporučena a je třeba nasadit alternativní léčbu se známým bezpečnostním profilem během kojení, zvláště u novorozenců a dětí předčasně narozených.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid se v malých množstvích vylučuje do mateřského mléka. Ve vysokých dávkách vyvolávají thiazidy intenzivní diurézu a mohou inhibovat tvorbu mléka.

Použití kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid se v průběhu kojení nedoporučuje. Pokud je kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid během kojení užívána, je třeba podávat co nejnižší dávky.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako jiná antihypertenziva, může mít kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid mírný až středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Zvláště na začátku léčby nebo při změně dávky a také při kombinaci s alkoholem, ale tyto účinky závisí na individuální vnímavosti.

Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se příležitostně může vyskytnout závrať nebo únava.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené nežádoucí účinky byly sledovány a hlášeny během léčby lisinoprilem a/nebo hydrochlorothiazidum s následujícími četnostmi: velmi časté: ( $\geq 1/10$ ), časté: ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté: ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné: ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné: ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly kašel, závratě, hypotenze a bolest hlavy, které se mohou vyskytnout u 1 až 10% léčených pacientů. V klinických studiích byly nežádoucí účinky obvykle mírné a přechodné a většina z nich nevyžadovala přerušeni léčby.

#### Lisinopril

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu
Velmi vzácné	útlum kostní dřeně, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza (viz bod 4.4), hemolytická anemie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo	anafylaktická/anafylaktoidní reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Vzácné	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi vzácné	hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté	změny nálady, depresivní symptomy
Vzácné	duševní zmatenost
Není známo	halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	závratě, bolest hlavy, synkopa
Méně časté	parestezie, vertigo, poruchy chuti, poruchy spánku
Vzácné	poruchy čichu
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně vlivem výrazné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4), palpitace, tachykardie
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	ortostatické účinky (včetně ortostatické hypotenze)
Méně časté	Raynaudův syndrom
Není známo	zrudnutí
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	

Časté	kašel (viz bod 4.4)
Méně časté	rinitida
Velmi vzácné	bronchospasmus, sinusitida, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	průjem, zvracení
Méně časté	nauzea, bolest břicha a poruchy trávení
Vzácné	sucho v ústech
Velmi vzácné	pankreatitida, intestinální angioedém
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté	zvýšená hladina jaterních enzymů a bilirubinu
Velmi vzácné	hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická, žloutenka a jaterní selhání (viz bod 4.4)*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	vyrážka, svědění
Vzácné	hypersenzitivita/angioedém: angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu (viz bod 4.4), kopřivka, alopecie, psoriáza
Velmi vzácné	pocení, pemfigus, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, kožní pseudolymfom**
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	porucha funkce ledvin
Vzácné	uremie, akutní selhání ledvin
Velmi vzácné	oligurie/anurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	impotence
Vzácné	gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté	astenie, únava
<b>Vyšetření</b>	
Méně časté	zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny sérového kreatininu, hyperkalemie
Vzácné	hyponatremie

\* Velmi vzácně byl u některých pacientů hlášen nežádoucí rozvoj hepatitidy, který dospěl až k jaternímu selhání. Pacienti léčení kombinací lisinopril/hydrochlorothiazid, u nichž se rozvine žloutenka nebo významné zvýšení hladin jaterních enzymů, musí léčbu kombinací lisinopril/hydrochlorothiazid vysadit a mají být pravidelně sledováni.

\*\* Byl hlášen komplex symptomů, který se může skládat z jednoho nebo více následujících projevů: může se objevit horečka, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšená sedimentace erytrocytů, eozinofilie a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné kožní projevy.

#### Hydrochlorothiazid (četnost není známa)

<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně</b>	nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a
------------------------------------------------------------	----------------------------------------

<b>cyst a polypů)</b>	spinaliomy)
<b>Infekce a infestace</b>	sialoadenitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	leukopenie, neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie, aplastická anemie, hemolytická anemie, útlum kostní dřeně
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	anorexie, hyperglykemie, glykosurie, hyperurikemie, nerovnováha elektrolytů (včetně hyponatremie a hypokalemie, hypochloremické alkalózy a hypomagnesemie), zvýšení cholesterolu a triglyceridů, dna
<b>Psychiatrické poruchy</b>	neklid, deprese, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	ztráta chuti k jídlu, parestezie, točení hlavy
<b>Poruchy oka</b>	xantopsie, přechodně rozmazané vidění, akutní myopie a akutní glaukom s uzavřeným úhlem
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	vertigo
<b>Srdeční poruchy</b>	posturální hypotenze
<b>Cévní poruchy</b>	nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	respirační tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	podráždění žaludku, průjem, zácpa, pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	žloutenka (intrahepatická cholestatická žloutenka)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	fotosenzitivní reakce, vyrážka, systémový lupus erythematodes, reakce podobné kožnímu lupus erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes, kopřivka, anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	svalové spasmy, svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	renální dysfunkce, intersticiální nefritida
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	horečka, slabost

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### *Symptomy*

Jsou k dispozici omezené údaje o předávkování u člověka. Symptomy spojené s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat: hypotenzi, oběhový šok, nerovnováhu elektrolytů, selhání ledvin hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Dalšími symptomy předávkování hydrochlorothiazidem jsou zvýšená diuréza, snížené vědomí (včetně kómatu), křeče, paréza, srdeční arytmie a selhání ledvin.

Pokud se podával rovněž digitalis, může hypokalemie akcentovat srdeční arytmie.

### *Léčba*

Doporučenou léčbou je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být uložen do protišokové polohy. Jsou-li k dispozici, je možné podat infuzi angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Pokud k požití došlo před krátkým časem, přijměte opatření zaměřená na eliminaci lisinoprilu (např. vyvolání zvracení, výplach žaludku, užití absorbentů a síranu sodného). Lisinopril je možné z celkové cirkulace odstranit hemodialýzou (viz bod 4.4). Pacemakerová léčba je indikována pro terapii rezistentní bradykardie. Pravidelně musí být sledovány vitální funkce a koncentrace sérových elektrolytů a kreatininu.

Bradykardii nebo výrazné vagové reakce je třeba léčit podáním atropinu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory a diuretika

ATC kód: C09BA03

Přípravek Diroton plus H je přípravek s fixní kombinací lisinoprilu (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu) a hydrochlorothiazidu (thiazidové diuretikum). Obě složky mají doplňující mechanismy účinku a aditivní antihypertenzivní účinek.

### **Lisinopril**

#### Mechanismus účinku

Lisinopril je inhibitor peptidyl-dipeptidázy. Inhibuje angiotenzin konvertující enzym (ACE), který katalyzuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II také stimuluje sekreci aldosteronu v kůře nadledvin. Inhibice ACE snižuje hladinu angiotenzinu II, což vede ke snížení cévního tonu a snížení sekrece aldosteronu; to může vyvolat i zvýšení koncentrace kaliumu v séru.

#### Farmakodynamické účinky

Ačkoli se za hlavní mechanismus antihypertenzivního působení lisinoprilu považuje deprese systému renin-angiotenzin-aldosteron, působí lisinopril antihypertenzivně i u hypertoniků s nízkými hladinami reninu. ACE je identický s kininázou II, enzymem, který degraduje bradykinin. Do jaké míry hraje zvýšená hladina bradykininu úlohu v terapeutickém účinku lisinoprilu, není dosud objasněno.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Látky působící na systém renin angiotenzin (RAS)*

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## **Hydrochlorothiazid**

### Mechanismus účinku

Hydrochlorothiazid je diuretikum a antihypertenzivum. Působí na mechanismus reabsorpce minerálů v distálních tubulech ledvin a zvyšuje vylučování sodíku a chloridů v přibližně stejném množství. Natriuréza může být doprovázena určitou ztrátou kalia a bikarbonátů. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidů není znám.

### Farmakodynamické účinky

Thiazidy obvykle neovlivňují normální krevní tlak.

### Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ( $\geq 50000$  mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ( $\sim 25000$  mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ( $\sim 100000$  mg) (viz též bod 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Souběžné podání lisinoprilu a hydrochlorothiazidu má pouze malý nebo žádný účinek na biologickou dostupnost obou látek. Kombinované tablety jsou bioekvivalentní se současným podáváním jednotlivých složek.

## **Lisinopril**

### Absorpce

Po perorálním podání je vrcholové koncentrace lisinoprilu v séru dosaženo během asi za 7 hodin, ačkoli u pacientů s akutním infarktem myokardu je patrné malé zpoždění dosažení vrcholové koncentrace v séru. Na základě izolace v moči bylo zjištěno, že průměrný rozsah absorpce lisinoprilu je u pacientů variabilní a je přibližně 25 % ve všech testovaných dávkách (5-80 mg). Absolutní biologická dostupnost je u pacientů se srdečním selháním snížena přibližně o 16 %. Absorpce lisinoprilu není ovlivněna potravou.

#### Distribuce

Lisinopril se kromě cirkulujícího angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) neváže na jiné proteiny v séru. Studie u potkanů ukazují, že lisinopril přechází obtížně hematoencefalickou bariérou.

#### Eliminace

Lisinopril se nemetabolizuje a absorbovaný léčivý přípravek je vylučován do moči v nezměněné podobě.

Při opakovaném podávání lisinoprilu byl jeho efektivní poločas akumulace 12,6 hod. Clearance lisinoprilu u zdravých osob je přibližně 50 ml/min. Klesající sérové koncentrace vykazují protrahovanou terminální fázi, což nepřispívá k aktivnímu hromadění látky. Tato terminální fáze pravděpodobně představuje saturovatelnou vazbu na ACE a není úměrná dávce.

#### *Porucha funkce jater*

Zhoršení funkce jater u pacientů s cirhózou mělo za následek snížení absorpce lisinoprilu (asi o 30 %, což bylo určeno izolací lisinoprilu v moči), avšak zvýšení expozice (zhruba o 50 %) v porovnání se zdravými osobami, což je dáno sníženou clearance lisinoprilu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Porucha funkce ledvin vede ke snížení eliminace lisinoprilu, který se vylučuje ledvinami. Tento pokles se ale stává klinicky významným pouze tehdy, když se rychlost glomerulární filtrace sníží pod 30 ml/min.

Tabulka 1 Farmakokinetické parametry lisinoprilu u různých skupin pacientů s poruchou funkce ledvin po opakovaném podání dávky 5 mg

<b>Funkce ledvin měřená clearance kreatininu</b>	<b>n</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>AUC (0-24 h) (ng/h/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
>80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

U clearance kreatininu 30-80 ml/min se průměrná AUC zvýšila pouze o 13 %, zatímco u clearance kreatininu 5-30 ml/min byl pozorován 4-5násobný vzestup průměrné AUC. Lisinopril lze odstranit dialýzou. Během čtyřhodinové hemodialýzy poklesly plasmatické koncentrace lisinoprilu v průměru o 60 % při dialyzační clearance mezi 40 a 55 ml/min.

#### *Srdeční selhání*

Pacienti se srdečním selháním mají větší expozici lisinoprilu v porovnání se zdravými osobami (zvýšení AUC průměrně na 125 %), avšak na základě izolace lisinoprilu v moči bylo zjištěno, že dochází ke snížení absorpce přibližně o 16 % v porovnání se zdravými osobami.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů jsou přítomny vyšší koncentrace lisinoprilu v krvi a vyšší hodnoty plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (zvýšení přibližně o 60 %) v porovnání s mladšími pacienty.

### **Hydrochlorothiazid**

Při sledování plasmatických hladin po dobu minimálně 24 hodin se poločas v plasmě pohyboval mezi 5,6 a 14,8 hodinami.



Během 24 hodin se vyloučí nejméně 61 % nezměněné dávky. Diuretický účinek začíná do 2 hodin po perorálním podání dávky a vrcholu dosáhne po 4 hodinách. Trvání diuretického účinku je 6-12 hodin.

Hydrochlorothiazid prochází placentou, avšak nikoli hematoencefalickou bariérou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Lisinopril a hydrochlorothiazid jsou látky s širokou klinickou zkušeností, a to jak samostatně, tak v kombinaci. Všechny informace relevantní pro předepisující lékaře jsou uvedeny v ostatních částech souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety

mannitol (E 421)  
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)  
kukuřičný škrob  
předbobtnalý kukuřičný škrob  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
částečně předbobtnalý kukuřičný škrob  
magnesium stearát

#### Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety

mannitol (E 421)  
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)  
žlutý oxid železitý (E172)  
kukuřičný škrob  
předbobtnalý škrob  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
částečně předbobtnalý kukuřičný škrob  
magnesium stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v PVC/ALU blistrech po 10 tabletách. V jedné papírové krabičce jsou 3 blistry.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety: 58/668/08-C

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety: 58/669/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. 11. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 9. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 3. 2019