

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

CORNEPRIL

10 mg + 10 mg

20 mg + 10 mg

film tableta

enalapril, lerkaniđipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CORNEPRIL, 10 mg + 10 mg, film tableta

1 film tableta sadrži:

Enalapril-maleat	10 mg
Lerkaniđipin-hidrohlrid	10 mg.

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg, film tableta

1 film tableta sadrži:

Enalapril-maleat	20 mg
Lerkaniđipin-hidrohlrid	10 mg.

Pomoćna supstanca s potvrđenim dejstvom: laktoza, u obliku monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

CORNEPRIL 10 mg + 10 mg film tablete su bijele, ovalne, bikonveksne.

CORNEPRIL 20 mg + 10 mg film tablete su žute, okrugle, bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

CORNEPRIL, 10 mg + 10 mg

Terapija esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom lerkaniđipinom u dozi od 10 mg.

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg

Terapija esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom enalaprilom u dozi od 20 mg.

Fiksnu kombinaciju enalapril/lerkaniđipin 10 mg/10 mg ili 20 mg/10 mg ne treba koristiti za početnu terapiju hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

CORNEPRIL, 10 mg + 10 mg: Pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom lerkandipinom 10 mg, se može ili povećavati doza lerkandipina do 20 mg ili promijeniti terapija fiksnom kombinacijom CORNEPRIL 10 mg/10 mg.

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg: Pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom enalaprilom 20 mg, se može ili povećavati doza enalapрила ili promijeniti terapija fiksnom kombinacijom CORNEPRIL 20 mg/10 mg.

Preporučljivo je individualno podešavanje doze s pojedinačnim sastojcima. Kada je klinički moguće, treba razmotriti direktno prevođenje sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Doziranje kod odraslih

Preporučena oralna doza je jedna tableta dnevno, najmanje 15 minuta prije obroka (*vidjeti dalje u tekstu Način primjene*).

Doziranje kod posebnih populacija

Starije osobe

Doza lijeka zavisi od funkcionalnog statusa bubrega (*vidjeti dalje u tekstu Oštećenje funkcije bubrega*).

Oštećenje funkcije bubrega

CORNEPRIL je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ili kod pacijenata koji su na hemodijalizi (*vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4*). Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom disfunkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

CORNEPRIL je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagom do umjerenom hepatičkom disfunkcijom.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantnih podataka o upotrebi lijeka CORNEPRIL u pedijatrijskoj populaciji za liječenje hipertenzije.

Način primjene

Za peroralnu upotrebu. Terapiju je poželjno uzimati ujutru, najmanje 15 minuta prije doručka. CORNEPRIL ne treba uzimati sa sokom od grejpfruta (*vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5*).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na bilo koji ACE inhibitor ili blokator kalcijumskih kanala dihidropiridinskog tipa ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1.
- pozitivna lična anamneza na angioedem povezan s primjenom ACE inhibitora
- nasljedni ili idiopatski angioedem
- drugi i treći trimestar trudnoće (*vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6*)
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve komore
- neliječena kongestivna srčana insuficijencija
- nestabilna angina pectoris ili nedavni infarkt miokarda (unutar mjesec dana).
- teško oštećenje funkcije jetre
- teško oštećenje bubrega (JGF <30 mL/min), uključujući pacijente na dijalizi
- istovremena primjena sa:
 - snažnim inhibitorima CYP3A4 izoenzima (*vidjeti odjeljak 4.5*)
 - ciklosporinom (*vidjeti odjeljak 4.5*)
 - grejpfrutom ili sokom od grejpfruta (*vidjeti odjeljak 4.5*)
- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego prođe 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (*vidjeti i odjeljke 4.4 i 4.5*).
- istovremena primjena sa lijekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (JGF <60 mL/min/1,73 m²) (*vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se rijetko sreće kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata. Kod hipertenzivnih pacijenata koji primaju enalapril, veća je vjerovatnoća da se javi simptomatska hipotenzija ako je kod pacijenta smanjen volumen tjelesnih tečnosti uslijed: terapije diureticima, redukovano unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja (vidjeti odjeljak 4.5). Takođe je zapažena pojava simptomatske hipotenzije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene bubrežne insuficijencije. Najčešće se javlja kod pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije, što se odražava upotrebom visokih doza diuretika koji djeluju na Henleovu petlju, ili prisustvom hiponatrijemije ili funkcionalnog bubrežnog poremećaja. Kod tih pacijenata terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom, a pacijenta treba pažljivo pratiti kada se podešava doza enalapрила i/ili diuretika. Na sličan način treba preduzeti mjere opreza kod pacijenata s ishemijskom bolešću srca ili sa cerebrovaskularnom bolešću kod kojih pretjeran pad krvnog pritiska može rezultirati infarktomiokarda ili cerebrovaskularnim akcidentom.

Ako se hipotenzija javi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj, i ako je potrebno, uključiti mu intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za primjenu narednih doza, koje se mogu dati bez bojazni, kada se krvni pritisak normalizuje nakon što je povećan volumen.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, primjena enalapрила može izazvati njegovo dodatno smanjivanje. Ovaj efekat je predvidljiv i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska treba redukovati dozu i/ili prekinuti primjenu diuretika i/ili enalapрила.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Iz tog razloga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se smatra da je dvostruka blokada neophodna, takva terapija mora biti pod nadzorom ljekara specijaliste i moraju se redovno kontrolisati funkcija bubrega, elektrolitni status, kao i krvni pritisak. ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smiju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Sindrom bolesnog sinusa

Lerkanidipin se kod bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nije ugrađen električni stimulator - pacemaker) mora koristiti oprezno.

Disfunkcija lijeve komore

Premda kontrolisana ispitivanja hemodinamike nisu pokazala oštećenje ventrikulske funkcije, potreban je oprez kod bolesnika s postojećom disfunkcijom lijeve komore.

Ishemijska bolest srca

Za neke dihidropiridine kratkog djelovanja navodi se da bi mogli biti povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom kod bolesnika s ishemijskom bolešću srca. Iako je lerkanidipin dugog djelovanja, kod takvih pacijenata je potreban oprez. Neki dihidropiridini mogu, u rijetkim slučajevima, izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. Kod bolesnika s postojećom anginom pektoris vrlo rijetko anginozni napadi mogu postati učestaliji, intenzivniji ili dugotrajniji. U izolovanim slučajevima je zabilježen infarkt miokarda (vidjeti odjeljak 4.8.).

Oštećenje bubrežne funkcije

Poseban oprez je potreban kada se započinje terapija enalaprilom kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Kod pacijenata koji su na terapiji enalaprilom, uobičajeno je rutinsko praćenje serumskih koncentracija kalijuma i kreatinina.

Bubrežna insuficijencija koja se dovodi u vezu s uzimanjem enalapрила je prijavljena kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili kod pacijenata koji već imaju neko bubrežno oboljenje, uključujući renalnu aortnu stenozu. Ukoliko se otkrije brzo i liječi adekvatno, bubrežna insuficijencija povezana s primjenom enalapрила je obično reverzibilna.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez prethodnog bubrežnog oboljenja, kombinacija enalapрила sa diuretikom, može dovesti do povećanja uree i kreatinina u krvi. Može biti neophodna redukcija doze enalapрила i/ili prekid terapije diuretikom. U takvim slučajevima treba razmotriti mogućnost postojanja prateće stenozе renalne arterije (vidjeti odjeljak 4.4, Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od hipotenzije i renalne insuficijencije kada su pacijenti sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječeni ACE inhibitorima. Gubitak bubrežne funkcije se može javiti sa samo malim promjenama u koncentraciji kreatinina u serumu. Kod tih

pacijenta terapiju treba započeti pod strogim ljekarskim nadzorom, manjim dozama, pažljivom titracijom i monitoringom bubrežne funkcije.

Transplantacija bubrega

Nema iskustva s upotrebom lerkanidipina ili enalapрила kod pacijenata s transplantiranim bubregom. Zato nije preporučljivo koristiti lijek CORNEPRIL kod tih pacijenata.

Insuficijencija jetre

Antihipertenzivni efekat lerkanidipina može, kod pacijenata s poremećajem funkcije jetre, da bude pojačan. Primjena ACE inhibitora rijetko može biti povezana s pojavom sindroma koji počinje sa holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze (koja može biti i fatalna). Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Ukoliko kod pacijenata dođe do pojave žutice ili značajnog povećanja vrijednosti enzima jetre dok su na terapiji ACE inhibitorima, mora se prekinuti dalja upotreba ovih lijekova i primijeniti odgovarajući medicinski nadzor.

Peritonealna dijaliza

Lerkanidipin je povezan sa nastankom zamucene peritonealne tečnosti kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi. Do zamucenosti dolazi zbog povećane koncentracije triglicerida u peritonealnoj tečnosti. Iako je mehanizam nepoznat, zamucenost obično prolazi ubrzo nakon prestanka primjene lerkanidipina. Važno je prepoznati tu povezanost, jer se zamucena peritonealna tečnost može pogrešno protumačiti kao infektivni peritonitis s posljedičnom nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom antibiotskom terapijom.

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore su prijavljivane neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se kod pacijenata s očuvanom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora rizika javlja rijetko. Enalapril treba koristiti sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, pacijenata na imunosupresornoj terapiji, terapiji alopurinolom ili prokainamidom ili kod pacijenata sa kombinacijom ovih faktora rizika, posebno ako je funkcija bubrega već oštećena. Kod nekih od ovih pacijenata dolazilo je do razvoja ozbiljnih infekcija, koje u nekoliko slučajeva nisu reagovala na intenzivnu antibakterijsku terapiju. Ako se enalapril primjenjuje kod ovih pacijenata, potrebno je periodično određivanje broja bijelih krvnih zrnaca, a pacijentima treba objasniti da svom ljekaru prijave bilo koji znak infekcije.

Hipersenzitivnost/angioneurotski edem

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril, prijavljivan je angioneurotski edem koji zahvata lice, ekstremitete, usne, jezik, glotis i/ili grkljan. Može se javiti bilo kada tokom terapije. Kod takvih slučajeva treba odmah prekinuti dalju primjenu enalapрила i uz pažljiv medicinski nadzor osigurati kompletno povlačenje simptoma prije otpusta pacijenta iz bolnice. Čak i u slučajevima kada je otok ograničen samo na jezik, bez respiratornog distresa, može biti potrebno duže praćenje pacijenta, jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Veoma rijetko su zabilježeni smrtni ishodi uslijed angioedema povezanog s edemom larinksa i edemom jezika. Pacijenti kojima je zahvaćen jezik, glotis ili larinks imaju veću vjerovatnoću da im se javi opstrukcija disajnih puteva, naročito oni koji u istoriji bolesti imaju neku operaciju disajnih puteva. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, i kada je izvjesno da to može izazvati opstrukciju disajnih puteva, treba odmah primijeniti urgentnu terapiju, koja može uključivati supkutanu primjenu adrenalina (razblaženje 1:1000 – 0,3 mL do 0,5mL) i/ili obezbijediti prohodnost disajnih puteva.

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem kod pacijenata crne rase nego kod ostalih.

Pacijenti s angioedemom u istoriji bolesti, a koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, mogu biti pod većim rizikom od pojave angioedema tokom primjene ACE inhibitora (vidjeti odjeljak 4.3).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Isto tako i liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja disajnih puteva ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti odjeljak 4.5). Kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitor racekadotril, mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin se moraju uključivati oprezno.

*Anafilaktoidna reakcija tokom desenzibilizacije otrovom insekta (iz roda *Hymenoptera* - pčele, ose, itd.)*
Rijetko je kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore, a tokom terapije desenzibilizacije otrovom insekta, registrovana pojava anafilaktoidnih reakcija opasnih po život. Ove reakcije je moguće izbjeći kada se prije svake desenzibilizacije privremeno obustavi primjena ACE inhibitora.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

Tokom LDL-afereze sa dekstran sulfatom i istovremene primjene ACE inhibitora rijetko se mogu javiti anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije se mogu izbjeći ako se prije svake afereze privremeno prekine terapija ACE inhibitorom.

Hipoglikemija

Ukoliko se kod dijabetičara koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, započne terapija ACE inhibitorima, mora se pomno pratiti glikemijski status, naročito tokom prvog mjeseca terapije (vidjeti odjeljak 4.5).

Kašalj

Tokom primjene ACE inhibitora može se javiti kašalj, koji je karakteristično neproduktivan, perzistentan i povlači se nakon prekida terapije. Kašalj prouzrokovan ACE inhibitorima dolazi diferencijalno dijagnostički u obzir kod pacijenata sa kašljem.

Operacije/anestezija

Kod pacijenata koji su podvrgnuti opsežnim operativnim zahvatima ili tokom anestezije lijekovima koji dovode do hipotenzije, enalapril može blokirati stvaranje angiotenzina II, koji bi inače nastao kao posljedica kompenzatornog oslobađanja renina. Ako se javi hipotenzija za koju se smatra da je nastala prethodno navedenim mehanizmom, ona se može korigovati primjenom volumenskih ekspandera.

Kalijum u serumu

ACE inhibitori mogu prouzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj efekat obično nije izrazit kod bolesnika s urednom funkcijom bubrega. Međutim, kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadoknade kalijuma (uključujući nadoknade soli), diuretike koji štede kalijum, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol), te posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Kod bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima treba oprezno primjenjivati diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora, uz praćenje vrijednosti kalijuma u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti odjeljak 4.5).

Litijum

Istovremena primjena litijuma i enalapрила se generalno ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.5).

Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4 poput antikonvulziva (npr. fenitoin, karbamazepin), te rifampicin mogu sniziti koncentraciju lerkandipina u plazmi, pa efekat lerkandipina može biti slabiji od očekivanog (vidjeti odjeljak 4.5.).

Etničke razlike

Enalapril je, kao i ostali ACE inhibitori, manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase nego kod ostalih, zato što su kod pacijenata crne rase sa hipertenzijom nivoi renina u plazmi često niži.

Trudnoća

CORNEPRIL se ne preporučuje tokom trudnoće.

Tokom trudnoće ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima (enalapril). Pacijentkinje koje planiraju trudnoću bi trebalo prevesti na alternativne antihipertenzive sa potvrđenom bezbjednošću primjene u trudnoći, izuzev u slučaju da je kontinuirana terapija ACE inhibitorima neophodna. Ukoliko se potvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah i započeti drugu, odgovarajuću antihipertenzivnu terapiju (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.6).

Upotreba lerkandipina se takođe ne preporučuje tokom trudnoće ili kod žena koje mogu ostati u drugom stanju (vidjeti odjeljak 4.6).

Laktacija

Upotreba lijeka CORNEPRIL nije preporučljiva tokom laktacije (vidjeti odjeljak 4.6).

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost kombinacije lijekova enalapril/lerkanidipin nisu dokazani kod djece.

Alkohol

Alkohol treba izbjegavati jer potencira efekat vazodilatatornih antihipertenziva (vidjeti odjeljak 4.5).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

CORNEPRIL sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. zanemarive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Ostali lijekovi za snižavanje krvnog pritiska, kao što su diuretici, beta-blokatori, alfa-blokatori, mogu pojačati antihipertenzivni efekat lijeka CORNEPRIL.

Za pojedinačne lijekove u sklopu fiksne kombinacije zabilježene su sljedeće interakcije.

Enalapril-maleat

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana, jer povećava rizik od angioedema (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti odjeljak 4.4).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) primjenom kombinovane terapije ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s povećanom učestalošću neželjenih efekata, kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega), u poređenju s upotrebom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS sistem (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Diuretici koji štede kalijum, nadoknade kalijuma ili nadoknade soli koje sadrže kalijum

Iako vrijednosti kalijuma u serumu obično ostaju unutar granica normale, kod nekih bolesnika liječenih enalaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadoknade kalijuma ili nadoknade soli koje sadrže kalijum mogu značajno povisiti vrijednosti kalijuma u serumu. Potreban je oprez i kada se enalapril primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalijum, kao što je amilorid. Stoga se kombinacija enalapрила sa navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istovremena primjena indikovana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalijuma u serumu.

Ciklosporin

Tokom istovremene primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalijuma u serumu.

Heparin

Tokom istovremene primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalijuma u serumu.

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Ukoliko je pacijent prethodno bio na terapiji sa visokim dozama diuretika, moguće je smanjenje volumena tjelesnih tečnosti, pa bi trebalo biti oprezan kada se započinje terapija enalaprilom, zbog povećanog rizika od hipotenzije (vidjeti odjeljak 4.4). Hipotenzivni efekat se može oslabiti prekidanjem terapije diuretikom, povećanjem volumena tečnosti ili davanjem soli, ili započinjanjem terapije primjenom niskih doza enalapрила.

Ostali antihipertenzivi

Istovremena primjena s ostalim antihipertenzivima može pojačati hipotenzivni efekat enalapрила.

Istovremena upotreba nitroglicerina i ostalih nitrata ili ostalih vazodilatatora može dovesti do dodatnog pada krvnog pritiska.

Litijum

Tokom istovremene upotrebe litijuma i ACE inhibitora prijavljeni su slučajevi reverzibilnog povećanja serumskih koncentracija litijuma, kao i njegovi toksični efekti. Rizik od litijumske toksičnosti se još više povećava ukoliko se istovremeno sa litijumom i ACE inhibitorima primjenjuju i tiazidni diuretici. Zato se ne preporučuje upotreba enalapрила sa litijumom, ali ako je kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti serumsku koncentraciju litijuma (vidjeti odjeljak 4.4).

Triciklični antidepresivi/ antipsihotici/ anestetici/ narkotici

Istovremena upotreba određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može voditi daljem padu krvnog pritiska (vidjeti odjeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Terapija nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore) može oslabiti efekat diuretika, kao i drugih antihipertenzivnih lijekova. Dakle, antihipertenzivni efekat antagonista angiotenzin II-receptora ili ACE inhibitora može biti oslabljen upotrebom NSAIL-a, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (uključujući COX-2 inhibitore) i antagonisti receptora angiotenzina II ili ACE inhibitori imaju aditivni efekat na povećanje nivoa serumskog kalijuma i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Ova pojava je reverzibilna. Rijetko se može javiti akutna bubrežna insuficijencija, posebno kod pacijenata sa već oslabljenom bubrežnom funkcijom (kao što su stariji ili dehidrirani pacijenti, uključujući i one na terapiji diureticima). Stoga, ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom. Nakon uvođenja istovremene terapije pacijente treba adekvatno hidrirati i eventualno kontrolisati funkcionalni status bubrega.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su prijavljivane rijetko kod pacijenata koji su primali injekcije zlata (npr. Aurotiomalat-natrijum), a koji su istovremeno bili na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu oslabiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije pokazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin, oralni antidijabetici) može pojačati efekat snižavanja nivoa glukoze u krvi, sa rizikom od hipoglikemije. Ovakvi događaji su vjerovatniji u prvim nedjeljama kombinovane terapije i kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega.

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i β -blokatori

Enalapril se može bezbjedno primijeniti istovremeno s acetilsalicilnom kiselinom (u dozama pogodnim za kardiovaskularnu profilaksu), sa tromboliticima i β -blokatorima.

Lerkanidipin

Kontraindikacije za istovremenu primjenu

Inhibitori CYP3A4

Poznato je da enzim CYP3A4 metabolizuje lerkanidipin, te stoga istovremena primjena inhibitora CYP3A4 može uticati na metabolizam i izlučivanje lerkanidipina. Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, pokazali su znatno povišenje nivoa lerkanidipina u plazmi (15 puta viši AUC i osmerostruko povećanje C_{max} za enantiomer S-lerkanidipin). Potrebno je izbjegavati istovremeno propisivanje lerkanidipina s inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) (vidjeti odjeljak 4.3).

Ciklosporin

Nakon istovremene primjene lerkanidipina i ciklosporina uočene su povećane koncentracije oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima pokazalo je da je koncentracija lerkanidipina u plazmi ostala nepromijenjena kad je ciklosporin primijenjen 3 sata nakon uzimanja lerkanidipina, dok je AUC ciklosporina povećan za 27%. Međutim, istovremena primjena lerkanidipina i ciklosporina uzrokovala je

trostruko povećanje nivoa lerkanidipina u plazmi i za 21% veći AUC ciklosporina. Ciklosporin i lerkanidipin ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti odjeljak 4.3.).

Grejpfrut ili sok od grejpfruta

Kao i drugi dihidropiridini, lerkanidipin je osjetljiv na grejpfrut ili sok od grejpfruta koji inhibiraju njegov metabolizam, zbog čega dolazi do porasta sistemske biorasploživosti, kao i do povećanog hipotenzivnog efekta. Lerkanidipin se ne smije uzimati sa grejpfrotom i sokom od grejpfruta (vidjeti odjeljak 4.3.).

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Induktori CYP3A4

Potrebno je oprez pri istovremenoj primjeni lerkanidipina i induktora CYP3A4, kao što su antikonvulzivni lijekovi (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) i rifampicin, jer antihipertenzivni efekat može biti oslabljen, te je potrebno kontrolisati krvni pritisak češće nego uobičajeno (vidjeti odjeljak 4.4).

Alkohol

Potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola, jer može pojačati efekat vazodilatacijskih antihipertenzivnih lijekove (vidjeti dio 4.4).

Supstrati CYP3A4

Potrebno je oprez pri istovremenom propisivanju lerkanidipina i drugih supstrata CYP3A4 poput terfenadina, astemizola, antiaritmika klase III kao što su amjodaron, hinidin, sotalol.

Midazolam

Pri istovremenoj primjeni u dozi od 20 mg s oralnim midazolamom kod dobrovoljaca starije dobi, apsorpcija lerkanidipina je bila povećana (za približno 40%) dok je apsorpcije bila usporena (t_{max} je odgođen sa 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama je ostala nepromijenjena.

Metoprolol

Kad se lerkanidipin primjenjivao istovremeno sa metoprololom, β -blokatorom koji se izlučuje uglavnom putem jetre, biorasploživost metoprolola ostala je nepromijenjena, dok je biorasploživost lerkanidipina smanjena za 50%. Taj efekat može biti posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru zbog djelovanja β -blokatora, a isti efekat je moguć i kod primjene drugih lijekova iz ove grupe. Prema tome, lerkanidipin se može bez opasnosti primjenjivati istovremeno sa blokatorima β -adrenergičkih receptora, ali uz eventualno prilagođavanje doze.

Digoksin

Nije bilo dokaza o farmakokinetičkoj interakciji kod istovremene primjene 20 mg lerkanidipina kod bolesnika hronično liječenih β -metildigoksinom. Međutim, zabilježen je prosječni porast C_{max} digoksina od 33%, dok se AUC i bubrežni klirens nisu značajno promijenili. Bolesnike koji istovremeno primaju digoksin treba pomno pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti digoksina.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Fluoksetin

Ispitivanje interakcije sa fluoksetinom (inhibitorom CYP2D6 i CYP3A4) koje je provedeno na zdravim dobrovoljcima u dobi od 65 ± 7 godina (srednja vrijednost \pm SD), nije pokazalo klinički značajne promjene farmakokinetike lerkanidipina.

Cimetidin

Istovremena primjena cimetidina u dnevnoj dozi od 800 mg i lerkanidipina ne dovodi do značajnih promjena nivoa lerkanidipina u plazmi, ali potreban je oprez kod viših doza, budući da biorasploživost lerkanidipina i njegovog hipotenzivni efekat mogu biti povećani.

Simvastatin

Nakon ponovljene primjene 20 mg lerkanidipina sa 40 mg simvastatina, AUC lerkanidipina nije se značajno promijenio, dok se AUC simvastatina povećao za 56%, a AUC njegovog glavnog aktivnog metabolita β -hidroksikiseline za 28%. Malo je vjerovatno da su te promjene klinički značajne. Ne očekuje se pojava interakcije kada se lerkanidipin uzima ujutro, a simvastatin navečer, prema preporukama za navedene lijekove.

Varfarin

Istovremena primjena 20 mg lerkanidipina natašte kod zdravih dobrovoljaca nije izmijenila farmakokinetiku varfarina.

Diuretici i ACE inhibitori

Primjena lerkanidipina sa diureticima i ACE inhibitorima pokazala se sigurnom.

Drugi lijekovi koji utiču na krvni pritisak

Kao i za sve antihipertenzivne lijekove, pojačan hipotenzivni efekat je moguć kada se lerkanidipin primjenjuje sa drugim lijekovima koji utiču na krvni pritisak, kao što su alfa-blokatori za liječenje urinarnih simptoma, triciklički antidepresivi, neuroleptici. Nasuprot tome, hipotenzivni efekat može biti oslabljen kod istovremene primjene sa kortikosteroidima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek CORNEPRIL se ne smije primjenjivati u drugom i trećem trimestru trudnoće. Upotreba lijeka CORNEPRIL nije preporučljiva tokom prvog trimestra trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontraceptivna sredstva.

Za enalapril

Upotreba ACE inhibitora (enalaprila) nije preporučljiva tokom prvog trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.4).

Upotreba ACE inhibitora (enalaprila) je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci o teratogenom riziku nakon upotrebe ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu ubjedljivi, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebalo bi prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđenu bezbjednost u trudnoći, osim ukoliko kontinuirana terapija ACE inhibitorima nije neophodna. Terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah pošto se trudnoća potvrdi, i započeti drugu, odgovarajuću antihipertenzivnu terapiju.

Kada se primjenjuju tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, ACE inhibitori mogu uzrokovati fetotoksičnost kod ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnioza, usporeno okoštavanje kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti odjeljak 5.3). Zabilježena je pojava oligohidroamniona majke, vjerovatno predstavljajući smanjenu funkciju bubrega fetusa, i može dovesti do kontraktura ekstremiteta, kraniofacijalnih deformacija i hipoplazije u razvoju pluća. Ako dođe do izlaganja ovom lijeku od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lobanje. Dojenčad čije su majke koristile ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Za lerkanidipin

Nema podataka o primjeni lerkanidipina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni efekat, ali je uočen kod drugih spojeva dihidropiridina. Ne preporučuje se koristiti lerkanidipin tokom trudnoće, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti odjeljak 4.4).

Za enalapril i lerkanidipin zajedno

Ne postoji dovoljno podataka o upotrebi enalapril-maleata/lerkanidipin-hidrohlorida kod trudnica. Studije na životinjama su nedovoljne što se tiče reproduktivne toksičnosti (vidjeti odjeljak 5.3).

Kombinacija enalaprila i lerkanidipina se ne smije primjenjivati u drugom i trećem trimestru trudnoće. Ne preporučuje se njena primjena tokom prvog trimestra, niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Za enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma nisku koncentraciju u majčinom mlijeku (vidjeti odjeljak 5.2). Iako je vjerovatno da ove koncentracije nisu od kliničkog značaja, upotreba lijeka CORNEPRIL tokom dojenja se ne preporučuje u slučaju prijevremeno rođene djece i u prvih nekoliko nedjelja nakon porođaja, zbog mogućeg rizika od neželjenih efekata na srce i bubrege i zato što nema dovoljno kliničkog iskustva. U

slučaju starijeg dojenčeta, primjenu lijeka CORNEPRIL od strane dojilje treba razmotriti ako je ova terapija neophodna za majku, a dojenče treba pratiti zbog eventualnih neželjenih efekata.

Za lerkandipin

Nije poznato izlučuju li se lerkandipin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Lerkandipin se ne bi trebao primjenjivati tokom dojenja.

Za enalapril i lerkandipin zajedno

Imajući u vidu navedene podatke, upotreba lijeka CORNEPRIL se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o lerkandipinu. Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji kalcijumskim blokatorima prijavljene su reverzibilne biohemijske promjene na glavi spermatozoida koje mogu umanjiti vjerovatnoću oplodjenja. U slučajevima neuspješne, ponovljene *in vitro* fertilizacije, a kad se drugo objašnjenje ne može naći, treba razmotriti mogućnost da su blokatori kalcijumskih kanala uzročnici.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek CORNEPRIL ima mali uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, potreban je oprez, jer se mogu pojaviti vrtoglavica, astenija, umor i rijetko somnolentnost (vidjeti odjeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost primjene lijeka enalapril/lerkandipina je ispitivana u pet dvostruko-slijepih kontrolisanih kliničkih studija i u dva dugoročna otvorena produžetka studije. Ukupno je 1.141 pacijent dobio enalapril/lerkandipin u dozama 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg i 20 mg/20 mg. Neželjena dejstva primjećena kod primjene kombinovane terapije bila su slična onima već zabilježenim pri davanju jedne ili druge pojedinačne komponente lijeka. Najčešće zabilježene neželjene reakcije tokom liječenja kombinacijom enalapril/lerkandipin su bile kašalj (4,03%), vrtoglavica (1,67%) i glavobolja (1,67%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku su date neželjene reakcije zabilježene u kliničkim studijama sa enalaprilom/lerkandipinom 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg i 20 mg/20 mg i za koje postoji uzročna povezanost, i one su navedene u skladu sa MedDRA organskom klasifikacijom i učestalošću:

- veoma često (> 1/10),
- često (≥ 1/100 do < 1/10),
- manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100),
- rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000),
- veoma rijetko (< 1/10.000),
- nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		trombocitopenija	snižen hemoglobin
Imunološki poremećaji			hipersenzitivnost
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperkalemija	
Psijijatrijski poremećaji		anksioznost	
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, glavobolja	posturalna vrtoglavica	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		vrtoglavica	tinitus
Kardiološki poremećaji		tahikardija, palpitacije	

Vaskularni poremećaji		naleti hipotenzija	crvenila, cirkulatorni kolaps
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj		suvo grlo, orofaringealni bol
Gastrointestinalni poremećaji		abdominalni bol, opstipacija, mučnina	dispepsija, edem usana, poremećaji jezika, dijareja, suvoća usta, gingivitis
Hepatobilijarni poremećaji		povećane vrijednosti enzima jetre (ALT i AST)	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		eritem	angioedem, otok lica, dermatitis, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		artralgija	
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		polakiurija	nokturija, poliurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi			erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, umor, osjećaj toplote, periferni edemi	

Neželjena dejstva koja su se pojavila samo kod jednog pacijenta raspoređena su u učestalost rijetko.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Neželjene reakcije prijavljene sa jednom od komponenti (enalapril ili lerkanidipin) mogu potencijalno biti i neželjene reakcije lijeka CORNEPRIL, čak iako nisu zabilježene tokom kliničkih studija ili tokom postmarketinškog praćenja.

Enalapril

Među neželjenim reakcijama za enalapril prijavljene su:

	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:			anemija (uključujući aplastične i hemolitičke forme)	neutropenija, snižen hemoglobin, snižen hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
Endokrinološki poremećaji						sindrom neadekvatnog

						lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane			hipoglikemija (vidjeti odjeljak 4.4)			
Psijhijatrijski poremećaji		depresija	konfuzija, insomnija, nervoza	poremećaji sna i spavanja		
Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica	glavobolja, sinkopa, promjena osjećaja ukusa	somnolentnost, parastezija, vertoglavica			
Poremećaji na nivou oka	Zamućen vid					
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu			tinitus			
Kardiološki i vaskularni poremećaji		hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju), sinkopa, bol u grudima, poremećaji ritma, angina pektoris, tahikardija	ortostatska hipotenzija, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni akcident*, vjerovatno kao posljedica izrazite hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4)	Raynaudov fenomen		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	dispnea	rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma	infiltracija pluća, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	dijareja, abdominalni bol, poremećaj ukusa	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, opstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus	stomatitis, aftozne ulceracije, glositis	intestinalni angioedem	
Hepatobilijarni poremećaji				insuficijencija jetre, hepatitis: ili hepatocelularni ili holestatski, hepatitis sa nekrozom jetre, holestaza (uključujući		

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		osip, preosjetljivost/ angioedem: angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti odjeljak 4.4),	dijaforeza, pruritis, urtikarija, alopecija	žuticu) multiformni eritem, <i>Stivens-Johnsonov</i> sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroza, pemfigus, eritroderma		
Poremećaj na nivou bubrega i urinarnog sistema			poremećaj funkcije bubrega, insuficijencija bubrega, proteinurija	oligurija		
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou grudi			impotencija	ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	umor	mišićni grčevi, naleti crvenila, tinitus, slabost, povišena temperatura			
Laboratorijska ispitivanja		povećanje koncentracije kalijuma u krvi, povećanje koncentracija kreatinina u krvi	povećanje koncentracije uree u krvi, smanjenje koncentracije natrijuma u krvi	povišeni enzimi jetre, povišen bilirubin u krvi		

* Stope incidence su bile uporedive sa onima u placebo i aktivno kontrolisanim grupama u kliničkim ispitivanjima.

Prijavljena je grupa simptoma koji mogu uključiti neke ili sve od navedenog: groznica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela, ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti osip, fotosenzitivnost ili ostale manifestacije na koži.

Lerkanidipin

Najčešća neželjena dejstva koja su zabilježena u kontrolisanim kliničkim studijama i tokom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet bile su periferni edem, glavobolja, navale crvenila, tahikardija i palpitacije.

	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Imunološki poremećaji			preosjetljivost		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vertoglavica	somnolencija, sinkopa		
Kardiološki poremećaji	tahikardija, palpitacije		angina pektoris		
Vaskularni poremećaji	naleti crvenila	hipotenzija			
Gastrointestinalni poremećaji		mučnina, dispepsija, bolovi u gornjem abdomenu	povraćanje, diareja		hipertrofija gingive ¹ , zamučena peritonealna tečnost ¹
Hepatobilijarni					povišene

poremećaji					transaminaze u serumu ¹
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus	urtikarija		angioedem ¹
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		mialgija			
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		poliurija	polakizurija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	astenija, umor	bol u prsištu		

¹ neželjeni efekti prikupljeni spontanijem prijavljivanjem nakon stavljanja lijeka u promet

Neki dihidropiridini rijetko mogu uzrokovati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. Kod bolesnika sa već postojećom anginom pektoris vrlo rijetko anginozni napadi mogu postati učestaliji, dugotrajniji i intenzivniji. Mogu se pojaviti izolovani slučajevi infarkta miokarda. Čini se da lerkanidipin nema štetne efekte na nivo šećera u krvi i lipida u serumu.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elijelektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U postmarketinškom iskustvu si prijavljeni pojedini slučajevi namjernog predoziranja s primjenom enalapрила/lerkanidipina u dozama od 100 do 1000 mg, pojedinačno, a koji su zahtijevali hospitalizaciju,. Prijavljeni

simptomi (snižen sistolni krvni pritisak, bradikardija, nemir, somnoletnost i bol u bokovima) su mogli biti i posljedica istovremene primjene visokih doza drugih lijekova (npr. beta-blokatora).

Simptomi predoziranja enalaprilom i lerkanidipinom pojedinačno:

Najistaknutiji simptomi predoziranja, koji su prijavljeni, su izražena hipotenzija (koja počinje šest sati nakon unosa tableta), praćen blokadom renin-angiotenzin sistema, i stupor. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključiti cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, bubrežnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Pri unosu 300 mg, odnosno 440 mg enalapрила prijavljivani su serumski nivoi enalaprilata 100 i 200 puta veći od onih nakon terapijskih doza.

U slučaju predoziranja lerkanidipinom dolazi, kao i kod drugih dihidropiridina, do prekomjerne periferne vazodilatacije sa naglašenom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. Međutim, kod vrlo visokih doza, može doći do gubitka periferne selektivnosti, uzrokujući bradikardiju i negativni inotropni efekat. Najčešće nuspojave povezane sa slučajevima predoziranja su hipotenzija, omaglica, glavobolja i palpitacije.

Terapija u slučaju predoziranja enalaprilom i lerkanidipinom pojedinačno:

Preporučena terapija kod predoziranja enalaprilom je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u šok položaj. Treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim kateholaminima, ako je dostupna. Ako su tablete skoro uzete, treba preduzeti mjere eliminacije enalapril-maleata (npr. povraćanje, ispiranje želuca, primjena adsorbentasa ili natrijum-sulfata). Enalapril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti odjeljak 4.4). Pejsmejker terapija je indikovana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Vitalni znaci, serumski elektroliti i koncentracija kreatinina moraju se kontinuirano pratiti.

Sa lerkandipinom, klinički značajna hipotenzija zahtijeva brzu kardiovaskularnu potporu uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, te praćenje cirkulacijskog volumena i količine izlaznog urina. S obzirom na produženo farmakološko djelovanje lerkandipina, od velike je važnosti praćenje kardiovaskularnog statusa bolesnika tokom najmanje 24 sata. Kako se lijek snažno veže za proteine, dijaliza vjerovatno ne bi bila efikasna. Bolesnici kod kojih se očekuje umjerena do teška intoksikacija trebaju biti praćeni u ustanovama koje imaju visok nivo njege.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori ACE, kombinacije; Inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala
ATC kôd: C09BB02

CORNEPRIL je fiksna kombinacija ACE inhibitora i blokatora kalcijumskih kanala (lerkanidipin), dva antihipertenzivna lijeka sa komplementarnim mehanizmom dejstva u kontroli krvnog pritiska kod pacijenata s esencijalnom hipertenzijom.

Enalapril

Enalapril-maleat je maleatna so enalapila, derivata dvije aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I u vazopresorni agent angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, i posljedično do povećanja aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenja sekrecije aldosterona. S obzirom na to da je ACE identičan enzimu kininaza II, enalapril može takođe da blokira razgradnju bradikininina, snažnog vazodepresornog peptida. Međutim, uloga ovog mehanizma u terapijskom dejstvu enalapila još uvijek nije do kraja razjašnjena.

Iako je mehanizam kojim enalapril snižava krvni pritisak prvenstveno supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod pacijenata sa niskim nivoom renina.

Primjena enalapila snižava krvni pritisak kod hipertenzivnih pacijenata nezavisno od položaja tijela (ležeći ili stojeći), bez značajnog povećanja otkucaja srca.

Simptomatska posturalna hipotenzija je rijetka. Kod nekih pacijenata će za dostizanje optimalnih vrijednosti krvnog pritiska biti potrebno nekoliko nejdolja terapije. Nagla obustava enalapila nije bila povezana sa brzim porastom krvnog pritiska.

Efikasna inhibicija ACE aktivnosti se obično javlja 2 do 4 sata nakon peroralne primjene pojedinačne doze enalapila. Početak antihipertenzivnog dejstva se obično viđa nakon jednog sata sa maksimalnim smanjenjem krvnog pritiska zabilježenim 4 do 6 sati nakon primjene. Trajanje dejstva je dozno-zavisno, ali s preporučenim dozama, antihipertenzivni i hemodinamski efekti mogu trajati najmanje 24 sata.

U hemodinamskim studijama kod pacijenata s esencijalnom hipertenzijom, sniženje krvnog pritiska je bilo praćeno sa smanjenjem perifernog arterijskog otpora, povećanjem protoka kroz srce i minimalnim ili nikakvim promjenama u srčanoj frekvenci. Nakon primjene enalapila, došlo je do povećanja protoka krvi kroz bubrege, bez promjene brzine glomerularne filtracije (JGF). Nije bilo dokaza o retenciji natrijuma ili tečnosti. Međutim, kod pacijenata sa niskom glomerularnom filtracijom prije terapije, JGF je bila obično uvećana nakon primjene enalapila.

U kratkotrajnim kliničkim studijama kod pacijenata sa bubrežnom bolešću uz prateći dijabetes ili ne, nakon primjene enalapila je zabilježeno smanjenje albuminurije, kao i smanjenje urinarne ekskrecije IgG i ukupnih proteina.

Dvije velike, randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) su ispitivale kombinovanu primjenu ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima s istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili sa dijabetesom tip 2 udruženim s potvrđenim oštećenjem organa. VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajne korisne efekte na renalni ili /kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija koja je bila dizajnirana tako da se ispita korist dodatne terapije aliskirenom standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip II i hroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili obje. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika za nastanak neželjenih događaja. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brojčano mnogo češći u grupi s aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su mnogo češće bilježene u grupi s aliskirenom u poređenju s placebo grupom.

Lerkanidipin

Lerkanidipin je kalcijumski antagonist dihidropiridinske grupe koji inhibira transmembranski influks kalcijuma u srčane i glatke mišićne ćelije. Mehanizam njegovog antihipertenzivnog dejstva je baziran na direktnom relaksacionom efektu na glatke mišićne krvnih sudova, što snižava ukupni periferni otpor. Uprkos kratkom farmakokinetičkom poluvremenu eliminacije iz plazme, lerkanidipin ostvaruje produženu antihipertenzivnu aktivnost, pošto ima visok membranski particioni koeficijent i nema negativno inotropno dejstvo zahvaljujući visokoj vaskularnoj selektivnosti.

S obzirom na to da se vazodilatacija indukovana lerkanidipinom postiže postepeno, akutna hipotenzija sa refleksnom tahikardijom se rijetko pojavljuje kod hipertenzivnih pacijenata.

Kao i kod drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, antihipertenzivna aktivnost lerkanidipina se uglavnom ostvaruje preko (S)-enantiomera.

Enalapril/lerkanidipin

Kombinacija ovih aktivnih supstanci ima aditivni antihipertenzivni efekat, smanjujući krvni pritisak u većem stepenu nego njegove komponente pojedinačno.

Enalapril/lerkanidipin 10 mg/10 mg

U pivotalnoj fazi III, dvostruko-slijepe, dodatne kliničke studije, koja je sprovedena na 342 pacijenta koji nisu reagovali na terapiju lerkanidipinom 10 mg (definisan kao srednji dijastolni pritisak 95-114 i srednji sistolni pritisak 140-189 mmHg), smanjenje sistolnog pritiska je bilo za 5,4 mmHg veće sa kombinacijom enalapрила 10 mg i lerkanidipina 10 mg nego samo sa lerkanidipinom 10 mg, nakon 12 nedjelja dvostruko-slijepe terapije (-7,7 mmHg prema -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Takođe je redukcija dijastolnog krvnog pritiska bila za 2,8 mmHg veća sa fiksnom kombinacijom u poređenju sa monoterapijom (-7,1 mmHg prema -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Stopa pacijenata koji su reagovali na terapiju je bila značajno veća sa kombinacijom u poređenju sa monoterapijom: 41% prema 24% ($p < 0,001$) za sistolni pritisak i 35% prema 24% ($p = 0,032$) za dijastolni krvni pritisak. Značajno veći procenat pacijenata na fiksnoj kombinaciji je normalizovao sistolni krvni pritisak (39% prema 22%, $p < 0,001$) i dijastolni krvni pritisak (29% prema 19%, $p = 0,023$) u poređenju s pacijentima na monoterapiji. U otvorenoj, dugoročnoj fazi praćenja ove studije titracija na kombinaciju enalapрила 20 mg i lerkanidipina 10 mg je bila dozvoljena ako je krvni pritisak ostao $> 140/90$ mmHg: titracija je sprovedena kod 133/221 pacijenta i dijastolni krvni pritisak se normalizovao nakon titracije kod 1/3 pacijenata.

Enalapril/lerkanidipin 20 mg/10 mg

U pivotalnoj fazi III, dvostruko-slijepe, dodatne kliničke studije, sprovedene na 327 pacijenata koji nisu reagovali na terapiju enalaprilom od 20 mg (definisano kao dijastolni krvni pritisak 95-114 i sistolni krvni pritisak 140-189), pacijenti na kombinaciji enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg postigli su značajno smanjenje sistolnog krvnog pritiska u poređenju s pacijentima na monoterapiji (-9,8 prema -6,7 mmHg, $p = 0,013$), kao i smanjenje dijastolnog krvnog pritiska (-9,2 prema -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Stopa pacijenata koji su reagovali na terapiju nije bila značajno viša sa kombinacijom u poređenju sa monoterapijom (53% prema 43%, $p = 0,076$ za dijastolni KP i 41% prema 33%, $p = 0,116$ za sistolni KP), a takođe nije bio značajno veći procenat pacijenata na fiksnoj kombinaciji kod kojih se normalizovao dijastolni krvni pritisak (48% prema 37%, $p = 0,055$) i sistolni krvni pritisak (33% prema 28%, $p = 0,325$) u poređenju s pacijentima na monoterapiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije pri istovremenoj primjeni lerkanidipina i enalapрила.

Farmakokinetika enalapрила

Resorpcija

Oralno primjenjen, enalapril se brzo resorbuje, dostižući maksimalne koncentracije u serumu u toku prvog sata. Na osnovu određivanja iz urina, stepen resorpcije enalapрила nakon oralno unijetog enalapril-maleata je oko 60%. Na resorpciju oralno unijetog enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Distribucija

Prateći resorpciju, oralno uzet enalapril se brzo i ekstenzivno hidrolizuje u enalaprilat, potentni inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima. Maksimalne koncentracije enalaprilata u serumu se javljaju oko 4 sata nakon oralnog uzimanja enalapril-maleata. Efektivno poluvrijeme akumulacije enalaprilata nakon višestrukih doza oralno unijetog enalapрила je 11 sati. Kod pacijenata s urednom bubrežnom funkcijom, ravnotežno stanje koncentracije enalaprilata u serumu se postiže nakon 4 dana terapije.

Vezivanje enalaprilata za proteine plazme ne prelazi 60%, u opsegu koncentracija koje su terapijski značajne.

Biotransformacija

Osim konverzije u enalaprilat, nema dokaza za značajan metabolizam enalapрила.

Izlučivanje

Izlučivanje enalaprilata je primarno preko bubrega. Glavne komponente u urinu su enalaprilat, oko 40% doze, dok nepromijenjeni enalapril čini oko 20%.

Oštećena funkcija bubrega

Izloženost enalaprilu i enalaprilatu je povećana kod pacijenata s poremećajem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 mL/min), PIK u ravnotežnom stanju za enalaprilat je približno dva puta veća nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, nakon primjene doze od 5 mg jednom dnevno. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min), vrijednost PIK-a je povećana oko osam puta. Efektivno poluvrijeme eliminacije enalaprilata, nakon više ponovljenih doza enalapril-maleata, je produženo na ovom nivou oštećenja bubrega, a produženo je i vrijeme do postizanja ravnotežnog stanja (vidjeti odjeljak 4.2).

Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom. Klirens dijalize iznosi 62 mL/min.

Laktacija

Poslije pojedinačne doze od 20 mg oralno, kod pet porodilja, prosječna maksimalna koncentracija enalapрила u mlijeku je bila 1,7 mikrograma/L (opseg od 0,54 do 5,9 mikrograma/L), 4 do 6 sati nakon uzete doze. U prosjeku maksimalna koncentracija enalaprilata je bila 1,7 mikrograma/L (raspon od 1,2 do 2,3 mikrograma/L); maksimalne koncentracije su se dostizale u raznim periodima tokom 24 h. Koristeći podatke o maksimalnim koncentracijama u mlijeku, procjenjuje se da bi maksimalni unos kod novorođenčeta, koje se isključivo doji, bio oko 0,16% primjenjene majčine doze u skladu sa njenom tjelesnom masom. Žene koje su uzimale oralno enalapril 10 mg dnevno tokom 11 mjeseci, imale su maksimalne koncentracije enalapрила u mlijeku 2 mikrograma/L, 4 sata nakon unete doze, dok su maksimalne koncentracije enalaprilata bile 0,75 mikrograma/L, oko 9 sati nakon unosa doze. Ukupne količine enalapрила i enalaprilata mjerene u mlijeku tokom 24 sata su bile 1,44 mikrograma/L, odnosno 0,63 mikrograma/L. Nivoe enalaprilata u mlijeku je bilo nemoguće izmjeriti ($< 0,2$ mikrograma/L), 4 sata nakon pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke, i 10 mg kod dvije majke; nivoi enalapрила nisu bili određivani.

Farmakokinetika lerkandipina

Resorpcija

Lerkandipin se kompletno resorbuje nakon oralne primjene, a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 1,5 do 3 sata nakon uzimanja lijeka.

Dva enantiomera lerkandipina pokazuju sličan profil nivoa u plazmi: vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi je isto, dok su maksimalna koncentracija u plazmi i vrijednost površine ispod krive (PIK) prosječno za 1,2 puta viši kod (S)-enantiomera. Poluvrijeme eliminacije ova dva enantiomera je u suštini isto. *In vivo* interkonverzija enantiomera nije primjećena.

Uslijed visokog stepena metabolizma prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost lerkandipina nakon oralne primjene kod pacijenata, poslije unosa hrane, je oko 10%. Ipak, redukovana je na 1/3 kada se primjenjuje kod zdravih dobrovoljaca natašte.

Oralna raspoloživost lerkandipina se povećava 4 puta kada se lerkandipin primijeni u roku od 2 sata nakon obroka sa visokim sadržajem masti. Prema tome, lerkandipin treba uzimati prije obroka.

Distribucija

Distribucija iz plazme u tkiva i organe je brza i ekstenzivna.

Stepen vezivanja lerkanidipina za serumske proteine je preko 98%. S obzirom na to da je nivo proteina plazme redukovano kod pacijenata sa teškom renalnom ili hepatičkom disfunkcijom, slobodna frakcija ovog lijeka može biti povećana.

Biotransformacija

Lerkanidipin se obilno metaboliše putem sistema CYP3A4; nepromijenjeni lijek nije pronađen ni u urinu, niti u fecesu. Pretežno se konvertuje u neaktivne metabolite i oko 50% unijete doze se izlučuje urinom.

In vitro eksperimenti na mikrozomima ljudske jetre su pokazali da lerkanidipin ispoljava izvjestan stepen inhibicije sistema enzima CYP3A4 i CYP2D6, pri koncentracijama 160, odnosno 40 puta višim od maksimalnih koncentracija u plazmi dostignutih nakon doze od 20 mg.

Pored toga, studije interakcije kod ljudi su pokazale da lerkanidipin nije modifikovao nivo midazolama u plazmi, tipičnog supstrata enzima CYP3A4, niti metoprolola, tipičnog supstrata za CYP2D6. Iz tog razloga se ne očekuje da lerkanidipin pri terapijskim dozama inhibira biotransformaciju lijekova koji se metabolišu putem sistema enzima CYP3A4 i CYP2D6.

Izlučivanje

Eliminacija se suštinski obavlja putem biotransformacije.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi od 8 do 10 sati, a usljed visokog stepena vezivanja lijeka za membranske lipide, terapijska aktivnost traje 24 sata. Nije primijećena pojava akumulacije nakon ponavljane primjene.

Linearnost/ nelinearnost

Oralna primjena lerkanidipina pokazuje da nivo lerkanidipina u plazmi nije direktno proporcionalan primijenjenoj dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene doze od 10, 20 i 40 mg, maksimalne koncentracije u plazmi bile su u odnosu 1:3:8, a površina ispod krive (PIK) promjene koncentracija lijeka u jedinici vremena u odnosu 1:4:18, što ukazuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza. Prema tome, raspoloživost raste s povećanjem doze.

Posebne grupe pacijenata

Kod pacijenata starije dobi, kao i kod pacijenata sa blagom do umjerenom renalnom disfunkcijom ili blagim do umjerenim hepatičkim oštećenjem, farmakokinetika lerkanidipina pokazuje sličnost sa farmakokinetikom kod pacijenata iz opšte populacije. Pacijenti sa teškom renalnom disfunkcijom ili pacijenti na dijalizi, pokazuju veće koncentracije lijeka (za oko 70%). Kod pacijenata s umjerenim do teškim hepatičkim oštećenjem, sistemska bioraspoloživost lerkanidipina se vjerovatno povećava, s obzirom na to da se lijek normalno u velikoj mjeri metaboliše u jetri.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Enalapril/lerkanidipin kombinacija

Potencijalna toksičnost fiksne kombinacije enalapрила i lerkanidipina je istraživana na pacovima, tri mjeseca nakon oralne primjene i kroz dva testa genotoksičnosti. Fiksna kombinacija nije mijenjala toksikološki profil pojedinačnih komponenti.

Sljedeći podaci postoje za pojedinačne komponente enalapril i lerkanidipin:

Enalapril

Pretklinički podaci zasnovani na uobičajenim studijama bezbjednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu ne otkrivaju poseban rizik za ljude.

Studije reproduktivne toksičnosti pokazuju da enalapril nema efekta na plodnost i reproduktivne osobine kod pacova, i da nije teratogen. U studijama u kojima su ženke pacova bile dozirane prije oplodjenja pa sve do gestacije, javila se povećana incidenca smrti kod okoćenih pacova tokom perioda dojenja. Pokazano je da supstanca prolazi placentu i da se izlučuje u mlijeko. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao klasa, izazivaju neželjene efekte tokom kasnog razvoja ploda, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih poremećaja, posebno na kostima lobanje. Prijavljivani su i fetotoksičnost, zaostajanje u toku intrauterinog rasta i otvoren *ductus arteriosus*. Ove razvojne anomalije su djelimično posljedica direktnog dejstva ACE inhibitora na sistem renin-angiotenzin kod ploda, a djelimično posljedica ishemije nastale zbog hipotenzije

majke i smanjenja protoka krvi kroz placentu, i samim tim smanjenog dopremanja kiseonika i hranljivih sastojaka kod fetusa.

Lerkanidipin

Preklinički podaci zasnovani na uobičajenim studijama bezbjednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu, kao i toksičnosti na reprodukciju, ne otkrivaju poseban rizik za ljude.

Relevantni efekti koji su primijećeni tokom dugoročnih studija na pacovima i psima su se odnosili, direktno ili indirektno, na poznate efekte velikih doza kalcijumskih blokatora, pretežno ispoljavajući prekomjernu farmakodinamsku aktivnost.

Lerkanidipin nema efekta na fertilitet i opštu reproduktivnu sposobnost kod pacova, ali je pri visokim dozama indukovao pre- i postimplantaciona propadanja i usporavao fetalni razvoj. Nije bilo dokaza o bilo kakvom teratogenom efektu kod pacova i zečeva, ali je nađeno da ostali dihidropiridini imaju teratogeni efekat kod životinja. Lerkanidipin, primjenjivan u velikoj dozi (12 mg/kg/dnevno) tokom porođaja, je dovodio do distocije. Nije ispitivana raspodjela lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod skotnih životinja, niti njihova ekskrecija u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

CORNEPRIL, 10 mg + 10 mg, film tableta

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Magnezijum stearat
Povidon K-30
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Natrijum-hidrogenkarbonat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Opadry II white 85F18422:
Polivinil-alkohol (E1203)
Titan-dioksid (E171)
Makrogol/PEG 3350 (E1521)
Talk (E553b)

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg, film tableta

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat
Povidon K-30
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Natrijum-hidrogenkarbonat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Opadry II Yellow 85F32645:
Polivinil-alkohol (E1203)
Titan-dioksid (E171)
Makrogol/PEG 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Gvožđe-oksidi, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost(i)

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje lijeka je OPA/Al/PVC/Al blister.

Pakovanje sadrži ukupno 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet:

CORNEPRIL 30 x (10 mg + 10 mg) film tableta: 04-07.3-1-761/24 od 01.07.2024. god.

CORNEPRIL 30 x (20 mg + 10 mg) film tableta: 04-07.3-1-762/24 od 01.07.2024. god.