

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DIRONORM tablety, 10 mg/5 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom: sodík
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele alebo takmer biele okrúhle ploché tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrytým „A+L“ na druhej strane, s priemerom približne 8 mm.
Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka je jedna tableta denne. Maximálna denná dávka je jedna tableta. Vo všeobecnosti kombinované lieky s fixnými dávkami nie sú vhodné pre počiatočnú liečbu.

DIRONORM je indikovaný iba u pacientov, u ktorých bola optimálna udržiavacia dávka lizinoprilu a amlodipínu vytitrovaná na 10 mg a 5 mg alebo 20 mg a 10 mg. V týchto prípadoch je odporúčaná denná dávka 1 alebo 2 tablety DIRONORMU, 10 mg/5 mg.

Ak sa úprava dávky stane nevyhnutnou, možno zvážiť titráciu dávky s jednotlivými zložkami.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Pre nájdenie optimálnej počiatočnej a udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, sa má pacient individuálne titrovať pomocou jednotlivých zložiek lizinoprilu a amlodipínu.

Počas liečby DIRONORMOM sa má monitorovať funkcia obličiek a hladiny draslíka a sodíka v sére. V prípade zhoršenia funkcie obličiek sa má používanie DIRONORMU prerušiť a nahradiť adekvátne upravenými dávkami jednotlivých zložiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene; preto zvolenie dávky sa má vykonávať s opatrnosťou a má začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu (pozri časti 4.4 a 5.2). Aby sa našla optimálna štartovacia dávka a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie pečene, títo pacienti musia byť individuálne titrovaní, pričom sa používa voľná kombinácia lizinoprilu a amlodipínu.

Farmakokinetika amlodipínu nebola študovaná pri ťažkej poruche funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene má podávanie amlodipínu začať najnižšou dávkou a pomaly ju zvyšovať.

Pediatrická populácia (<18 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť DIRONORMU u detí a dospelých vo veku do 18 rokov nebola stanovená.

Starší ľudia (>65 rokov)

Starší pacienti musia byť liečení s opatrnosťou.

V klinických štúdiách sa nezistila žiadna zmena účinnosti alebo bezpečnostného profilu amlodipínu alebo lizinoprilu, ktorá by súvisela s vekom. Aby sa našla optimálna udržiavacia dávka u starších pacientov, majú sa individuálne titrovať pomocou voľnej kombinácie lizinoprilu a amlodipínu.

Spôsob podávania

Na perorálne podanie

Keďže strava neovplyvňuje absorpciu, DIRONORM sa môže užívať nezávisle od jedla, teda pred, počas alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Vzťahujúce sa k lizinoprilu:

- Precitlivosť na lizinopril alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE).
- Angioneurotický edém, spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze.
- Hereditárny alebo angioneurotický edém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie DIRONORMU s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriľom/valsartanom. Liečba DIRONORMOM sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

Vzťahujúce sa k amlodipínu:

- Precitlivosť na amlodipín alebo na ktorýkoľvek iný derivát dihydropyridínov.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. s pokročilým stupňom aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu.

Vzťahujúce sa k DIRONORMU:

Všetky vyššie uvedené kontraindikácie vzťahujúce sa k jednotlivým monokomponentom sa tiež vzťahujú k fixnej kombinácii DIRONORM.

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia so vzťahom k jednotlivým monokomponentom uvedené nižšie sa tiež vzťahujú k fixnej kombinácii DIRONORM.

Vzťahujúce sa k lizinoprilu

Symptomatická hypotenzia

U pacientov s hypertenziou bez komplikácií sa symptomatická hypotenzia vyskytuje zriedkavo. Spomedzi pacientov s hypertenziou, ktorí sa liečia lizinoprilom, sa hypotenzia vyskytne pravdepodobnejšie u tých pacientov, ktorí majú depléciu tekutín, vyvolanú napr. diuretickou liečbou, diétnou reštrikciou príjmu soli, dialýzou, hnačkami alebo vracaním, alebo u pacientov s ťažkou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenzia sa pozorovala u pacientov so srdcovým zlyhaním a renálnou insuficienciou alebo bez nej. Tá sa najpravdepodobnejšie dostaví u pacientov so závažnejším stupňom srdcového zlyhania, čo odráža použitie vyšších dávok kľúčkových diuretik, hyponatriémiu alebo poruchu funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa musí začiatok liečby a úprava dávok prísne monitorovať. Toto platí aj pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých môže prílišný pokles tlaku krvi vyústiť do infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhody.

Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do ležiacej polohy a ak je to potrebné, má sa mu podať infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia ako odpoveď na liečbu nie je kontraindikáciou podávania ďalších dávok, ktoré sa môžu zvyčajne podať bez problémov, keď sa po doplnení tekutín zvýši tlak krvi.

U niektorých pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, sa môže tlak krvi ďalej znížiť pri liečbe lizinoprilom. Tento účinok možno predpokladať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak hypotenzia začne byť symptomatická, môže byť potrebné dávku znížiť alebo liečbu lizinoprilom ukončiť.

Hypotenzia pri akútnom infarkte myokardu

Liečba lizinoprilom sa nemôže začať u pacientov s akútnym infarktom myokardu, ktorí majú riziko ďalšieho závažného zhoršenia hemodynamiky po liečbe vazodilatanciami. Ide o pacientov so systolickým tlakom krvi 100 mm Hg a nižším a o pacientov v kardiogénnom šoku. Počas prvých troch dní po infarkte myokardu sa má dávka znížiť, ak je systolický tlak krvi 120 mm Hg a nižší. Udržiavacie dávky sa majú znížiť na 5 mg alebo dočasne na 2,5 mg, ak je systolický tlak krvi 100 mm Hg alebo nižší. Ak hypotenzia pretrváva (systolický tlak krvi nižší ako 90 mm Hg trvajúci viac ako 1 hodinu), liečba lizinoprilom sa má ukončiť.

Aortálna a mitrálna valvulárna stenóza, hypertrofická kardiomyopatia

Podobne ako iné ACE inhibítory aj lizinopril sa má podávať s opatrnosťou u pacientov so stenózou mitrálnaj chlopne a obštrukciou výtoku ľavej komory, ako napríklad aortálnou stenózou alebo hypertrofickou kardiomyopatiou.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu <80 ml/min) je potrebné začiatkové dávkovanie lizinoprilu prispôbiť klírensu kreatinínu pacienta a potom odpovedi pacienta na liečbu. Rutinné kontroly draslíka a kreatinínu sú súčasťou bežnej medicínskej starostlivosti o týchto pacientov.

U pacientov so srdcovým zlyhaním môže hypotenzia vznikajúca po začatí liečby ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu poškodeniu obličkových funkcií. V takýchto situáciách sa zaznamenalo akútne renálne zlyhanie, ktoré je zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo stenózou artérie pre solitárnu obličku, liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa zaznamenalo zvýšenie hladiny ury v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po vysadení liečby. To nastane najpravdepodobnejšie u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa majú liečba začať pod prísnu lekárskou kontrolou, nízkymi dávkami a dávkovanie by sa malo

starostlivo titrovať. Keďže liečba diuretikami môže prispievať k uvedeným komplikáciám, diuretiká sa majú vysadiť a funkcia obličiek monitorovať počas prvých týždňov liečby lizinoprilom.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného predchádzajúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu močoviny v krvi a kreatinínu v plazme, zvyčajne miernemu a prechodnému, najmä, ak bol lizinopril podávaný súbežne s diuretikom. To je pravdepodobnejšie u pacientov s predchádzajúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo lizinoprilu.

Pri akútnom infarkte myokardu sa liečba lizinoprilom nemá začať u tých pacientov, u ktorých sú prítomné známky renálnej dysfunkcie, definovanej ako koncentrácia sérového kreatinínu presahujúca 177 mikromolov/l a/alebo proteinúria presahujúca 500 mg/24 h. Ak sa renálna dysfunkcia rozvinie počas liečby lizinoprilom (koncentrácia kreatinínu v sére presiahne 265 mikromolov/l alebo dvojnásobok hodnôt pred liečbou), lekár by mal zvážiť vysadenie liečby lizinoprilom.

Precitlivenosť/angioneurotický edém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane lizinoprilu bol hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Ich rozvoj môže nastať kedykoľvek v priebehu liečby. V takýchto prípadoch sa musí liečba lizinoprilom okamžite vysadiť, pričom je potrebné začať primeranú liečbu a monitorovať pacienta, aby sa zabezpečil kompletný ústup príznakov pred prepustením pacienta. Aj v prípadoch, keď edém postihuje len jazyk bez respiračných problémov, pacienti môžu vyžadovať dlhšie trvajúce sledovanie, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí u nich postačovať.

Veľmi zriedkavo boli opísané prípady úmrtia v dôsledku angioneurotického edému, ktorý bol spojený s edémom laryngu alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtana možno predpokladať, že vznikne obštrukcia dýchacích ciest, a to najmä u pacientov, ktorí majú v anamnéze chirurgický výkon na dýchacích cestách. V takýchto prípadoch sa musí okamžite začať s urgentnou liečbou. Takáto liečba môže zahŕňať podávanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient musí byť pod prísny lekársky dohľad až do úplného a pretrvávajúceho ústupu príznakov.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú angioneurotický edém častejšie u pacientov čiernej rasy než u pacientov iných rás.

Pacienti s anamnézou angioneurotického edému, nesúvisiaceho s podávaním ACE inhibítora, majú vyššie riziko rozvoja angioneurotického edému počas užívania ACE inhibítora (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriplom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky lizinoprilu. Liečba lizinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítora ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom inhibítormi mTOR a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítora ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

Zaznamenali sa anafylaktoidné reakcie u pacientov, ktorí boli dialyzovaní cez „high-flux“ membrány (napr. AN 69) a súbežne sa liečili ACE inhibítormi. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo antihypertenzívum odlišnej skupiny.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy nízkodenzitných lipoproteínov (LDL)

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

Desenzibilizácia

Pacienti užívajúci ACE inhibítory počas desenzitizačnej liečby (napr. hadím jedom) mali pretrvávajúce anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa dalo týmto reakciám predísť, ak sa ACE inhibítory dočasne vysadili. Avšak pri neuváženom opätovnom užití lieku sa reakcie opäť objavili.

Zlyhanie pečene

ACE inhibítory sa veľmi zriedkavo spájajú so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltackou alebo hepatitídou a progreduje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci lizinopril, u ktorých sa vyvinie žltacka alebo výrazné zvýšenie hepatických enzýmov, majú ukončiť užívanie lizinoprilu a majú byť pod vhodným lekárskej dohľadom.

Neutropénia/agranulocytóza

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola veľmi zriedkavo hlásená neutropénia, agranulocytóza, trombocytopenia a anémia (pozri časť 4.8). U pacientov s normálnou renálnou funkciou a bez žiadnych iných komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Neutropénia a agranulocytóza sú reverzibilné po vysadení ACE inhibítora.

Lizinopril sa má používať s mimoriadnou opatnosťou u pacientov s kolagénovou chorobou ciev, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, zvlášť ak je prítomné už existujúce poškodenie renálnej funkcie.

U niektorých týchto pacientov sa rozvinuli ťažké infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa lizinopril, odporúča sa robiť pravidelné monitorovanie počtu bielych krviniek a pacienti musia byť poučení, aby hlásili akýkoľvek prejav infekcie.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Rasa

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu vyvolávajú angioneurotický edém častejšie u pacientov čiernej rasy než u pacientov iných rás.

Podobne ako iné ACE inhibítory aj lizinopril môže byť menej účinný na zníženie tlaku krvi u pacientov čiernej rasy než u pacientov iných rás, a to pravdepodobne v dôsledku vyššieho výskytu stavov s nízkou hladinou renínu u populácie pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Kašeľ

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

Chirurgické výkony/anestézia

U pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo počas anestézie za použitia liekov vyvolávajúcich hypotenziu môže lizinopril blokovat' tvorbu angiotenzínu II pri druhotnom kompenzačnom uvoľnení renínu. Ak sa objaví hypotenzia, pričom sa predpokladá, že vznikla týmto mechanizmom, možno ju korigovať zväčšením objemu.

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže

vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid) , ako aj u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré zvyšujú draslík v krvi (napr. heparín, trimetoprim alebo kombinácia kotrimoxazol, známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibitory ACE.

Ak sa súbežné použitie uvedených liekov považuje za potrebné, musí sa monitorovať sérový draslík a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Pacienti s diabetom mellitus

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom je potrebné starostlivo robiť kontroly glykémie počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom (pozri časť 4.5).

Lítium

Kombinácia lítia a lizinoprilu sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Aj keď je pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom považované za esenciálne, pacientky, ktoré plánujú tehotenstvo, musia byť prevedené na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečbu ACE inhibítorom treba ihneď zastaviť a, pokiaľ je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Vzťahujúce sa k amlodipínu

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Srdcové zlyhanie

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Porucha funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie., odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatnosťou. Pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie môžu byť potrebné u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší ľudia

Zvyšovanie dávky sa má u starších ľudí vykonávať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U takýchto pacientov sa môžu používať bežné dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Vzťahujúce sa k DIRONORMU

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spojené s lizinoprilom

Antihypertenzíva

Keď sa lizinopril kombinuje s inými antihypertenzívami (napr. glyceryltrinitrátom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami), môže sa vyskytnúť dodatočný pokles krvného tlaku.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s mTOR inhibítormi (napr. temsirolimom, sirolimom, everolimom) alebo inhibítormi neutrálnej endopeptidázy (NEP) (napr. racekadotrilom) alebo aktivátorom tkanivového plazminogénu alebo vildagliptinom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Diuretiká

Keď sa diuretiká pridajú k liečbe pacienta užívajúceho lizinopril, antihypertenzný účinok sa zvyčajne sčíta. U pacientov s diuretickou liečbou, a to najmä u tých, u ktorých sa začala diuretická liečba nedávno, môže občas nastať po pridaní lizinoprilu nadmerný pokles tlaku krvi. Pravdepodobnosť symptomatickej hypotenzie súvisiacej s lizinoprilom možno minimalizovať tým, že sa pred začatím liečby lizinoprilom diuretická liečba preruší (pozri časti 4.4 a časť 4.2).

Doplňky draslíka, kálium šetriace diuretiká alebo náhrady solí obsahujúcich draslík a iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny sérového draslíka

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených lizinoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní lizinoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie lizinoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Ak sa lizinopril podáva spolu s diuretikami, ktoré vedú k strate draslíka, diuretikami indukovaná hypokaliémia sa môže zmierniť.

Lítium

Reverzibilný vzostup sérových koncentrácií lítia a zvýšenie toxicity sa zaznamenali počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi. Súbežné užívanie tiazidových diuretík môže zvýšiť riziko toxicity lítia, ako aj zvýšiť už existujúcu toxicitu lítia s ACE inhibítormi. Užívanie lizinoprilu s lítiom sa neodporúča, ak sa však kombinácia pokladá za nevyhnutnú, treba starostlivo monitorovať sérové hladiny lítia (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej $\geq 3\text{g}/\text{deň}$

Keď sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (napr. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkach, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné používanie ACE inhibítorov a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a k zvýšeniu draslíka v sére, zvlášť u pacientov s už existujúcou slabou funkciou obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Táto kombinácia sa musí podávať s opatrnosťou, zvlášť u starších. Pacienti musia byť primerane hydratovaní a musí sa venovať pozornosť monitorovaniu renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, a potom v ňom pravidelne pokračovať.

Zlato

U pacientov dostávajúcich liečbu ACE inhibítormi boli po injektovateľnom zlate (napr. nátriumaurotiomalát) častejšie hlásené nitritoidné reakcie (symptómy vazodilatácie, vrátane návalov tepla, nevoľnosti, závratov a hypotenzie, ktoré môžu byť veľmi závažné).

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súčasné užívanie určitých anestetických liekov, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítormi môže viesť k výraznejšiemu poklesu tlaku krvi (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov.

Antidiabetiká

Epidemiologické štúdie poukazujú na to, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulínu, perorálnych antidiabetík) môže viesť k prehĺbeniu hypoglykemického účinku s rizikom vzniku hypoglykémie. Rozvoj tohto fenoménu sa zdá pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s renálnym poškodením.

Kyselina acetylsalicylová, trombolýtiká, betablokátory, nitráty

Lizinopril sa môže užívať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v dávkach používaných v kardiológii), trombolýtikami, betablokátorami a/alebo nitrátmi.

Interakcie spojené s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

CYP3A4 inhibítory

Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu, čo má za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejavovať u starších ľudí. Odporúča sa klinické monitorovanie a môže sa preto vyžadovať úprava dávky.

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

CYP3A4 induktory

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom nastáva riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie však nie je úplne objasnený. U pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje sledovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava jeho dávky, aby sa predišlo toxicite takrolimu.

mTOR inhibítory

mTOR inhibítory, ako napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus, sú CYP3A substrátmi. Amlodipín je slabým inhibítorm CYP3A. Pri súbežnom používaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvyšovať expozíciu mTOR inhibítorm.

Cyklosporín

U zdravých dobrovoľníkov alebo u iných skupín pacientov, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, sa neuskutočnili žiadne štúdie interakcie s cyklosporínom a amlodipínom, v ktorých by sa sledovali nárasty minimálnej koncentrácie (v priemere 0% - 40%) cyklosporínu. Je potrebné zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky, ktorí užívajú amlodipín, a v prípade potreby treba znížiť dávku cyklosporínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov s amlodipínom obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie DIRONORMU sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti z vhodne kontrolovaných klinických skúšaní s používaním lizinoprilu a amlodipínu u gravidných žien. Avšak použitie oboch liečiv počas gravidity je alebo neodporúčané alebo kontraindikované (detaily špecifické pre látky pozri nižšie).

Keď sa diagnostikuje gravidita, liečbu DIRONORMOM treba ihneď zastaviť a, pokiaľ je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časť 4.4).

Liečba DIRONORMOM sa počas gravidity nemá začínať. Aj keď je pokračovanie v liečbe DIRONORMOM považované za esenciálne, pacientky, ktoré plánujú graviditu, musia byť prevedené na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite.

Spojené s lizinoprilom

Podávanie ACE inhibítorov sa v prvom trimestri gravidity neodporúča (pozri časť 4.4).
Podávanie ACE inhibítorov je v druhom a treťom trimestri kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nepriniesli závery; avšak mierne zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom zväží ako potrebné, treba pacientku, plánujúcu graviditu prestaviť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď sa zistí gravidita, treba liečbu ACE inhibítorom ihneď zastaviť, a ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii ACE inhibítora od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory treba pozorne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spojené s amlodipínom

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. DIRONORM nie je odporúčaný a treba uprednostniť alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom pre použitie počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne skúsenosti s účinkom lizinoprilu a amlodipínu na fertilitu z adekvátne kontrolovaných klinických skúšaní.

Spojené s amlodipínom

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spojené s lizinoprilom

Pri vedení vozidiel alebo práci so strojmi je nevyhnutné vziať do úvahy, že sa môžu občas dostaviť závraty alebo únava.

Spojené s amlodipínom

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. Opatrnosť sa odporúča zvlášť na začiatku liečby.

Podľa vyššie uvedeného môže DIRONORM ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (najmä v úvodnej fáze liečby).

4.8 Nežiaduce účinky

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

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno ich určiť z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvedené v zostupnom poradí.

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

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce účinky lizinoprilu	Nežiaduce účinky amlodipínu
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu	
	Veľmi zriedkavé	Útlm kostnej drene, agranulocytóza (pozri časť 4.4), leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, hemolytická anémia, anémia, lymfadenopatia.	Trombocytopénia, leukocytopénia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Autoimunitné ochorenie	Alergické reakcie
	Neznáme	Anafylaktická/anafylaktoidná reakcia	
Poruchy endokrinného systému	Zriedkavé	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).	
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hypoglykémia	Hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	Zmeny nálady, poruchy spánku, halucinácie	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane anxiety), depresia
	Zriedkavé	Mentálna zmätenosť	Zmätenosť
	Neznáme	Symptómy depresie.	
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy.	Ospanlivosť, závrat, bolesť hlavy (zvlášť na začiatku liečby)

	Menej časté	Vertigo, parestézia, dysgeúzia.	Synkopa, tras, dysgeúzia, hypostézia, parestézia
	Zriedkavé	Porucha čuchu	
	Veľmi zriedkavé		Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Synkopa	Extrapyramídová porucha
Poruchy oka	Časté		Poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté		Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté		Palpitácie
	Menej časté	Infarkt myokardu, možný sekundárne pri excesívnej hypotenzii u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4), tachykardia, palpitácie	Arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a predsieňovej fibrilácie)
	Veľmi zriedkavé		Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Ortostatické účinky (vrátane hypotenzie).	Začervenanie
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda možná sekundárne pri excesívnej hypotenzii u vysoko rizikových pacientoch (pozri časť 4.4), Raynaudov fenomén	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé		Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ	Dýchavičnosť
	Menej časté	Rinitída	Kašeľ, rinitída
	Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia, sinusitída.	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, vracanie.	Bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, zmenené správanie čriev (hnačka a obstipácia),
	Menej časté	Bolesť brucha, nauzea, poruchy trávenia.	Vracanie, sucho v ústach
	Zriedkavé	Sucho v ústach	
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, intestinálny angioedém.	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída – hepatocelulárna alebo cholestatická žltáčka a zlyhanie pečene(pozri časť 4.4).	Hepatitída, žltáčka, zvýšenie hepatálnych enzýmov**

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, pruritus.	Alopécia, vyrážka, exantém, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, žihľavka
	Zriedkavé	Psoriáza, žihľavka, alopecia, hypersenzitivita/ angioneurotický edém, angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu (pozri časť 4.4).	
	Veľmi zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, potenie, kutánny pseudolymfóm*.	Multiformný erytém, angioedém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme		Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté		Opuch kĺbov, svalové kŕče
	Menej časté		Artralgia, myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Reálna dysfunkcia	
	Menej časté		Porucha močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia
	Zriedkavé	Akútne zlyhanie obličiek, urémia.	
	Veľmi zriedkavé	Oligúria/anúria.	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Impotencia	Impotencia, gynekomastia
	Zriedkavé	Gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté		Edém
	Časté		Únava, asténia
	Menej časté	Únava, asténia	Bolesť na hrudi, bolesť, nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšenie urey v krvi, zvýšenie sérového kreatinínu, hyperkaliémia, zvýšenie hepatálnych enzýmov.	Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti
	Zriedkavé	Zvýšenie sérového bilirubínu, hyponatriémia.	

* Bol hlásený komplex symptómov, ktorý môže zahŕňať jeden alebo viac z nasledujúcich príznakov: horúčka, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), zrýchlenie sedimentácie červených krviniek (ESR), eozinofília a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita alebo sa môžu vyskytnúť iné dermatologické manifestácie.

** Väčšinou v spojení s cholestázou

Bezpečnostné údaje z klinických štúdií naznačujú, že lizinopril je všeobecne dobre znášaný u hypertenzných pediatrických pacientov a že bezpečnostný profil u tejto vekovej skupiny je porovnateľný s profilom u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne údaje o predávkovaní DIRONORMOM u ľudí.

Spojené s predávkovaním lizinoprilom

Dostupné údaje o predávkovaní u ľudí sú nedostatočné. Príznaky spojené s predávkovaním ACE inhibítorov môžu zahŕňať hypotenziu, cirkulačný šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závraty, úzkosť a kašeľ. V liečbe predávkovania sa odporúča intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak je prítomná hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Možno zvážiť infúziu liečbu angiotenzínom II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak je takáto liečba dostupná. Ak pacient užil liek nedávno, treba urobiť opatrenia, zamerané na elimináciu lizinoprilu (napríklad vyvolaním vracania, lavážou žalúdka, podaním adsorbencií a síranu sodného). Lizinopril možno odstrániť z cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná v prípadoch bradykardie rezistentnej na liečbu. Je nevyhnutné často monitorovať vitálne funkcie, koncentrácie sérových elektrolytov a kreatinínu.

Spojené s predávkovaním amlodipínom

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

Symptómy

Dostupné informácie naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vrátane šoku s následnou smrťou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú starostlivosť, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v obehu a diurézu.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Kalciumglukonát aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

Predávkovanie DIRONORMOM môže vyústiť do masívnej periférnej vazodilatácie s výraznou hypotenziou, obehovým šokom, poruchami v elektrolytoch, zlyhaním obličiek, hyperventiláciou, tachykardiou, palpitáciami, bradykardiou, závratom, úzkosťou a kašľom. Odporúča sa symptomatická liečba (uloženie pacienta do polohy na chrbte, monitorovanie - a keď je potrebné, podpora – srdcovej a respiračnej funkcie, krvného tlaku, tekutín a elektrolytovej rovnováhy a koncentrácií kreatinínu).

V prípade vážnej hypotenzie sa majú podvihnúť dolné končatiny a keď intravenózný roztok nevyvolá dostatočnú odpoveď, môže byť potrebné pridať podpornú liečbu s podaním periférnych vazopresorov, pokiaľ to nie je kontraindikované. Ak je dostupná, môže sa zväziť liečba infúziou angiotenzínu II. Pre odvrátenie účinkov blokády kalciových kanálov môže byť prospešný intravenózný kalcium glukonát. Lizinopril možno odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou. Počas dialýzy sa treba vyvarovať použitiu „high-flux“ polyakrylonitrilových membrán.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

DIRONORM je fixná kombinácia dávok, obsahujúca liečivá lizinopril a amlodipín.

Lizinopril

Mechanizmus účinku

Lizinopril je inhibítor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzín konvertujúci enzým (ACE), ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid, angiotenzín II. Angiotenzín II stimuluje aj sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek. Inhibícia ACE aktivity vedie k poklesu koncentrácií angiotenzínu II s následným poklesom vazokonstrikčnej aktivity a k zníženej sekrécii aldosterónu. Tá môže viesť k vzostupu sérových koncentrácií draslíka.

Farmakodynamické účinky

Aj keď sa primárna supresia systému renín-angiotenzín-aldosterón pokladá za mechanizmus, ktorým lizinopril znižuje tlak krvi, lizinopril má antihypertenzívny účinok aj u pacientov s hypertenziou a nízkou hladinou renínu. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý rozkladá bradykinín. Či zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu, zohrávajú úlohu v terapeutických účinkoch lizinoprilu, zostáva zatiaľ neobjasnené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinok lizinoprilu na mortalitu a morbiditu pacientov so srdcovým zlyhaním sa skúmal porovnávaním vysokých dávok (32,5 mg alebo 35 mg jedenkrát denne) s nízkymi dávkami (2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne). V štúdií s 3 164 pacientmi s priemerným časom sledovania 46 mesiacov viedli vysoké dávky lizinoprilu u prežívajúcich pacientov v porovnaní s nízkymi dávkami k 12 % poklesu rizika vo výsledku, ktorý kombinuje mortalitu zo všetkých príčin a hospitalizáciu zo všetkých príčin ($p = 0,002$) a k 8 % poklesu rizika v mortalite zo všetkých príčin a hospitalizácií z kardiovaskulárnych dôvodov ($p = 0,036$). Zaznamenal sa pokles mortality zo všetkých príčin (8 %; $p = 0,128$) a pokles mortality na kardiovaskulárne príhody (10 %; $p = 0,073$). Podľa ďalších analýz sa počet hospitalizácií na srdcové zlyhanie znížil o 24 % ($p = 0,002$) u pacientov liečených vysokými dávkami lizinoprilu v porovnaní s nízkymi dávkami. Výhody týkajúce sa výskytu príznakov boli podobné u pacientov liečených vysokými, ako aj nízkymi dávkami lizinoprilu.

Výsledky štúdie ukázali, že celkový profil nežiaducich účinkov u pacientov liečených vysokými alebo nízkymi dávkami lizinoprilu boli podobné, čo sa týka ich charakteru aj počtu. Predpokladané účinky, ktoré sú dôsledkom inhibície ACE, ako napríklad hypotenzia alebo porucha obličkových funkcií, sa dali zvládnuť a vzácne viedli k vysadeniu liečby. Kašeľ bol menej častý u pacientov liečených vysokými dávkami lizinoprilu v porovnaní s nízkymi dávkami.

V štúdií GISSI-3, ktorá používala 2 x 2 faktoriálny postup na porovnanie účinkov lizinoprilu a glyceryl trinitrátu podávaných samostatne alebo v kombinácii počas 6 týždňov oproti kontrole s 19 394 pacientmi, ktorým sa podávala liečba v priebehu 24 hodín po akútnom infarkte myokardu, lizinopril viedol k štatisticky významnejšiemu poklesu rizika mortality, predstavujúceho 11 % oproti kontrole ($2p = 0,03$). Zníženie rizika s glyceryl nitrátom nebolo signifikantné, ale kombinácia

lizinoprilu a glyceryl nitrátu viedla k signifikantnému poklesu mortality, a to o 17 % oproti kontrole ($2p = 0,02$). V podskupinách starších pacientov (starších ako 70-ročných) a žien, ktoré boli definované ako pacientky s vysokým rizikom mortality, sa pozoroval významný prínos pre kombinovaný výsledok, zložený z mortality a srdcovej funkcie. Aj u pacientov užívajúcich lizinopril alebo lizinopril v kombinácii s glyceryl nitrátom 6 týždňov sa zaznamenalo významné zlepšenie v kombinovanom výsledku, a to tak pre všetkých pacientov, ako aj pacientov vo vysoko rizikových skupinách. Toto poukazuje na preventívny účinok lizinoprilu. Ako možno očakávať od akejkoľvek vazodilatačnej liečby, liečba lizinoprilom bola spojená so zvýšeným výskytom hypotenzie a renálnej dysfunkcie, no neboli proporcionálne spojené so zvýšením mortality.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej multicentrickej štúdiu, ktorá porovnávala lizinopril s blokátormi kalciových kanálov u 335 pacientov s hypertenziou a diabetom mellitus 2. typu so začínajúcou nefropatiou charakterizovanou mikroalbuminúriou, lizinopril podávaný v dávke 10 mg až 20 mg jedenkrát denne 12 mesiacov, redukoval systolický/diastolický tlak krvi o 13/10 mmHg a straty albumínu močom o 40 %. V porovnaní s blokátormi kalciových kanálov, ktoré vedú k podobnému poklesu tlaku krvi, sa u pacientov liečených lizinoprilom zaznamenal signifikantne výraznejší pokles strát albumínu močom, čo poskytuje dôkaz o tom, že vplyv lizinoprilu na inhibíciu ACE znižuje mikroalbuminúriu nielen prostredníctvom zníženia tlaku krvi, ale aj priamym pôsobením na tkanivo obličiek.

Liečba lizinoprilom neovplyvňuje glykemickú kontrolu, čo dokazuje chýbanie významnejšieho účinku na hladiny glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c).

Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (RAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie.

Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia

V klinickej štúdiu zahŕňajúcej 115 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6-16 rokov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg sa pacientom podávalo 0,625 mg, 2,5 mg alebo 20 mg lizinoprilu jedenkrát denne a pacientom s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa podávalo 1,25 mg, 5 mg alebo 40 mg lizinoprilu jedenkrát denne. Po dvoch týždňoch podávania lizinoprilu jedenkrát denne sa znížil tlak krvi v závislosti od veľkosti dávky s jasným antihypertenzívnym účinkom pri dávkach nad 1,25 mg.

Tento účinok bol potvrdený vo fáze vysadzovania lieku, keď diastolický tlak krvi stúpol približne o 9 mmHg viac u pacientov randomizovaných na placebo než u pacientov, ktorí boli randomizovaní na ponechanie strednej alebo vysokej dávky lizinoprilu. Antihypertenzný účinok lizinoprilu závislý od veľkosti dávky bol konštantne prítomný vo viacerých demografických podskupinách podľa veku, Tannerovho štádia, pohlavia a rasy.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmierňuje angínu pectoris, nebol úplne stanovený. Celková ischemickú záťaž však amlodipín znižuje nasledujúcimi dvoma spôsobmi:

- Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload), proti ktorému srdce pracuje. Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia zostáva stabilná, toto odľahčenie srdca znižuje myokardiálnu spotrebu energie a požiadavky na kyslík.
- Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriôl, v normálnych aj v ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje myokardiálnu dodávku kyslíka u pacientov so spazmami koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky významnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypertenziou.

U pacientov s angínou pectoris zvyšuje podávanie amlodipínu raz denne celkový čas trvania záťaže, čas do nástupu angíny a čas do nástupu 1 mm depresie ST segmentu, a znižuje frekvenciu záchvatov angíny a potrebu tabliet glyceroltrinitrátu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s bronchiálnou astmou, diabetes mellitus a dnou.

Zlyhanie srdca

Štúdie hemodynamiky a kontrolované, hemodynamické štúdie a na záťaži založené kontrolované klinické štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA triedy II-IV preukázali, na základe merania záťažovej tolerancie, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie, že amlodipín nevedol ku klinickému zhoršeniu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE), navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA triedy III-IV, ktorí sú liečení digoxínom, diuretikami a ACE inhibítormi, preukázala, že amlodipín nevedol k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity pri srdcovom zlyhaní.

V nadväzujúcej dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA triedy III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov, naznačujúcich základné ischemické ochorenie, ktorým boli podávané stabilné dávky ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík, nemal amlodipín žiaden účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spájaný so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému.

Antihypertenzívna liečba a liečba na znižovanie tukov zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového

kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (Coronary Heart Disease, CHD) vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo mozgovej mŕtvice (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl = 0,91 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový bod bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom bode nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Medzi sekundárnymi koncovými bodmi bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) významne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52] p <0,001). Spomedzi sekundárnych koncových bodov bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % verzus 7,7 %, RR 1,38, 95% IS [1,25 - 1,52] p < 0,001. Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny signifikantný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starší)

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6 - 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie amlodipínu v dávkach 2,5 mg a 5,0 mg s placebo preukázalo, že obe dávky znížili systolický tlak krvi oveľa významnejšie ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertálny a všeobecný vývin neboli študované. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve za účelom zníženia kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lizinopril

Lizinopril je perorálne účinný ACE inhibítor bez sulfhydrylovej skupiny.

Absorpcia

Po perorálnom podaní lizinoprilu sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú približne v priebehu 7 hodín, aj keď u pacientov s akútnym infarktomyokardu sa zaznamenal sklon k malému oneskoreniu dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií. Na základe získaného množstva lizinoprilu z moču sa usudzuje, že priemerná výška absorpcie lizinoprilu sa pohybuje okolo 25 % s variabilitou medzi pacientmi 6 – 60 % v rámci rozsahu dávok použitých v štúdiu (5 – 80 mg). Absolútna biologická dostupnosť sa znižuje približne o 16 % u pacientov so srdcovým zlyhaním. Absorpciu lizinoprilu neovplyvňuje prítomnosť jedla.

Distribúcia

Nezdá sa, že by sa lizinopril viazal na iné sérové proteíny, než sa viaže cirkulujúci angiotenzín konvertujúci enzým (ACE). Štúdie na potkanoch ukazujú, že lizinopril slabo prechádza hematoencefalickou bariérou.

Eliminácia

Lizinopril nepodlieha metabolizmu a vylučuje sa kompletne nezmenený do moču. Pri viacpočetnom dávkovaní má lizinopril efektívny polčas akumulácie 12,6 hodiny. Klírens lizinoprilu u zdravých osôb je približne 50 ml/min. Klesajúce sérové koncentrácie vykazujú predĺženú terminálnu fázu, ktorá sa

nezúčastňuje na akumulácii liečiva. Táto terminálna fáza pravdepodobne reprezentuje saturovanie väzby na ACE a nie je proporcionálna k dávke.

Farmakokinetické charakteristiky v osobitných populáciách

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene u pacientov s cirhózou viedla v porovnaní so zdravými osobami k poklesu absorpcie lizinoprilu (asi 30 %, čo sa určilo na základe získania lizinoprilu z moču), ale nastal vzostup expozície (približne 50 %), čo bolo dôsledkom zníženého klírensu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek znižuje elimináciu lizinoprilu, ktorý sa vylučuje obličkami. Tento pokles sa však stáva klinicky významným len vtedy, keď glomerulárna filtrácia je nižšia ako 30 ml/min. Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) je priemerná AUC zvýšená len o 13 %, ale pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 30 ml/min) bol vzostup priemerných AUC 4,5-násobný. Lizinopril možno odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy plazmatické hladiny lizinoprilu poklesli priemerne o 60 % pri klírense dialýzy medzi 40 a 55 ml/min.

Srdcové zlyhanie

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú vyššiu expozíciu lizinoprilu v porovnaní so zdravými osobami (vzostup AUC priemerne o 125 %), no na základe získania lizinoprilu z moču sa usudzuje, že absorpcia je znížená približne o 16 % v porovnaní so zdravými osobami.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil lizinoprilu bol skúmaný u 29 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 16 rokov, s GFR nad 30 ml/min/1,73 m². Po dávkach 0,1 až 0,2 mg/kg, sa maximálne plazmatické koncentrácie lizinoprilu v rovnovážnom stave dosiahli v priebehu 6 hodín. Rozsah absorpcie na základe obsahu v moči bol približne 28 %. Tieto hodnoty boli podobné hodnotám získaným v minulosti u dospelých pacientov.

Hodnoty AUC a C_{max} u detí v tejto štúdii boli také isté ako hodnoty zistené u dospelých pacientov.

Starší ľudia

Starší pacienti majú vyššie hladiny v krvi a vyššie hodnoty plochy pod krivkou plazmatických koncentrácií v čase (zvýšenie približne 60 %) v porovnaní s mladšími osobami.

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia a väzba na plazmatické proteíny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu 6 – 12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* preukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je naviazaného na plazmatické bielkoviny. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla.

Biotransformácia a eliminácia

Koncový eliminačný plazmatický polčas je asi 35 - 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Farmakokinetické charakteristiky v osobitných populáciách

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za

následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (area under curve, AUC) približne o 40 - 60 %.

Starší ľudia

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov.

Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (kde 34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach 1,25 mg a 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

Kombinácia fixných dávok

Neboli popísané farmakokinetické interakcie medzi liečivami DIRONORMU.

Farmakokinetické parametre (AUC, C_{max} , t_{max} , polčas) sa nelíšili od tých, ktoré boli pozorované po oddelenom podaní jednotlivých zložiek.

Gastrointestinálna absorpcia DIRONORMU nie je ovplyvnená jedlom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S kombináciou lizinopril-amlodipín neboli vykonané predklinické štúdie.

Lizinopril

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Ukázalo sa, že inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako trieda majú nepriaznivé účinky na neskorý fetálny vývoj, čo vedie k smrti plodu a kongenitálnym chybám, postihujúcim najmä lebku. Zaznamenali sa aj fetotoxicita, retardácia intrauterinného rastu a perzistujúci arteriálny duktus. Predpokladá sa, že tieto vývojové anomálie sú sčasti dôsledkom priameho pôsobenia ACE inhibítorov na fetálny systém renín – angiotenzín a sčasti dôsledkom ischemie pochádzajúcej z hypotenzie u matky, z poklesov fetoplacentárneho krvného prietoku, zníženia dodávky kyslíka a výživných látok pre plod.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu

stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadne dôkazy o karcinogenite. Najvyššia dávka (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany. Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 alebo 90 tabliet v bielych PVC/PE/PVDC/hliníkových blistroch v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0431/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2008

Dátum predĺženia registrácie: 20. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022