

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIROTON 5 mg tablety

DIROTON 10 mg tablety

DIROTON 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

DIROTON 5 mg tablety: Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 5 mg (ve formě lisinoprilum dihydricum 5,44 mg).

DIROTON 10 mg tablety: Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (ve formě lisinoprilum dihydricum 10,89 mg).

DIROTON 20 mg tablety: Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (ve formě lisinoprilum dihydricum 21,77 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Diroton 5 mg tablety: bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo „5“, na druhé straně půlicí rýha.

Diroton 10 mg tablety: bílé až téměř bílé bikonvexní tablety tvaru čtverce se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo „10“, na druhé straně půlicí rýha.

Diroton 20 mg tablety: bílé až téměř bílé bikonvexní tablety tvaru pětiúhelníku se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo „20“, na druhé straně půlicí rýha.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Akutní infarkt myokardu

Krátkodobá léčba (6 týdnů) hemodynamicky stabilizovaných pacientů během 24 hodin po akutním infarktu myokardu.

Renální komplikace onemocnění diabetes mellitus

Léčba renálního onemocnění u hypertenzních pacientů s diabetem mellitem 2. typu a počáteční nefropatií (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka musí být určena individuálně podle pacientova profilu a reakce krevního tlaku (viz bod 4.4).

Hypertenze

Diroton může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s antihypertenzivy jiných terapeutických skupin (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Počáteční dávka

U pacientů s hypertenzí je obvyklá doporučená počáteční dávka 10 mg. U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (zvláště s renovaskulární hypertenzí, deplecí soli a/nebo objemu, srdeční dekompenzací nebo se závažnou hypertenzí) může nastat výrazný pokles krevního tlaku po počáteční dávce. U těchto pacientů je doporučená počáteční dávka 2,5 mg - 5 mg a zahájení léčby by mělo probíhat pod lékařskou kontrolou. V případě renálního poškození je nutná nižší počáteční dávka (viz tabulka 1 níže).

Udržovací dávka

Obvyklá efektivní udržovací dávka je 20 mg podaných v jedné denní dávce. Obecně může být dávka dále zvýšena, pokud není požadovaného terapeutického efektu dosaženo během 2 - 4 týdenní léčby určitou stejnou dávkou. Maximální dávka v dlouhodobé terapii v kontrolovaných klinických studiích byla 80 mg/den.

Pacienti léčení diuretiky

Po zahájení terapie přípravkem Diroton může následovat symptomatická hypotenze. Ta je pravděpodobnější u pacientů, kteří jsou současně léčení diuretiky. Proto se doporučuje opatrnost, neboť tito pacienti mohou být v objemové a/nebo v solné depleci. Pokud je to možné, diuretika mají být vysazena 2 až 3 dny před zahájením terapie přípravkem Diroton. U hypertenzních pacientů, u kterých nemůže být vysazena diuretická terapie, musí být terapie přípravkem Diroton zahájena dávkou 5 mg. Musí být monitorovány renální funkce a sérové hladiny draslíku. Následné dávkování přípravku Diroton má být upraveno podle reakce krevního tlaku. Je-li potřeba, terapie diuretiky může pokračovat (viz body 4.4 a 4.5).

Úprava dávkování při poruše funkce ledvin

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin by mělo vycházet z hodnot clearance kreatininu, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Úprava dávkování u poruchy funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Počáteční dávka (mg/den)
< 10 ml/min (včetně dialyzovaných pacientů)	2,5 mg *
10 - 30 ml/min	2,5 - 5 mg
31 - 80 ml/min	5 - 10 mg

* Dávka a/nebo frekvence podávání by měly být přizpůsobeny podle reakce krevního tlaku.

Dávka může být zvyšována titrací do dosažení kontroly tlaku krve nebo do maximální dávky 40 mg denně.

Pediatričtí pacienti s hypertenzí ve věku 6-16 let

Doporučená počáteční dávka je 2,5 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností 20 až <50 kg a 5 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg. Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit na maximální dávku 20 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností 20 až < 50 kg a 40 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg. U dětských pacientů nebylo studováno dávkování nad 0,61mg/kg (nebo nad 40 mg) (viz bod 5.1).

U dětí se snížením funkce ledvin je třeba vzít v úvahu nižší počáteční dávku nebo prodloužení dávkovacích intervalů.

Srdeční selhání

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním má být léčba přípravkem Diroton doplňková k léčbě diuretiky, a kde je to vhodné, k léčbě digitalisem nebo beta-blokátory. Počáteční dávka přípravku Diroton je 2,5 mg podaná jedenkrát denně. Musí být podána pod lékařským dohledem, aby se zjistil počáteční účinek lisinoprilu na krevní tlak. Dávka lisinoprilu má být zvyšována:

- maximálně o 10 mg
- v intervalech nejméně 2 týdnů
- do nejvyšší tolerované dávky pacientem, maximálně 35 mg jednou denně.

Úpravu dávky je nutno provádět podle klinické odpovědi každého jednotlivého pacienta.

U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze, např. u pacientů s deplecí solí s hyponatremií nebo bez hyponatremie, pacientů hypovolemických nebo u pacientů, kteří dostávali razantní diuretickou terapii, by měly být tyto stavy upraveny pokud možno ještě před zahájením terapie přípravkem Diroton. Je nutná kontrola renálních funkcí a sérové hladiny draslíku (viz bod 4.4).

Akutní infarkt myokardu

Pacienti se musí podrobit standardně doporučené léčbě trombolitiky, aspirinem a beta-blokátory. Spolu s přípravkem Diroton může být podáván intravenózně nebo transdermálně glycerol-trinitrát.

Počáteční dávka (první 3 dny po infarktu)

Léčba přípravkem Diroton může být zahájena v průběhu 24 hodin od vzniku příznaků. Léčba nesmí být zahájena při systolickém tlaku nižším než 100 mmHg. První dávka přípravku Diroton je 5 mg perorálně, následuje dávka 5 mg po 24 hodinách, 10 mg po 48 hodinách a poté 10 mg jedenkrát denně. U pacientů s nízkým systolickým tlakem (120 mmHg a nižším) při zahájení léčby nebo v průběhu prvních tří dnů po akutním infarktu myokardu se má použít nižší dávka - 2,5 mg perorálně (viz bod 4.4).

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) je třeba počáteční dávku přípravku Diroton přizpůsobit clearance kreatininu pacienta (viz tabulka 1).

Udržovací dávka

Udržovací dávka je 10 mg jednou denně. Pokud nastane hypotenze (systolický tlak je nižší nebo roven 100 mmHg), má být denní udržovací dávka snížena na 5 mg nebo přechodně, pokud je to třeba, až na 2,5 mg. Pokud nastane prolongovaná hypotenze (systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg déle než 1 hodinu), má být přípravek Diroton vysazen.

Léčba má pokračovat po dobu 6 týdnů a poté má být stav pacienta přehodnocen. Pacienti, u kterých se vyvinou příznaky srdečního selhání, musí s léčbou přípravkem Diroton pokračovat (viz bod 4.2).

Renální komplikace onemocnění diabetes mellitus

K dosažení poklesu diastolického krevního tlaku pod 90 mmHg u hypertenzních pacientů s diabetem mellitem 2. typu a s počínající nefropatií může být dávka 10 mg přípravku Dirotone jednou denně zvýšena v případě potřeby na 20 mg jednou denně.

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 80 ml/min) je třeba počáteční dávku přípravku Dirotone upravit podle clearance kreatininu pacienta (viz tabulka 1).

Pediatrická populace

Je jen omezená zkušenost s účinností a bezpečností u dětí ve věku >6 let s hypertenzí, v jiných indikacích nejsou žádné zkušenosti (viz bod 5.1). Lisinopril není doporučen u dětí v jiných indikacích, než je hypertenze.

Lisinopril není doporučen u dětí mladších než 6 let nebo u dětí se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (viz bod 5.2).

Starší pacienti

V klinických studiích nebyly zjištěny změny profilu účinnosti či bezpečnosti v souvislosti s věkem. Pokud je však pokročilý věk spojen s poklesem renálních funkcí, je třeba se řídit doporučením pro počáteční dávku přípravku Dirotone uvedeným v tabulce 1. Poté má být dávka upravena podle reakce krevního tlaku.

Pacienti po transplantaci ledvin

S používáním lisinoprilu u pacientů po nedávné transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Léčba přípravkem Dirotone proto u těchto pacientů není doporučena.

Způsob podání

Dirotone se užívá perorálně v jedné denní dávce. Tak jako jiné přípravky užívané jednou denně, musí být přípravek Dirotone užíván v přibližně stejnou denní dobu. Absorpce přípravku Dirotone není ovlivněna jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakýkoli jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s předchozí léčbou ACE inhibitory.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Dirotone s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze byla u nekomplikovaných hypertoniců pozorována zřídka. U hypertonicých pacientů užívajících lisinopril nastává hypotenze s větší pravděpodobností, pokud je pacient v objemové depleci, např. při diuretické terapii, dietním omezení soli, dialýze,

zvracení nebo průjmu nebo při závažné na reninu závislé hypertenzi (viz bod 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se srdečním selháním s přidruženou renální insuficiencí nebo bez ní. Pravděpodobněji nastává u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání, při užití vysokých dávek kličkových diuretik, hyponatremii nebo při poruše funkce ledvin. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku symptomatické hypotenze má být počáteční terapie a změna dávky pečlivě monitorovány. Stejný postup je doporučen u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by nadměrný pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jestliže nastane hypotenze, pacient má být uložen do polohy nznak, a pokud je to nutné, má být aplikována intravenózní infúze fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací pro další dávky, které mohou být obvykle podány bez obtíží, pokud již došlo k vzestupu krevního tlaku po zvýšení objemu.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání přípravku Dirotón 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 Dirotón vysadit.

Hypotenze při akutním infarktu myokardu

Léčba přípravkem Dirotón nesmí být zahájena u pacientů s akutním infarktem myokardu, u kterých je riziko dalšího vážného zhoršení hemodynamiky po léčbě vazodilatancii. Jsou to pacienti se systolickým krevním tlakem 100 mmHg nebo nižším nebo v kardiogenním šoku. Během prvních tří dnů po infarktu myokardu by měla být dávka snížena, pokud je systolický krevní tlak 120 mmHg nebo nižší. Udržovací dávka by měla být snížena na 5 mg nebo přechodně až na 2,5 mg, pokud je systolický krevní tlak 100 mmHg nebo nižší. Pokud hypotenze přetrvává (systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg déle než 1 hodinu), pak má být přípravek Dirotón vysazen.

Aortální a mitrální stenóza / hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u všech ACE inhibitorů vyžaduje i podávání přípravku Dirotón pacientům s mitrální stenózou a obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie, opatrnost.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 80 ml/min) musí být počáteční dávka přizpůsobena clearance kreatininu pacienta (viz tabulka I v bodu 4.2) a jeho odpovědi na léčbu. K běžné lékařské praxi u těchto pacientů patří rutinní monitorování hladin draslíku a kreatininu.

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

U některých pacientů s oboustrannou stenózou renálních tepen nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, byl pozorován vzestup sérové urey a sérového kreatininu, obvykle reverzibilní po přerušení terapie. To je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience. U těchto pacientů musí být léčba započata nízkými dávkami a pečlivou titrací dávkování pod důsledným lékařským dohledem. Jelikož léčba diuretiky může být napomáhajícím faktorem zmíněných

komplikací, léčba diuretiky musí být přerušena a renální funkce musí být během prvních týdnů léčby přípravkem Diroton monitorovány.

U některých hypertenzních pacientů bez předchozího zjevného renovaskulárního onemocnění došlo k vzestupu sérové urey a sérového kreatininu, obvykle mírnému a přechodnému, zvláště pokud byl Diroton podán současně s diuretiky. Toto je pravděpodobnější u pacientů s již existujícím renálním poškozením. Může být třeba snížit dávku a/nebo vysadit diuretikum a/nebo Diroton.

V případě akutního infarktu myokardu nesmí být započata léčba přípravkem Diroton u pacientů s prokázanou renální dysfunkcí definovanou hodnotami sérového kreatininu překračujícími 177 $\mu\text{mol/l}$ a/nebo proteinurií převyšující 500 mg/24 hod. Pokud se renální dysfunkce rozvine během léčby přípravkem Diroton (sérová koncentrace kreatininu převyšuje 265 $\mu\text{mol/l}$ nebo dojde ke zdvojnásobení hodnoty naměřené před léčbou), pak by se mělo zvážit vysazení přípravku Diroton.

Hypersenzitivita/angioedém

Angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis, a/nebo laryngu byl u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně lisinoprilu, hlášen vzácně. Tyto obtíže se mohou objevit kdykoli během léčby. V takovém případě by měla být léčba přípravkem Diroton okamžitě přerušena a má být zajištěna přiměřená léčba a monitorování pacienta, aby před propuštěním pacienta byla jistota úplného odeznění příznaků. Dokonce i v těch případech, kdy byl mírný otok omezen pouze na jazyk bez potíží s dýcháním, je nutné pacienta podrobit prodlouženému sledování, protože léčba antihistaminiky a kortikoidy nemusí být vždy účinná.

Velmi vzácně bylo hlášeno úmrtí v souvislosti s angioedémem spojeným s edémem laryngu nebo jazyka. V případě, kdy dojde k postižení jazyka, glottis nebo hrtanu, je pravděpodobná blokáda dýchacích cest, zvláště u pacientů s prodělanou operací dýchacích cest. V takovém případě je třeba urychleně poskytnout příslušnou léčbu. Ta může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování průchodnosti dýchacích cest. Pacient musí být pod pečlivým lékařským dohledem až do úplného vymizení příznaků.

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

Pacienti s anamnézou angioedému bez vztahu k terapii ACE inhibitory mohou mít zvýšené riziko angioedému při užívání ACE inhibitoru (viz bod 4.3).

Souběžné používání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti podstupující souběžnou léčbu inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.5).

Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití membrán s vysokým průtokem (např. AN 69) a současně léčených ACE inhibitory. 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 ACE inhibitory během LDL aferézy dextran sulfátem. Těmto reakcím bylo zabráněno dočasným přerušением léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace

U pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace (např. jedem blanokřídých) se vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce. Těmto reakcím se bylo možno vyhnout přechodným vysazením terapie ACE inhibitorem, ale tyto reakce se znovu objevily po znovuzavedení léčby.

Jaterní selhání

Velmi zřídka byly ACE inhibitory spojovány se syndromem začínajícím cholestatickou žloutenkou a pokračujícím jako fulminantní nekróza, končící někdy smrtí. Mechanismus tohoto syndromu nebyl studován. Pacienti užívající přípravek Diroton, u kterých se vyvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, musí přerušit léčbu přípravkem Diroton a podrobit se vhodné léčbě.

Neutropenie/agranulocytóza

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících ACE inhibitory. U pacientů s normální renální funkcí bez žádných komplikujících faktorů se neutropenie objevuje zřídka. Po přerušení léčby ACE inhibitory byly neutropenie i agranulocytóza reverzibilní. U pacientů s kolagenní vaskulární nemocí, imunosupresivní terapií, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, zvláště s již existující poruchou funkce ledvin, je při podávání přípravku Diroton nutná extrémní opatrnost. U některých těchto pacientů se vyvinula závažná infekce, která v několika případech nereagovala na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je Diroton podáván těmto pacientům, je nutná periodická kontrola bílých krvinek a pacienti musí být poučeni o nutnosti oznámit jakoukoli známku infekce.

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.

Rasa

ACE inhibitory způsobují angioedém u černošské populace častěji než u ostatních pacientů.

Tak jako ostatní ACE inhibitory, i Diroton může být méně účinný při snižování krevního tlaku u černošské populace ve srovnání s ostatní populací. Je to možné díky vyšší prevalenci stavů s nízkým reninem v černošské populaci hypertoniků.

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl zaznamenán kašel. Charakteristický je trvalý, neproduktivní kašel odeznívající po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba vzít v úvahu při diferenciální diagnóze.

Chirurgie / anestézie

U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestézie za použití látek vyvolávajících hypotenzi může přípravek Dirotan blokovat tvorbu angiotenzinu II při druhotném kompenzačním uvolnění reninu. Pokud nastane hypotenze a předpokládá se, že je vyvolána tímto mechanismem, může být upravena zvýšením objemu.

Hyperkalemie

Během léčby inhibitorem ACE může dojít k hyperkalemii. K pacientům s rizikem rozvoje hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, diabetes mellitus, hypoaldosteronismem nebo pacienti souběžně užívající draslík šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhradu soli obsahující draslík a také pacienti užívající jiné účinné látky související se zvýšenou hladinou draslíku v séru (např. heparin nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol). Pokud je souběžné používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Pacienti s diabetem

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

Lithium

Kombinace lithia a přípravku Dirotan není obecně doporučována (viz bod 4.5).

Těhotenství

ACE inhibitory nemají být podávány během těhotenství. Pokud není léčba ACE inhibitory nezbytná, je třeba ji zaměnit u pacientek plánujících otěhotnění za alternativní antihypertenzní terapii, u které je stanoven bezpečnostní profil v těhotenství. Pokud je zjištěno těhotenství, je třeba okamžitě přerušit léčbu ACE inhibitory a pokud je to nutné, nasadit alternativní terapii (viz body 4.3 a 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antihypertenzní látky

Při kombinaci přípravku Dirotan s dalšími antihypertenzivy (např. glycerol-trinitrát nebo jiné nitráty či jiná vazodilatancia) může dojít k dalšímu snížení krevního tlaku.

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).

Diuretika

V kombinaci přípravku Diroton s diuretiky je dosahováno obvykle aditivního účinku při snižování krevního tlaku.

U pacientů, kteří jsou již na diuretické léčbě, a zvláště u těch, u kterých byla diuretická léčba zavedena nedávno, se může občas vyskytnout nadměrný pokles krevního tlaku, pokud je k terapii přidán Diroton. Možnost symptomatické hypotenze po přípravku Diroton může být minimalizována přerušением terapie diuretiky před zahájením terapie přípravkem Diroton (viz body 4.4 a 4.2).

Doplňky draslíku, kalium šetřící diuretika nebo doplňky solí obsahující draslík

Ačkoli v klinických studiích zůstaly obvykle hladiny sérového draslíku na normálních hodnotách, u některých pacientů se hyperkalemie objevila. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, diabetes mellitus a současný příjem kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík. Užití draslíkových doplňků, kalium šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahujících draslík, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérového draslíku.

Pokud je Diroton podáván s diuretiky snižujícími draslík, může se takto indukovat hypokalemie.

Lithium

Během současného podávání lithia a ACE inhibitorů bylo hlášeno reverzibilní zvýšení hladiny sérového lithia a jeho toxicity. Současné podávání s thiazidovými diuretiky může zvýšit riziko lithiové toxicity a zvýšit už ACE inhibitory zvýšenou toxicitu lithia.

Podávání přípravku Diroton s lithiem není doporučeno, ale pokud je tato kombinace nutná, mají být sérové hladiny lithia pečlivě pravidelně kontrolovány (viz bod 4.4).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové v dávce rovné nebo vyšší než 3 g/den

Při současném podávání ACE inhibitorů s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, ke zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již špatnou funkcí ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Kombinaci je třeba podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba dostatečně hydratovat a je třeba vzít v úvahu monitorování funkce ledvin na začátku současné léčby a poté v pravidelných intervalech.

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 intenzivní).

Tricyklická antidepresiva / antipsychotika / anestetika

Současné podávání některých anestetických přípravků, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může způsobit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Epidemiologické studie prokazují, že současné užívání ACE inhibitorů a antidiabetik (insulín, perorální antidiabetika) může zvýšit účinek antidiabetik snižujících hladinu glukosy v krvi, a tak způsobit riziko hypoglykemie. Tento účinek se projevuje s větší pravděpodobností během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Aktivátory tkáňového plasminogenu

Současná léčby aktivátory tkáňového plasminogenu může zvýšit riziko vzniku angioedému.

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně podstupující léčbu inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika, beta blokátory, nitráty

Diroton může být užíván současně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolytiky, beta blokátory a / nebo nitráty.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání ACE inhibitorů není doporučeno v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání ACE inhibitorů je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou jednoznačné. Malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Pokud se pokračování v léčbě inhibitorem ACE nepovažuje za nezbytné, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na náhradní antihypertenzivní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem v těhotenství. Při zjištění těhotenství musí být léčba inhibitory ACE neprodleně přerušena a v případě potřeby se má začít léčba náhradní.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům ve druhém a třetím trimestru má u člověka fetotoxické účinky (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpomalení osifikace lebky) a způsobuje neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3). Dojde-li od druhého trimestru těhotenství k expozici inhibitoru ACE, doporučuje se provést ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky.

Děti matek, které v těhotenství užívaly ACE inhibitory, musí být pečlivě sledovány na výskyt hypotenze (viz rovněž body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou dostupné informace o podávání lisinoprilu během kojení, Dirotan není doporučen a je třeba nasadit alternativní léčbu se známým bezpečnostním profilem během kojení, zvláště u novorozenců a dětí předčasně narozených.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení nebo obsluze strojů musí být bráno v úvahu, že se příležitostně může vyskytnout závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly sledovány a hlášeny během léčby lisinoprilem a jinými ACE inhibitory s následující frekvencí:

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).

Frekvence/ Třídy orgánových systémů	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
Poruchy krve a lymfatického systému				útlum kostní dřeně, anémie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza (viz bod 4.4), hemolytická anémie, lymfadenopatie	
Poruchy imunitního systému				autoimunitní onemocnění	
Endokrinní poruchy			syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)		
Poruchy metabolismu a výživy				hypoglykemie	
Psychiatrické poruchy		změny nálady, poruchy spánku, halucinace	zmatenost		depresivní symptomy
Poruchy nervového systému	závrať, bolest hlavy	parestézie, vertigo, změny chuti	parosmie (poruchy čichu)		synkopa
Srdeční poruchy		infarkt myokardu pravděpodobně sekundárně vlivem výrazné hypotenze u vysoce rizikových			

		pacientů (viz bod 4.4), palpitace, tachykardie			
Cévní poruchy	ortostatické účinky (včetně hypotenze)	cerebrovaskulární příhoda pravděpodobně sekundárně při nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4), Raynaudův fenomén			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	rhinitida		bronchospasmus, sinusitida, alergická alveolitida/ eosinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení	nauzea, bolest břicha, poruchy trávení	sucho v ústech	pankreatitida, intestinální angioedém	
Poruchy jater a žlučových cest				hepatitida (hepatocelulární nebo cholestatická), jaterní selhání (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, svědění	kopřivka, alopecie, psoriáza, hypersenzitivita /angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu (viz bod 4.4)	pocení, pemfigus, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, kožní pseudolymfom *	
Poruchy ledvin a močových cest	renální dysfunkce		uremie, akutní renální selhání	oligurie/anurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		impotence	gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, astenie			
Vyšetření		zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina sérového kreatininu, zvýšení jaterních enzymů, hyperkalemie	snížení hemoglobinu, snížení hematokritu, zvýšení sérového bilirubinu, hyponatremie		

* Byl zaznamenán komplex symptomů, který může zahrnovat jeden nebo více následujících: horečka, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšená sedimentace červených krvinek, eosinofilie a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné dermatologické projevy.

Pediatrická populace

Bezpečnostní údaje z klinických studií naznačují, že lisinopril je u hypertenzních dětských pacientů obecně dobře tolerovaný a že bezpečnostní profil v této věkové skupině je srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých.

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

Dostupné údaje o předávkování u lidí jsou omezené. Příznaky spojované s předávkováním ACE inhibitorů mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, elektrolytovou nerovnováhu, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Léčba

Doporučenou léčbou je intravenózní infúze 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 předávkování došlo před krátkým časem, je vhodná eliminace přípravku Diroton (např. vyvoláním zvracení, výplachem žaludku, užitím absorbentů a sulfátu 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: C09AA03

Mechanismus účinku

Lisinopril je inhibitor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzin konvertující enzym (ACE), který katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční peptid angiotenzin II. Angiotenzin II také stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin. Inhibice ACE způsobí pokles koncentrace angiotenzinu II a tím pokles vasopresorní aktivity a snížení sekrece aldosteronu. Snížená koncentrace aldosteronu může způsobit zvýšení sérové koncentrace draslíku.

Farmakodynamické účinky

Zatímco mechanismus, kterým lisinopril snižuje krevní tlak supresí systému renin-angiotenzin-aldosteron je považován za primární, lisinopril působí antihypertenzivně dokonce i u pacientů s hypertenzí s nízkou hladinou reninu. ACE je identický s kinázou II, enzymem degradujícím

bradykinin. Zda zvýšené hladiny bradykininu, silného vasodilatačního peptidu, hrají roli v terapeutickém účinku lisinoprilu, není dosud objasněno.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek lisinoprilu na mortalitu a morbiditu u pacientů se srdečním selháním byl studován srovnáním vysokých (32,5 mg nebo 35 mg jednou denně) a nízkých (2,5 mg nebo 5 mg jednou denně) dávek. Ve studii se 3 164 pacienty, se střední hodnotou přežití pacientů 46 měsíců, vysoké dávky lisinoprilu ve srovnání s nízkými dávkami způsobily snížení rizika o 12 % při kombinovaném hodnocení jakékoli mortality a hospitalizace z jakékoli příčiny ($p=0,002$) a 8 % snížení rizika jakékoli mortality a hospitalizace z kardiovaskulárních důvodů ($p=0,036$). Byla vysledována redukce mortality z jakékoli příčiny (8 %, $p=0,128$) a z kardiovaskulárního důvodu (10 %, $p=0,073$). V konečné analýze byl u pacientů léčených vysokou dávkou počet hospitalizací pro srdeční selhání snížen o 24 % ($p=0,002$). Symptomatický přínos byl podobný u pacientů léčených vysokými i nízkými dávkami lisinoprilu.

Výsledky studie prokázaly, že souhrnný profil nežádoucích účinků u pacientů léčených vysokými i nízkými dávkami lisinoprilu byl podobný druhem i počtem. Předvídatelné nežádoucí účinky ACE inhibitorů, jako je hypotenze nebo alterace renální funkce, byly zvládnutelné a zřídka vedly k přerušení léčby. Kašel se vyskytoval méně často u pacientů léčených vysokými dávkami lisinoprilu.

V GISSI-3 studii byl použit 2x2 faktoriální plán pro srovnání účinku lisinoprilu a glycerol-trinitrátu podávaných samostatně nebo v kombinaci po dobu 6 týdnů s kontrolní skupinou u 19 394 pacientů podrobených léčbě během 24 hodin po akutním infarktu myokardu. Lisinopril statisticky významně snížil riziko mortality o 11 % oproti kontrole ($2p=0,03$). Snížení rizika u glycerol-trinitrátu nebylo významné, ale jeho kombinace s lisinoprilem snížila významně riziko mortality o 17 % ve srovnání s kontrolní skupinou ($2p=0,02$). V podskupině pacientů starších 70 let a žen, předdefinovaných jako pacienti s vysokým rizikem mortality, byl významný benefit pozorován při posuzování kombinovaného ovlivnění mortality a srdečních funkcí. Výsledek ukázal pro všechny pacienty, i z velmi rizikové podskupiny, významný přínos u pacientů léčených lisinoprilem po dobu 6 měsíců i léčených kombinací lisinoprilu s glycerol-trinitrátem po dobu 6 týdnů. To dokazuje preventivní působení lisinoprilu. Jak se dá očekávat při každé vasodilatační léčbě, s léčbou lisinoprilem byl spojený zvýšený výskyt hypotenze a renálních dysfunkcí, ale nebyl v souvislosti s proporcionálním nárůstem mortality.

Ve dvojitě slepé randomizované multicentrické studii srovnávající lisinopril s blokátorem kalciových kanálů u 335 hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu s počáteční nefropatií charakterizovanou mikroalbuminurií, lisinopril užívaný v dávce 10 - 20 mg jednou denně po dobu 12 měsíců snížil systolický/diastolický krevní tlak o 13/10 mmHg a poměr exkrece albuminu do moči o 40 %. Při srovnání s blokátorem kalciových kanálů, který způsobí stejný pokles krevního tlaku, u pacientů léčených lisinoprilem se ukázala významně větší redukce poměru exkrece albuminu do moči, prokazující, že ACE inhibiční účinek lisinoprilu redukuje mikroalbuminurii přímým mechanismem na renální tkáň spolu s hypotenzivním účinkem.

Léčba lisinoprilem neovlivňuje kontrolu glykemie, jak bylo prokázáno nesignifikantně významným účinkem na hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c).

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 diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 diabetem mellitem 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.

Pediatrická populace

V klinické studii zahrnující 115 dětských pacientů ve věku 6-16 let s hypertenzí dostávali pacienti s hmotností pod 50 kg 0,635mg; 2,5 mg nebo 20 mg lisinoprilu denně a pacienti s hmotností 50 kg a více dostávali 1,25 mg, 5 mg nebo 40 mg lisinoprilu jednou denně. Na konci druhého týdne snižoval lisinopril podávaný jednou denně tlak krve v závislosti na dávce s konzistentní antihypertenzní účinností při dávkách vyšších než 1,25 mg.

Účinek byl potvrzený ve fázi vysazení, kde diastolický tlak vzrostl asi o 9 mmHg více u pacientů randomizovaných do placebové skupiny než u pacientů, kteří byly randomizováni k pokračování se střední nebo vysokou dávkou lisinoprilu. Na dávce závislý antihypertenzní účinek byl konzistentní v několika demografických podskupinách: věk, stupnice Tanner (Tanner fáze), pohlaví a rasa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lisinopril je perorálně aktivní ACE inhibitor neobsahující sulfhydrylovou skupinu.

Absorpce

Po perorálním podání lisinoprilu je maxima sérové koncentrace dosaženo přibližně za 7 hodin, ačkoli u pacientů s akutním infarktem myokardu je patrné malé zpoždění. Průměrný rozsah absorpce lisinoprilu při dávkách 5 - 80 mg je přibližně 25 % s individuální variabilitou 6 – 60 %. Absolutní biologická dostupnost je u pacientů se srdečním selháním snížena přibližně o 16 %. Vstřebávání lisinoprilu není ovlivněno přítomností potravy v zažívacím traktu.

Distribuce

Lisinopril se pravděpodobně neváže na jiné plasmatické bílkoviny než na cirkulující angiotenzin konvertující enzym. Studie na potkanech prokázaly, že lisinopril slabě prochází hematoencefalickou bariérou.

Eliminace

Lisinopril není v organismu metabolizován a v nezměněném stavu je zcela vyloučen do moči. Po opakovaném podání lisinoprilu byl účinný poločas akumulace stanoven na 12,6 hodin. Clearance lisinoprilu u zdravých osob je přibližně 50 ml/min. Během poklesu sérové hladiny byla zaznamenána prolongovaná terminální fáze, která však nevedla k akumulaci léčivé látky. Tato terminální fáze pravděpodobně odráží saturovatelnost vazby na ACE a není úměrná podané dávce.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater u pacientů s cirhózou způsobí pokles absorpce lisinoprilu (asi o 30 %), ale zvýšení expozice (přibližně 50 %) ve srovnání se zdravými osobami a to v důsledku snížené clearance.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin snižuje eliminaci lisinoprilu, který je vylučován ledvinami, ale toto snížení je klinicky významné pouze tehdy, když je glomerulární filtrace méně než 30 ml/min. Při mírné až střední poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 80 ml/min) byla střední AUC zvýšena pouze o 13 %, zatímco 4 - 5ti násobné zvýšení AUC bylo pozorováno až u těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 5 – 30 ml/min).

Lisinopril může být odstraněn dialýzou. Během 4 hodin hemodialýzy klesly plasmatické koncentrace lisinoprilu průměrně o 60 % s clearance dialýzy mezi 40 a 55 ml/min.

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním je ve srovnání se zdravými osobami větší expozice lisinoprilu (zvýšení AUC na průměrně 125 %), ale díky záchytu lisinoprilu v moči, je absorpce redukována o přibližně 16 %.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil byl studován u 29 pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku mezi 6 a 16 lety s GFR nad 30 ml/min/1,73 m². Po dávkách 0,1 až 0,2 mg/kg bylo maximálních koncentrací lisinoprilu v plasmě v ustáleném stavu dosaženo během 6 hodin a rozsah absorpce na základě záchytu v moči byl kolem 28%.

Tyto hodnoty jsou obdobné těm, které byly již dříve získány u dospělých.

Hodnoty AUC a C_{max} u dětí byly v této studii konzistentní s hodnotami získanými u dospělých.

Starší pacienti

U starších pacientů jsou ve srovnání s mladšími osobami vyšší hladiny lisinoprilu v krvi a vyšší hodnoty plochy pod křivkou koncentrací v čase (zvýšeny přibližně o 60 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích obecné farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neprokazují žádné zvláštní riziko pro člověka. Inhibitory ACE jako skupina měly nežádoucí účinky na pozdní fetální vývoj s důsledkem smrti plodu a vrozených poruch, zejména na lebce. Byla hlášena fetotoxicita, retardace intrauterinního růstu a průchodný ductus arteriosus. Tyto vývojové anomálie jsou předpokládaným důsledkem částečně přímého působení ACE inhibitorů na fetální systém renin-angiotenzin a částečně ischemie vyplývající z mateřské hypotenze, sníženého fetálně-placentárního průtoku krve a z nedostatečného přísunu kyslíku a živin k plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, mastek, mannitol, kukuřičný škrob, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/ PVDC/ Al blistry s 28 tabletami přípravku Dirotón 5 mg a 20 mg tablety.

PVC/ PVDC/ Al blistry s 28 nebo 100 tabletami přípravku Dirotón 10 mg tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

DIROTON 5 mg tablety: 58/864/99-C

DIROTON 10 mg tablety: 58/865/99-C

DIROTON 20 mg tablety: 58/866/99-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 12. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 3. 2012

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

26. 10. 2017