

## **ZĀĻU APRAKSTS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**DIROTON 5 mg tabletes**  
**DIROTON 10 mg tabletes**  
**DIROTON 20 mg tabletes**

### **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena Diroton 5 mg tablete satur 5,44 mg lizinoprila dihidrāta (atbilst 5,00 mg lizinoprila) (*Lisinoprilum*).

Viena Diroton 10 mg tablete satur 10,89 mg lizinoprila dihidrāta (atbilst 10,00 mg lizinoprila) (*Lisinoprilum*).

Viena Diroton 20 mg tablete satur 21,77 mg lizinoprila dihidrāta (atbilst 20,00 mg lizinoprila) (*Lisinoprilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### **3. ZĀĻU FORMA**

Diroton 5 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas, apaļas, plakanas tabletes ar noslīpinātām šķautnēm 6,0 mm ± 0,5 % diametrā, ar iespaidumu „5” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē.

Diroton 10 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas, kvadrātveida, bikonveksas tabletes, 6,6-6,9 mm diametrā, ar iespaidumu „10” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē.

Diroton 20 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas, piecstūrveida, bikonveksas tabletes, 8,5-8,7 mm diametrā, ar iespaidumu „20” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē.

### **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

#### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

##### **Hipertensija**

Hipertensijas ārstēšana.

##### **Sirds mazspēja**

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.

**Akūts miokarda infarkts**

Īslaicīga (6 nedēļu) hemodinamiski stabila pacientu ārstēšana, uzsākot ārstēšanu 24 stundu laikā pēc akūta miokarda infarkta.

**Cukura diabēta izraisīti nieru darbības traucējumi**

Nieru slimību ārstēšana hipertensīviem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un sākotnēju nefropātiju (sk. apakšpunktu 5.1.).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Diroton jālieto iekšķīgi, vienā reizes devā. Tāpat kā citas zāles, ko lieto vienu reizi dienā, Diroton jālieto katru dienu apmēram vienā un tai pašā laikā. Uzturs neietekmē Diroton tablešu uzsūkšanos.

Deva jāpielāgo individuāli saskaņā ar pacienta stāvokli un asinsspiediena atbildes reakciju (sk. apakšpunktu 4.4.)

**Hipertensija**

Diroton var lietot kā monoterapijas līdzekli vai arī kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem.

Sācumdeva

Pacientiem ar hipertensiju parastā ieteicamā sācumdeva ir 10 mg. Pacientiem ar pastiprinātu renīna–angiotenzīna–aldosterona sistēmas aktivitāti (īpaši pacientiem ar renovaskulāru hipertensiju, sāļu un/vai hipovolēmiju, sirds dekompensāciju vai smagu hipertensiju) var būtiski pazemināties asinsspiediens pēc pirmās devas lietošanas. Šādiem pacientiem ieteicamā sācumdeva ir 2,5-5 mg, kā arī, uzsākot ārstēšanu, ieteicama medicīniska novērošana. Pacientiem ar nieru mazspēju (sk. zemāk 1. tabulu) jālieto mazāka sācumdeva.

Uzturošā deva

Parastā efektīvā balstdeva ir 20 mg, lietojot vienā reizes devā. Ja, lietojot šo devu, vēlamais terapeitiskais efekts nav sasniegts 2-4 nedēļu laikā, turpmāk deva jāpalielina. Maksimālā deva, kas lietota ilglaicīgos, kontrolētos klīniskos pētījumos, bija 80 mg dienā.

Ar diurētisku līdzekli ārstēti pacienti

Tūlīt pēc Diroton terapijas sākšanas var attīstīties simptomātiska hipotensija. Tas drīzāk iespējams pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar diurētiskiem līdzekļiem. Tāpēc ieteicama piesardzība, jo šiem pacientiem var būt hipovolēmija un/vai sāļu deficīts. Ja iespējams, diurētiskā līdzekļa lietošana jāpārtrauc 2-3 dienas pirms Diroton lietošanas sākšanas.

Hipertensīviem pacientiem, kam terapija ar diurētisku līdzekli netiek pārtraukta, Diroton terapija jāuzsāk ar 5 mg sākumdevu. Jākontrolē nieru funkcija un kālija līmenis serumā. Turpmākās Diroton devas jāpielāgo atkarībā no asinsspiediena pazemināšanās. Ja nepieciešams, jāatjauno ārstēšana ar diurētisku līdzekli (sk. apakšpunktu 4.4. un 4.5.).

#### Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā

Devas pacientiem ar traucētu nieru darbību jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā norādīts zemāk 1. tabulā.

#### **1. tabula. Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā**

| Kreatinīna klīrenss (ml/min)                                  | Sākumdeva (mg/dienā) |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|
| Mazāk par 10 ml/min (arī pacientiem, kam tiek veikta dialīze) | 2,5 mg*              |
| 10-30 ml/min                                                  | 2,5-5 mg             |
| 31-80 ml/min                                                  | 5-10 mg              |

\* Devas un lietošanas biežums jāpielāgo atkarībā no asinsspiediena pazemināšanās. Devu var pakāpeniski palielināt, līdz asinsspiediens stabilizējas vai līdz maksimālai devai – 40 mg dienā.

#### **Sirds mazspēja**

Pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju Diroton pievieno kā papildlīdzekli diurētisko līdzekļu un, kad tas ir piemēroti, sirds glikozīdu vai beta blokatoru terapijai. Diroton terapiju var sākt ar sākumdevu 2,5 mg vienu reizi dienā, lietojot zāles medicīniskā uzraudzībā, lai noteiktu sākotnējo zāļu ietekmi uz asinsspiedienu.

Diroton devu drīkst palielināt:

- ne vairāk, kā par 10 mg,
- ievērojot vismaz 2 nedēļu intervālu,
- līdz augstākai devai, ko panes pacients, bet ne vairāk par 35 mg vienu reizi dienā.

Deva jāpielāgo individuāli saskaņā ar klīnisko atbildes reakciju.

Pacientiem ar augstu simptomātiskas hipotensijas risku, t.i., pacientiem ar sāļu trūkumu un hiponatriēmiju vai bez tās, hipovolēmiskiem pacientiem, vai pacientiem, kas saņēmuši intensīvu diurētisko līdzekļu terapiju, šie stāvokļi jākorrigē, ja iespējams, pirms Diroton terapijas sākšanas. Jākontrolē renālā funkcija un kālija līmenis serumā (sk. apakšpunktu 4.4.).

#### **Akūts miokarda infarkts**

Pacientiem atbilstoši jāsaņem ieteiktā standartterapija, t.i., trombolītiskie līdzekļi, aspirīns un beta blokatori. Diroton var lietot kopā ar gliceriltrinitrātu intravenozi vai transdermāli.

Sākumdeva (pirmo 3 dienu laikā pēc infarkta)

Ārstēšanu ar Diroton var sākt 24 stundas pēc simptomu parādīšanās. Ārstēšanu nedrīkst sākt, ja sistoliskais asinsspiediens ir zemāks par 100 mmHg. Pirmā Diroton deva ir 5 mg iekšķīgi, pēc tam vēl 5 mg pēc 24 stundām, 10 mg pēc 48 stundām un tad 10 mg vienu reizi dienā. Pacienti ar zemu sistolisko asinsspiedienu (120 mmHg vai zemāku) ārstēšanas sākumā vai pirmajās 3 dienās pēc infarkta jāsaņem mazāka deva – 2,5 mg iekšķīgi (sk. apakšpunktu 4.4.).

Nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min) Diroton sākumdeva jāpielāgo saskaņā ar pacienta kreatinīna klīrensu (sk. 1. tabulu).

### Balstdeva

Balstdeva ir 10 mg Diroton vienu reizi dienā. Ja rodas hipotensija (sistoliskais asinsspiediens 100 mmHg vai zemāks), dienas balstdevu 5 mg var īslaicīgi samazināt līdz 2,5 mg, ja nepieciešams. Ja saglabājas ilgstoša hipotensija (sistoliskais asinsspiediens zemāks nekā 90 mmHg ilgāk par 1 stundu), Diroton lietošana ir jāpārtrauc.

Ārstēšana jāturpina 6 nedēļas un tad jānovērtē pacienta stāvoklis. Ja pacientam attīstās sirds mazspējas simptomi, ārstēšana ar Diroton jāturpina.

### **Cukura diabēta izraisīti nieru darbības traucējumi**

Hipertensīviem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un sākotnēju nefropātiju Diroton deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ko var palielināt līdz 20 mg vienu reizi dienā, ja nepieciešams, lai pazeminātu diastolisko asinsspiedienu zem 90 mmHg sēdus stāvoklī.

Nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min) Diroton sākumdeva jāpielāgo atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam (sk. 1. tabulu).

### **Bērniem**

Efektivitāte un drošība bērnu ārstēšanā nav pilnībā noskaidrota, tādēļ bērniem lietot nav ieteicams.

### **Gados vecākiem pacientiem**

Klīniskos pētījumos nav novērotas ar vecumu saistītas zāļu efektivitātes un lietošanas drošības raksturojuma atšķirības.

Tomēr, ja nieru funkcijas pavājināšanās ir saistīta ar pacienta vecumu, tad, lai noteiktu Diroton sākumdevu, jāņem vērā 1. tabulas dati. Pēc tam devas jāpielāgo atkarībā no asinsspiediena pazemināšanās.

### **Pacientiem ar transplantētu nieri**

Nav pieredzes par lizinopriļa lietošanu pacientiem pēc nesen veiktas nieru transplantācijas. Tādēļ ārstēšana ar Diroton nav ieteicama.

## **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret lizinoprilu, jebkuru no palīgvielām vai jebkuru citu angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru.
- Anamnēzē angioneirotiska tūska saistībā ar iepriekšēju AKE inhibitoru lietošanu.
- Pārmantota/idiopātiska angioneirotiska tūska.
- Grūtniecības otrais vai trešais trimestris.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### **Simptomātiska hipotensija**

Simptomātiska hipotensija hipertensīviem pacientiem bez komplikācijām novērota reti. Hipertensīviem pacientiem, kas lieto lizinoprilu, hipotensija biežāk varētu rasties pacientiem, kam diurētisko līdzekļu terapijas, mazsāls diētas, dialīzes, caurejas vai vemšanas dēļ ir hipovolēmija, vai arī smaga renīna atkarīga hipertensija (sk. apakšpunktu 4.5. un 4.8.). Simptomātiska hipotensija novērota pacientiem ar sirds mazspēju saistībā ar nieru mazspēju vai bez. Biežāk tā varētu rasties pacientiem ar smagu sirds mazspēju, par ko liecina lielu cilpas diurētisko līdzekļu devu lietošana, hiponatriēmija vai funkcionāli nieru darbības traucējumi. Šie pacienti ar paaugstinātu simptomātiskas hipotensijas risku rūpīgi jāuzrauga, uzsākot terapiju vai pielāgojot devas. Šādi apsvērumi attiecas arī uz pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai cerebrovaskulāru slimību, kam pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās varētu izraisīt miokarda infarktu vai cerebrovaskulāru negadījumu.

Rodoties hipotensijai, pacients jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, jāievada fizioloģiskais šķīdums intravenozas infūzijas veidā. Pārejoša hipotensijas rašanās nav kontrindikācija turpmākai zāļu lietošanai, kas parasti nerada grūtības, ja asinsspiediens pēc cirkulējošā šķidruma aizstāšanas ir paaugstinājies.

Dažiem pacientiem ar sirds mazspēju, kam ir normāls vai zems asinsspiediens, lietojot Diroton, var papildus samazināties sistēmiskais asinsspiediens. Šis efekts ir paredzams un parasti nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja šāda hipotensija kļūst simptomātiska, var būt nepieciešama Diroton devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana.

##### **Hipotensija akūta miokarda infarkta gadījumā**

Ārstēšanu ar Diroton nedrīkst sākt akūta miokarda infarkta pacientiem, kam pastāv papildus smaga hemodinamiska paasinājuma risks pēc ārstēšanas ar vazodilatatoru. Tie ir pacienti, kam sistoliskais asinsspiediens ir 100 mmHg vai zemāks, kā arī pacienti ar kardiogēnisku šoku. Pirmo trīs dienu laikā pēc infarkta deva ir jāsamazina, ja sistoliskais asinsspiediens ir 120 mmHg vai zemāks. Balstdevas jāsamazina līdz 5 mg vai īslaicīgi līdz 2,5 mg, ja sistoliskais asinsspiediens ir 100 mmHg vai zemāks. Ja hipotensija ietilgst (sistoliskais asinsspiediens mazāks nekā 90 mmHg ilgāk par 1 stundu), Diroton lietošana jāpārtrauc.

##### **Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija**

Tāpat kā citi AKE inhibitori, lizinopriļ jālieto piesardzīgi pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un kreisā kambara izviedes ceļu obstrukciju, tādu kā aortas stenoze vai hipertrofiska kardiomiopātija.

### **Nieru funkcijas traucējumi**

Nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min) Diroton sākumdeva jāpielāgo atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam (sk.1. tabulu apakšpunktā 4.2.) un pēc tam atbilstoši novērotai terapeitiskai atbildes reakcijai. Šo pacientu ikdienas uzraudzībai jāietver seruma kālija un kreatinīna līmeņa kontrole.

Pacientiem ar širds mazspēju hipotensija, kas saistīta ar AKE inhibitoru terapijas sākšanu, var tālāk pasliktināt nieru funkciju. Šādā gadījumā ir ziņots par akūtu nieru mazspēju, taču parasti tā ir atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, kas ārstēti ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, ir paaugstinājies atlieku slāpekļa līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, parasti atgriezeniski pēc terapijas pārtraukšanas. Tas galvenokārt iespējams pacientiem ar nieru mazspēju. Ja pacientam ir arī renovaskulāra hipertensija, pastāv pastiprināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šiem pacientiem ārstēšana jāsāk stingrā ārsta uzraudzībā ar mazām devām un rūpīgu devas titrēšanu. Tā kā diurētisko līdzekļu lietošana var būt sekmējošs faktors iepriekšminētajam, to lietošana Diroton terapijas pirmajās nedēļās ir jāpārtrauc un jāpārbauda nieru funkcija.

Dažiem hipertensīviem pacientiem bez iepriekš diagnosticētas nieru asinsvadu slimības paaugstinājies atlieku slāpekļa līmenis asinīs un seruma kreatinīna līmenis, parasti maznozīmīgi un atgriezeniski, īpaši, kad lizinopriļ lietots vienlaikus ar diurētiskiem līdzekļiem. Visdrīzāk tas var notikt pacientiem ar esošiem nieru darbības traucējumiem. Šādā gadījumā var būt nepieciešams samazināt diurētiskā līdzekļa un lizinopriļa devu vai pārtraukt to lietošanu.

Pacientiem ar nieru disfunkcijas pazīmēm, kas definēta kā seruma kreatinīna koncentrācija vairāk nekā 177 µmol/l un/vai proteinūrija vairāk nekā 500 mg/24 h, akūta miokarda infarkta gadījumā ārstēšanu ar Diroton nedrīkst sākt. Ja nieru disfunkcija rodas ārstēšanas laikā ar Diroton (seruma kreatinīna koncentrācija pārsniedz 265 µmol/l vai divkārtšojas pirmsārstēšanas lielums), ārstam jāapsver Diroton lietošanas pārtraukšana.

### **Paaugstināta jutība/angioneirotiska tūska**

Retos gadījumos ir ziņots, ka pacientiem, kurus ārstē ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, tostarp lizinopriļ, novērota sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioneirotiska tūska. Tā var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos Diroton lietošana nekavējoties jāpārtrauc un nepieciešama atbilstoša ārstēšana un novērošana, lai nodrošinātu pilnīgu šo simptomu izzušanu pirms pacienta izrakstīšanas. Pat tādos gadījumos, kad tūska skar tikai mēli un elpošana nav

traucēta, pacientiem nepieciešama ilgstoša izmeklēšana, jo ārstēšana ar antihistamīna līdzekļiem un kortikosteroīdiem var nebūt pietiekama.

Ļoti reti ziņots par letāliem angioneirotiskas tūsкас gadījumiem saistībā ar balsenes tūsкас un mēles tūsкас. Mēles, balss spraugas vai balsenes tūsکا pacientiem var izraisīt elpceļu nosprostošumu, īpaši cilvēkiem ar elpceļu operāciju anamnēzē. Šajos gadījumos nekavējoties jāuzsāk neatliekamā terapija. Tā var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai elpceļu caurlaidības uzturēšanu. Pacients rūpīgi jānovēro, līdz simptomu izzušana ir pilnīga un noturīga.

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori rada lielāku angioneirotiskas tūsкас risku melnādainiem pacientiem nekā pārējiem pacientiem.

Pacientiem ar angioneirotisku tūsкас anamnēzē, kas nav bijusi saistīta ar AKE inhibitora lietošanu, var būt lielāks angioneirotiskas tūsкас risks, lietojot AKE inhibitoru (sk. apakšpunktu 4.3.).

### **Anafilaktoīdas reakcijas hemodialīzes pacientiem**

Ir ziņojumi par anafilaktoīdām reakcijām pacientiem, kam veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām (piemēram, AN 69) un kas vienlaikus ārstēti ar AKE inhibitoru. Jāizlemj, vai šiem pacientiem lietot cita veida dialīzes membrānu, vai arī citas grupas antihipertensīvu līdzekli.

### **Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā**

Reti pacientiem, kas saņem AKE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu, ir bijušas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot terapiju ar AKE inhibitoru pirms katras aferēzes.

### **Desensitizācija**

Pacientiem, kas saņem AKE inhibitorus desensitizācijas laikā (piemēram, pret plēvspārņu indi), ir bijušas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. Šie pacienti no šīm reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot terapiju ar AKE inhibitoriem, bet tās var atkal rasties nejaušas atkārtotas lietošanas gadījumā.

### **Aknu mazspēja**

Ļoti reti AKE inhibitoru lietošanu saista ar sindroma rašanos, kas sākas ar holestatisko dzelti, kas savukārt progresē līdz pat fulminantai (zibensveida) aknu nekrozei un (dažkārt) nāvei. Šī sindroma rašanās mehānisms nav skaidrs. Pacientiem, kam, lietojot Dirotin, rodas dzelte vai būtiska aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās, jāpārtrauc Dirotin lietošana un jāsaņem atbilstoša medicīniska uzraudzība.

**Neitropēnija/Agranulocitoze**

Ir ziņojumi par neitropēnijas/agranulocitozes un anēmijas gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru funkciju un bez citiem komplikācijas izraisošiem faktoriem neitropēnija rodas reti. Neitropēnija un agranulocitoze izzūd pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Diroton jālieto, ievērojot īpašu piesardzību, pacientiem ar kolagenozi vai tiem, kas saņem ārstēšanu ar imunitāti nomācošiem līdzekļiem, alopurinolu vai prokaīnamīdu, vai arī ar jebkuru šo faktoru kombināciju, īpaši, ja iepriekš bijis nieru bojājums. Dažiem šādiem pacientiem sākas smagas infekcijas, kas dažos gadījumos nepakļaujas intensīvai antibiotiku terapijai. Lietojot Diroton, šiem pacientiem regulāri jāpārbauda leukocītu skaits, un pacienti jāinstruē ziņot ārstam par jebkuru infekcijas pazīmi.

**Rase**

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori rada lielāku angioneirotiskas tūsкас risku melnādainiem pacientiem nekā pārējiem pacientiem.

Tāpat kā citi AKE inhibitori, lizinoprils var mazāk efektīvi pazemināt asinsspiedienu melnādainiem pacientiem nekā pārējiem pacientiem, iespējams tādēļ, ka melnādainiem hipertensīviem iedzīvotājiem pārsvarā ir zems renīna līmenis.

**Klepus**

Ir bijuši ziņojumi par klepu saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un pāriet pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāņem vērā klepus diferenciāldiagnozē.

**Ķirurģiska iejaukšanās/anestēzija**

Pacientiem, kam tiek veikta plaša ķirurģiska operācija vai narkoze ar līdzekļiem, kas izraisa hipotensiju, lizinoprils var bloķēt angiotenzīna II veidošanos sekundāri kompensatorai renīna atbrīvošanai. Ja rodas hipotensija un tiek uzskatīts, ka tā radusies minētā mehānisma dēļ, to var novērst ar cirkulējošā šķidruma tilpuma palielināšanu.

**Hiperkaliēmija**

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar AKE inhibitoriem, tostarp ar lizinoprilu, novērota kālija līmeņa palielināšanās serumā. Pacienti ar hiperkaliēmijas risku ietver cilvēkus ar nieru mazspēju, cukura diabētu, vai tos, kas vienlaicīgi lieto kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāļu aizstājējus, vai arī pacientus, kas lieto citas kālija līmeni serumā paaugstinošas zāles (piemēram, heparīnu). Ja vienlaicīga iepriekšminēto līdzekļu lietošana tomēr tiek uzskatīta par nepieciešamu, tiek ieteikts bieži kontrolēt kālija līmeni serumā (sk. apakšpunktu 4.5.).

**Cukura diabēta pacienti**



Cukura diabēta pacientiem, kas tiek ārstēti ar perorāliem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmo mēnesi, lietojot AKE inhibitoru, stingri jākontrolē glikēmija (sk. apakšpunktu 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi).

## **Litijs**

Litija un lizinoprila kombinācijas lietošana parasti nav ieteicama (sk. apakšpunktu 4.5.).

## **Grūtniecība un zīdīšana**

AKE inhibitorus nedrīkst nozīmēt grūtniecības laikā. Ja turpmāka AKE inhibitoru lietošana ir vitāli nepieciešama, pacientēm, kas plāno grūtniecību, antihipertensīvā terapija jāmaina uz citu, grūtniecēm drošu preparātu. Ja grūtniecība ir iestājusies, AKE inhibitoru lietošana jāpārtrauc, un jānozīmē atbilstoša alternatīva terapija (sk. apakšpunktu 4.3. un 4.6.).

Diroton lietošana nav ieteicama bērna zīdīšanas periodā.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### **Diurētiski līdzekļi**

Ja lizinoprila terapijai pievieno diurētisku līdzekli, antihipertensīvā iedarbība parasti ir papildinoša.

Pacientiem, kas jau tiek ārstēti ar diurētiskiem līdzekļiem, un īpaši tiem pacientiem, kam diurētiskā līdzekļa lietošana sāka nesen, reizēm var būtiski pazemināties asinsspiediens, kad terapijai tiek pievienots lizinoprils. Simptomātiskas hipotensijas risku ārstēšanas laikā ar lizinoprilu var mazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, pirms tiek uzsākta Diroton lietošana (sk. apakšpunktu 4.4. un 4.2.).

### **Kāliju saturoši uztura bagātinātāji, kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji**

Lai gan klīniskos pētījumos pacientiem kālija līmenis serumā parasti paliek normas robežās, atsevišķiem pacientiem radās hiperkaliēmija. Hiperkaliēmijas riska faktori ir nieru mazspēja, cukura diabēts un vienlaicīga kāliju aizturošu diurētisku līdzekļu (piemēram, spironolaktona, triamterēna vai amilorīda), kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana. Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētisku līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var stipri paaugstināt kālija līmeni serumā.

Ja Diroton lieto kopā ar kāliju izvadošiem diurētiskiem līdzekļiem, var mazināties diurētiskā līdzekļa izraisītā hipokaliēmija.

## **Litijs**

Ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti, vienlaikus lietojot litiju un AKE inhibitorus. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisku līdzekļu lietošana var palielināt litija toksicitātes risku un pastiprināt AKE inhibitoru izraisīto, jau tā palielināto litija toksicitātes risku. Diroton un litija kombinēta lietošana nav ieteicama, bet ja tomēr vienlaicīga lietošana nepieciešama, rūpīgi jāuzrauga litija līmenis serumā (sk. apakšpunktu 4.4.).

### **Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), arī acetilsalicilskābe $\geq 3$ g dienā**

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu ilgstoša lietošana var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu. Bez tam NPL un AKE inhibitori papildus palielina kālija koncentrāciju serumā un var izraisīt nieru darbības traucējumus. Šie efekti parasti ir atgriezeniski. Reti var rasties akūta nieru mazspēja, galvenokārt pacientiem ar traucētu nieru funkciju, piemēram, gados vecākiem vai dehidratētiem pacientiem.

### **Zelts**

Ir ziņots par biežākām nitrēšanas reakcijām (tādi vazodilatācijas simptomi kā pietvīkums, nelabums, reibonis un hipotensija, kas var būt ļoti nopietna), kas novērojamas pēc zelta preparātu injekcijām (piemēram, nātrija aurotiomaleāta) pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši AKE inhibitorus.

### **Citi antihipertensīvi līdzekļi**

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var palielināt Diroton hipotensīvo efektu. Vienlaicīga lietošana ar gliceriltrinitrātu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu.

### **Tricikliski antidepresanti/antipsihotiski līdzekļi/anestēzijas līdzekļi**

Dažu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisku līdzekļu vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu (sk.apakšpunktu 4.4.).

### **Simptomimētiski līdzekļi**

Simptomimētiski līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo darbību.

### **Pretdiabēta līdzekļi**

Epidemioloģisku pētījumu pieredze liecina, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālu hipoglikēmisku līdzekļu) lietošana var veicināt glikozes līmeņa asinīs samazināšanu, radot hipoglikēmijas risku. Šķiet, ka šis fenomens biežāk rodas kombinētas terapijas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru bojājumu.

### **Acetilsalicilskābe, trombolītiski līdzekļi, $\beta$ -bloķatori, nitrāti**

Diroton var lietot kopā ar acetilsalicilskābi (kardioloģijā lietotās devās), trombolītiskiem līdzekļiem, beta blokatoriem un/vai nitrātiem.

#### **4.6. Grūtniecība un zīdīšana**

##### **Grūtniecība**

AKE inhibitorus nedrīkst lietot grūtniecības pirmā trimestra laikā (sk. apakšpunktu 4.4.). AKE inhibitori ir kontrindicēti otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā (sk. apakšpunktus 4.3 un 4.4.).

Cilvēkiem kontrolēti teratogenitātes pētījumi ar AKE inhibitoriem nav veikti, tomēr nelielu riska palielināšanos nevar izslēgt. Ja turpmāka AKE inhibitoru lietošana ir vitāli nepieciešama, pacientēm, kas plāno grūtniecību, antihipertensīvā terapija jāmaina uz citu, grūtniecēm drošu preparātu. Ja grūtniecība ir iestājusies, cik ātri vien iespējams, jāsāk atbilstoša alternatīva terapija.

Zināms, ka AKE inhibitoru ilgstoša lietošana otrā un trešā trimestra laikā cilvēkam izraisa fetotoksicitāti (pavājinātu nieru darbību, oligohidramniju, kavētu galvaskausa pārkaulošanos) un neonatālo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju un hiperkaliēmiju) (sk. apakšpunktu 5.3.).

Ja, sākot no otrā grūtniecības trimestra, bijusi AKE inhibitoru ietekme, ieteicama ultrasonogrāfiska augļa nieru darbības un galvaskausa pārbaude.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, vai viņiem nerodas hipotensija.

##### **Zīdīšana**

Nav zināms, vai lizinopriļš izdalās mātes pienā cilvēkam. Lizinopriļš izdalās žurku mātišu pienā. Tādēļ Diroton lietošana nav ieteicama mātēm, kas zīda bērnu.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt var būt reibonis vai nogurums.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Šādas nevēlamās blakusparādības ir novērotas un par tām ir ziņots ārstēšanas ar lizinopriļu un citiem AKE inhibitoriem laikā, un to biežums ir šāds:

ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10000, <1/1000); ļoti reti (<1/10000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

ļoti reti: kaulu smadzeņu funkcijas nomākums, anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija, neitropēnija, agranulocitoze (sk. apakšpunktu 4.4.), hemolītiskā anēmija, limfadenopātija.

Imūnās sistēmas traucējumi:

reti: autoimūna slimība.

Metabolisma un barošanās traucējumi:

retāk: hiperkaliēmija,  
reti: hiponatriēmija,  
ļoti reti: hipoglikēmija.

Psihiskie traucējumi:

retāk: garastāvokļa izmaiņas, miega traucējumi,  
reti: apjukums,  
nezināms biežums: depresīvi simptomi.

Nervu sistēmas traucējumi:

bieži: reibonis, galvassāpes,  
retāk: parestēzija, vertigo, garšas sajūtas traucējumi,  
nezināms biežums: ģībonis

Sirds funkcijas traucējumi:

retāk: sirdsklauves, tahikardija.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

bieži: ortostatiski efekti (arī hipotensija),  
retāk: miokarda infarkts vai insults, iespējams, sekundārs izteiktas hipotensijas dēļ pacientiem ar augstu risku (sk. apakšpunktu 4.4.), Reino fenomēns.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības:

bieži: klepus,  
retāk: rinīts,  
ļoti reti: bronhu spazmas, sinusīts. Alerģisks alveolīts un eozinofiliska pneimonija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

bieži: caureja, vemšana,  
retāk: slikta dūša, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi,  
reti: sausums mutē,

ļoti reti: pankreatīts, intestināla angioneirotiska tūska.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:

ļoti reti: hepatīts — hepatocelulārs vai holestātisks hepatīts, dzelte un aknu mazspēja (sk. apakšpunktu 4.4.).

Ādas un zemādas audu bojājumi:

retāk: izsitumi, nieze, paaugstināta jutība, angioneirotiska tūska: sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioneirotiska tūska (sk. apakšpunktu 4.4.)

reti: nātrene, alopēcija, psoriāze,

ļoti reti: pastiprināta svīšana, pemfigus, toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, *erythema multiforme*, ādas pseidolīfoma.

Ziņots par simptomu kompleksu, kas var ietvert vienu vai vairākus šādus simptomus: var rasties drudzis, vaskulīts, mialģija, artralģija, artrīts, var būt pozitīvas antinukleāras antivielas (ANA), paaugstināts eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), eozinofīlija un leukocitoze, izsitumi, fotosensitivitāte vai citas dermatoloģiskas reakcijas.

Nieru un urīnceļu traucējumi:

bieži: nieru bojājumi,

reti: urēmija, akūta nieru mazspēja,

ļoti reti: oligūrija, anūrija.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:

retāk: impotence,

reti: ginekomastija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

retāk: nogurums, astēnija.

Izmeklējumi:

retāk: atlieku slāpekļa asinīs un kreatinīna līmeņa serumā palielināšanās, aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās,

reti: bilirubīna līmeņa palielināšanās asinīs, hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pieejami ierobežoti dati par pārdozēšanu cilvēkiem. Iespējamie simptomi, kas saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu ir hipotensija, asinsrites šoks, elektrolītu līdzsvara

traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, trauksme un klepus.

Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana ir fizioloģiskā šķīduma intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Ja tas ir realizējams, var apsvērt ārstēšanu ar angiotenzīnu II infūzijas veidā un/vai kateholamīniem intravenozi. Ja pārdozēšana notikusi nesen, veic pasākumus lizinoprila eliminācijas veicināšanai (piemēram, izraisa vemšanu, veic kuņģa skalošanu, ievada adsorbentus un nātrija sulfātu). Lizinoprilu no sistēmiskās asinsrites var izvadīt ar hemodialīzi (sk. apakšpunktu 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā). Ārstēšana ar kardiostimulatoru ir indicēta rezistentas bradikardijas gadījumā. Bieži jākontrolē dzīvībai svarīgo orgānu darbība, seruma elektrolītu un kreatinīna koncentrācija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori

ATĶ kods: C09A A03

Lizinoprils ir peptidildipeptidāzes inhibitors. Tas inhibē angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (AKE), kas katalizē angiotenzīna I pārvēršanos par asinsvadu sašaurinošu peptīdu, angiotenzīnu II. Angiotenzīns II stimulē arī aldosterona sekrēciju virsnieru garozā. AKE inhibīcijas dēļ pazeminās angiotenzīna II koncentrācija plazmā, kas izraisa samazinātu vazopresorisko aktivitāti un samazinātu aldosterona sekrēciju. Aldosterona sekrēcijas samazināšanās var paaugstināt kālija līmeni serumā.

Tā kā mehānisms, ar kuru lizinoprils samazina asinsspiedienu, domājams, ir primāra renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas nomākšana, lizinoprils darbojas antihipertensīvi pat zema renīna līmeņa hipertensijas pacientiem. AKE ir identisks kinināzei II, enzīmam, kas noārda bradikinīnu. Vēl jānoskaidro, vai palielinātam bradikinīna, spēcīga asinsvadu paplašinoša peptīda, līmenim ir nozīme lizinoprila terapeitiskā darbībā.

Sirds mazspējas gadījumā lizinoprila ietekme uz slimības gaitu un mirstību pētīta, salīdzinot lielas devas (32,5 mg vai 35 mg reizi dienā) un mazas devas (2,5 mg vai 5 mg reizi dienā) efektu. 3164 pacientus ietverošā pētījumā ar vidēji 46 mēnešus ilgu turpmākās novērošanas periodu izdzīvojušiem pacientiem, lizinoprila lielās devas lietošana par 12 % samazināja risku, novērtējot miršanas un hospitalizācijas gadījumu kombinēto rezultātu ( $p = 0,002$ ), un par 8 %, novērtējot miršanas un hospitalizācijas gadījumu kombinēto rezultātu ( $p = 0,036$ ), lietojot mazo zāļu devu. Novērota riska samazināšanās visu mirstību gadījumā (8 %;  $p = 0,128$ ) un kardiovaskulāru cēloņu mirstībai (10 %;  $p = 0,073$ ). *Post-hoc* analīze atklāja, ka sirds mazspējas pacientu hospitalizācijas skaits bija samazinājies par 24 % ( $p = 0,002$ ) pacientu grupā, kas saņēma lielu lizinoprila devu, salīdzinājumā ar mazo devu. Simptomātiskas ārstēšanas rezultāts bija vienāds pacientiem, ārstētiem gan ar lielu, gan mazu lizinoprila devu.

Pētījuma rezultāti liecināja, ka visumā blakusparādību profils pacientiem, ārstētiem ar lielu vai mazu lizinoprila devu, bija vienāds gan izpausmes, gan biežuma ziņā. Iepriekš-

paredzamās AKE izraisītās blakusparādības, piemēram hipotensija vai izmainīta nieru funkcija, bija viegli novēršamas un reti to dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana. Klepus retāk radās pacientiem, kas tika ārstēti ar lielo lizinopriļa devu salīdzinājumā ar mazo devu.

GISSI-3 pētījumā, kurā lizinopriļa un gliceriltrinitrāta darbības salīdzināšanai tika izmantots 2 x 2 faktoriālais dizains, un zāles tika ordinētas 19 394 pacientiem monoterapijas veidā vai kombinācijā salīdzinājumā ar kontroli 6 nedēļas ilgi, pacientiem, kas saņēma ārstēšanu 24 stundu laikā akūta miokarda infarkta gadījumā, lizinopriļš statistiski ticami par 11 % samazināja mirstības risku, salīdzinot ar kontroli (2 p = 0,03). Riska samazināšanās, lietojot gliceriltrinitrātu, nebija nozīmīga, bet lizinopriļa un gliceriltrinitrāta kombinācija par 17 % nozīmīgi samazināja mirstības risku salīdzinājumā ar kontroli (2 p = 0,02). Gados vecāku pacientu apakšgrupās (vecums >70 gadi) un sievietēm, kas iepriekš raksturotas kā pacienti ar augstu mirstības risku, novērtējot mirstības un sirds funkcijas kombinēto rezultātu, novērota būtiska labvēlīga ietekme. Kombinētais rezultāts attiecībā uz visiem pacientiem, kā arī augsta riska pacientu apakšgrupām pēc 6 mēnešiem arī uzrādīja būtisku labvēlīgu ietekmi tiem pacientiem, kas tika ārstēti 6 nedēļas ar lizinopriļu vai lizinopriļu kopā ar gliceriltrinitrātu, liecinot par lizinopriļa mirstības riska novēršanas efektu. Kā tas ir paredzams, lietojot jebkuru vazodilatatoru, palielināts hipotensijas un nieru disfunkcijas gadījumu skaits bija saistīts arī ar lizinopriļa lietošanu, bet šie gadījumi nebija saistīti ar proporcionālu mirstības palielināšanos.

Dubultaklā randomizētā multicentru pētījumā, kurā tika salīdzināta lizinopriļa un kalcija kanāla blokatora darbība, iekļaujot 335 hipertensīvus 2. tipa cukura diabēta pacientus ar sākotnēju nefropātiju, ko raksturoja mikroalbuminūrija, lizinopriļš, lietots 10 mg līdz 20 mg reizi dienā 12 mēnešus, samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 13/10 mmHg un albumīna izdalīšanos urīnā par 40 %. Salīdzinot ar kalcija kanālu blokatoru, kas izraisīja līdzīgu asinsspiediena samazināšanos, pacientiem, kas lietoja lizinopriļu, albumīna izdalīšanās ātrums ar urīnu bija krietni zemāks, liecinot, ka bez spiediena samazinošā efekta, lizinopriļa AKE inhibitorā darbība samazināja mikroalbuminūriju, tieši iedarbojoties uz nieru audiem.

Terapija ar lizinopriļu neietekmē glikēmijas kontroli, jo tas nozīmīgi neietekmē glikozētā hemoglobīna (HbA1c) līmeni.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lizinopriļš ir perorāli aktīvs, sulfidrilgrupu nesaturošs AKE inhibitors.

### Absorbcija

Pēc iekšķīgas lizinopriļa lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 7 stundās. Tomēr akūta miokarda infarkta pacientiem bija nedaudz lielāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Ņemot vērā izvadīšanas datus urīnā, vidējā lizinopriļa uzsūkšanās pakāpe, lietojot visas pārbaudītās devas (5-80 mg), ir aptuveni 25 %, atšķirības starp pacientiem var būt no 6 līdz 60 %. Pacientiem ar sirds mazspēju absolūtā lizinopriļa biopieejamība ir samazināta apmēram par 16 %. Barības uzsūkšana neietekmē lizinopriļa absorbciju.

### Izplatība

Lizinopriļs nesaistās pie citiem seruma olbaltumiem, tikai pie cirkulējošā angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE). Pētījumi ar žurkām liecina, ka lizinopriļs niecīgā daudzumā šķērsu hematoencefālisko barjeru.

### Eliminācija

Lizinopriļs nemetabolizējas un nemainītā veidā nonāk urīnā, lietojot lizinopriļu atkārtoti, tā akumulācijas efektīvais pusperiods ir 12,6 stundas. Lizinopriļa klīrenss veseliem cilvēkiem ir aptuveni 50 ml/min. Koncentrācija serumā mazinās ar pagarinātu terminālo fāzi, kas neveicina zāļu kumulāciju. Šī terminālā fāze, iespējams, ataino piesātinātu saistīšanos ar AKE un nav proporcionāla devai.

### Pavājināta aknu darbība

Pavājināta aknu darbība pacientiem aknu cirozes gadījumā samazina lizinopriļa absorbciju (apmēram par 30 %, kā to liecina zāļu izvade urīnā), bet pastiprina iedarbību (apmēram par 50 %) samazināta klīrensa dēļ, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem.

### Pavājināta nieru darbība

Nieru darbības traucējumi mazina lizinopriļa elimināciju caur nierēm, tomēr tas kļūst klīniski nozīmīgi tikai tad, kad glomerulārās filtrācijas ātrums ir mazāks par 30 ml/min. Ja ir nedaudz vai mēreni pavājināta nieru darbība (kreatinīna klīrenss 30-80 ml/min), vidējais AUC lielums palielinājās tikai par 13 %, tomēr 4,5 reizu palielināšanās novērota smagu nieru bojājumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 5-30 ml/min).

Lizinopriļu no sistēmiskās asinsrites var izvadīt ar hemodialīzi. Pēc 4 stundu ilgas dialīzes lizinopriļa koncentrācija plazmā samazinās aptuveni par 60%, ja dialīzes klīrenss ir starp 40 un 55 ml/min.

### Sirds mazspēja

Pacientiem ar sirds mazspēju lizinopriļa darbība ir stiprāka, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (AUC palielinās vidēji par 125 %), tomēr lizinopriļa izdalīšanās ar urīnu rezultāti liecina, ka šajā gadījumā absorbcija, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, samazinās apmēram par 16 %.

### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ir augstāks zāļu līmenis asinīs un lielāki laukuma zem koncentrācijas/laika līknes lielumi (apmēram par 60 %), nekā gados jaunākiem cilvēkiem.



### 5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Zināms, ka angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupas zāles nelabvēlīgi ietekmē augļa vēlīno attīstību, kas izraisa augļa nāvi un iedzimtus defektus, jo īpaši galvaskausa defektus. Ir ziņojumi arī par fetotoksicitāti, intrauterīnās augšanas aizturi un atvērtu *ductus arteriosus*. Domājams, šīs anomālijas daļēji ir saistītas ar AKE inhibitora tiešu darbību uz augļa renīna-angiotenzīna sistēmu un daļēji išēmijas rezultātā, ko izraisa mātes hipotensija un samazināta augļa-placentas asinsrite un skābekļa/barības vielu piegāde auglim.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Magnija stearāts  
Talks  
Manitols  
Kukurūzas ciete  
Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lakotu, apdrukātu alumīnija /PVH folijas blisteru iepakojums. Blisterī ir 14 tabletes. Salocītā kartona kārbīnā ir divi blisteri.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Īpašu norādījumu nav.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest, Ungārija

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

Diroton 5 mg tablete: 98-0833  
Diroton 10 mg tablete: 98-0832  
Diroton 20 mg tablete: 98-0831

**9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

16/12/1998 / 13/02/2004

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2008