

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

CORNEPRIL

10 mg + 10 mg

20 mg + 10 mg

film tableta

enalapril, lerkanidipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CORNEPRIL, 10 mg + 10 mg, film tableta

1 film tableta sadrži:

Enalapril-maleat	10 mg
Lerkanidipin- hidrohlorid	10 mg.

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg, film tableta

1 film tableta sadrži:

Enalapril-maleat	20 mg
Lerkanidipin- hidrohlorid	10 mg.

Pomoćna supstanca sa 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 samo sa 10 mg
lerkanidipina.

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg

Terapija esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan samo sa 20 mg
enalaprila.

Fiksnu kombinaciju enalapril/lerkanidipin 10 mg/10 mg, kao ni 20 mg/10 mg ne treba koristiti za inicijalnu terapiju hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

CORNEPRIL, 10 mg + 10 mg: Pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan sa monoterapijom lerkanidipinom 10 mg, se može ili povećavati doza lerkanidipina do 20 mg ili se mogu prebaciti na fiksnu kombinaciju CORNEPRIL 10 mg/10 mg.

CORNEPRIL, 20 mg + 10 mg: Pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan sa monoterapijom enalaprilom 20 mg, se može ili povećavati doza enalaprila ili se mogu prebaciti na fiksnu kombinaciju CORNEPRIL 20 mg/10 mg.

Preporučljivo je individualno podešavanje doze sa pojedinačnim sastojcima. Kada je klinički moguće, treba razmotriti direktni prelazak 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 bubrežne funkcije pacijenta (*vidjeti dalje u tekstu upotrebu kod oštećenja bubrežne funkcije*).

Oštećenje funkcije bubrega

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

4.3. Kontraindikacije

Apsolutnu kontraindikaciju za primjenu lijeka predstavlja postojanje preosjetljivosti na aktivnu supstancu (enalapril ili lerkanidipin) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Lijk CORNEPRIL se takođe ne smije koristiti kod/u toku:

- preosjetljivosti na bilo koji ACE inhibitor ili blokator kalcijumskih kanala dihidropiridinskog tipa
- pacijenata koji u anamnezi imaju angioedem povezan sa primjenom ACE inhibitora
- naslijednog ili idiopatskog angioedema
- drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6)
- opstrukcije izlaznog puta lijeve komore, uključujući stenu aorte
- neliječene kongestivne srčane insuficijencije
- nestabilne angine pektoris
- prvih mjeseci dana od akutnog infarkta miokarda
- teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), uključujući pacijente na hemodijalizi
- teškog oštećenja jetre
- istovremene primjene sa:

- snažnim inhibitorima CYP3A4 izoenzima (vidjeti odjeljak 4.5)
 - ciklosporinom (vidjeti odjeljak 4.5)
 - sokom od grejpfruta (vidjeti odjeljak 4.5)
- istovremene primjene sa lijekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) (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 vjerovatnoča da se javi simptomatska hipotenzija ako je kod pacijenta smanjen volumen tjelesnih tečnosti uslijed: terapije diureticima, redukovanih 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 upotrebotom visokih doza diuretika koji djeluju na Henleovu petlju, ili prisustvom hiponatrijemije ili funkcionalnog bubrežnog poremećaja. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom, a pacijenta treba pažljivo pratiti kada se podešava doza enalaprila i ili diuretika. Na sličan način treba preuzeti mjere opreza kod pacijenata sa ishemiskom bolešću srca ili sa cerebrovaskularnom bolešću kod kojih pretjeran pad krvnog pritiska može rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim događajem.

Ako se hipotenzija javi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj, i ako je potrebno, dati mu intravensku infuziju izotoničnog rastvora natrijum hlorida. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za primjenu narednih doza, koje se mogu dati bez poteškoća kada se krvni pritisak podigne, nakon što je povećan volumen.

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

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 apsolutno neophodna, ona mora biti pod nadzorom ljekara specijaliste i mora se redovno kontrolisati funkcija bubrega, koncentracije elektrolita u krvi, kao i krvni pritisak. ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smiju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom.

Sindrom bolesnog sinusa

Posebnu pažnju treba obratiti ukoliko se lerkanidipin upotrebljava kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (koji nemaju ugrađen pejsmejker).

Poremećaj funkcije lijeve komore i ishemiska bolest srca

Iako kontrolisane hemodinamske studije nisu ukazale na poremećaj ventrikularne funkcije, neophodan je

poseban oprez kod pacijenata sa disfunkcijom lijeve komore, a koji primaju blokatore kalcijumskih kanala.

Moguće je da neki od dihidropiridina kratkog dejstva mogu doprinijeti povećanju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa ishemiskom bolešću srca. Iako lerkanidipin ima dugo dejstvo, potreban je oprez kod ovih pacijenata.

U rijetkim slučajevima pojedini dihidropiridini mogu dovesti do prekordijalnog bola ili angine pektoris. Veoma rijetko, kod pacijenata sa već postojećom anginom pektoris može doći do povećanja učestalosti, produženog trajanja ili pogoršanja napada. Moguća je pojava izolovanih slučajeva akutnog infarkta miokarda (vidjeti odjeljak 4.8).

Upotreba kod oštećenja 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 sa uzimanjem enalaprila je prijavljena kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili kod pacijenata koji već imaju neko bubrežno oboljenje, uključujući renalnu aortnu stenu. Ukoliko se otkrije brzo i liječi adekvatno, bubrežna insuficijencija povezana sa primjenom enalaprila je obično reverzibilna.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez prethodnog bubrežnog oboljenja, kombinacija enalaprila sa diuretikom, može dovesti do povećanja uree i kreatinina u krvi. Može biti neophodna redukcija doze enalaprila i/ili prekid terapije diuretikom. U ovim slučajevima, treba razmotriti mogućnost postojanja prateće stene 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 bubreга liječeni sa ACE inhibitorima. Gubitak bubrežne funkcije se može javiti sa samo malim promjenama u koncentraciji kreatinina u serumu. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti pod strogim ljekarskim nadzorom, manjim dozama, pažljivom titracijom i monitoringom bubrežne funkcije.

Transplantacija bubrega

Nema iskustva sa upotrebotom lerkanidipina ili enalaprila kod pacijenata koji su bili podvrgnuti transplantaciji bubreba. Zato lijek CORNEPRIL nije preporučljivo koristiti kod ovih pacijenata.

Insuficijencija jetre

Antihipertenzivni efekat lerkanidipina može biti potenciran kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Primjena ACE inhibitora rijetko može biti povezana sa 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.

Neutropenija/agranulocitoza

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

Hipersenzitivnost/angioneurotski edem

Angioneurotski edem koji zahvata lice, ekstremitete, usne, jezik, glotis i/ili grkljan je prijavljivan kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril. Može se javiti bilo kada tokom terapije. Kod ovakvih slučajeva dalju primjenu enalaprila treba odmah prekinuti 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, zabilježeni su smrtni ishodi uslijed angioedema povezanog sa edemom larinks-a

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 grkljan i kada je izvjesno da to može izazvati opstrukciju disajnih puteva, treba primjeniti urgentnu terapiju bez odlaganja, koja može uključivati supkutunu primjenu adrenalina (razblaženje 1:1000 - 0,3mL do 0,5mL) i/ili obezbjediti prohodnost disajnih puteva. ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem kod pacijenata crne rase nego kod ostalih. Pacijenti sa 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).

Anafilaktoidna reakcija tokom desenzibilizacije otrovom insekta (iz roda *Hymenoptera* - pčele, ose, itd.)

Rijetko, kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore, a tokom terapije desenzibilizacije otrovom insekta, registrovana je pojava životno-ugrožavajućih anafilaktoidnih reakcija. Ove reakcije je moguće izbjegći kada se ACE inhibitori privremeno obustave prije svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

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

Hipoglikemija

Ukoliko se kod dijabetičara koji su na terapiji oralnim antidiabeticima ili insulinom, započne terapija ACE inhibitorima, nivoi glukoze u krvi moraju se pažljivo pratiti, naročito tokom prvog mjeseca terapije (vidjeti odjeljak 4.5).

Kašalj

Moguća je pojava kašla prilikom primjene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i povlači se nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovani ACE inhibitorima bi trebalo razmotriti kao dio diferencijalne dijagnoze kašla.

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 oslobođanja renina. Ako se javi hipotenzija za koju se smatra da je nastala prethodno navedenim mehanizmom, može se korigovati primjenom volumenskih ekspandera.

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata koji su primali ACE inhibitore, uključujući enalapril, uočen je porast koncentracije serumskog kalijuma. Faktori rizika za nastanak hiperkalemije uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, događaje/stanja koji se javljaju u međuvremenu, kao što su dehidratacija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidozna i istovremena terapija diureticima koji štede kalijum (npr. spirinolakton, eplernenon, triamteren ili amilorid), primjena suplemenata kalijuma ili zamjena za so koje sadrže kalijum, kao i primjena nekih drugih lijekova čija je primjena povezana sa povećanjem kalijuma u serumu (npr.heparin).

Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamjena za so koje sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, može da dovede do značajnog porasta koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ukoliko je neophodno da se uz enalapril istovremeno primjeni neki od gore navedenih lijekova, treba ga oprezno primjenjivati i preporučuje se redovno praćenje koncentracije serumskog kalijuma (vidjeti odjeljak 4.5).

Litijum

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

Induktori CYP3A4 enzima

Induktori CYP3A4 enzima kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicin mogu smanjiti nivoje lerkanidipina u serumu tako da efekat lijeka može biti manji od očekivanog (vidjeti odjeljak 4.5).

Etničke razlike

Kao i ostali ACE-inhibitatori, enalapril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase

nego kod ostalih, zato što su nivoi renina u plazmi često niži kod pacijenata crne rase sa hipertenzijom.

Trudnoća

CORNEPRIL se ne preporučuje tokom trudnoće.

Tokom trudnoće ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima (enalapril). Osim ukoliko kontinuirana terapija ACE inhibitorima nije apsolutno neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebalo bi da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđenu bezbjednost u trudnoći. Ukoliko se potvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah i započeti drugu, odgovarajuću antihipertenzivnu terapiju (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.6).

Upotreba lerkanidipina 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).

Pedijskijska 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, nedostatkom

laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Antihipertenzivni efekat lijeka CORNEPRIL može biti potenciran ostalim lijekovima za snižavanje krvnog pritiska, kao što su diuretici, beta-blokatori, alfa-blokatori itd.

Primjećene su sljedeće interakcije za pojedinačne lijekove koji čine fiksnu kombinaciju lijeka.

Enalapril maleat

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 sa povećanom učestalošću neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa upotrebot samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS sistem (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Diuretici koji štede kalijum ili suplementi kalijuma

ACE inhibitori umanjuju efekat gubitka kalijuma izazvan diureticima. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamjene za so koje sadrže kalijum, mogu dovesti do značajnog povećanja serumskog kalijuma. Ako je istovremena upotreba indikovana, zbog moguće hipokalijemije, treba ih koristiti sa oprezom i uz često mjerenje serumskog kalijuma (vidjeti odjeljak 4.4).

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 sa enalaprilom zbog povećanog rizika od hipotenzije (vidjeti odjeljak 4.4). Hipotenzivni efekat se može umanjiti prekidanjem terapije diuretikom, povećanjem volumena tečnosti ili davanjem soli, ili započinjanjem terapije primjenom niskih doza enalaprila.

Ostali antihipertenzivi

Istovremena primjena sa ostalim antihipertenzivima može povećati hipotenzivni efekat enalaprila. Istovremena upotreba gliceriltrinitrata i ostalih nitrata ili ostalih vazodilatatora može dovesti do daljeg smanjenja krvnog pritiska.

Litijum

Tokom istovremene upotrebe litijuma i ACE inhibitora prijavljeni su slučajevi reverzibilnog povećanja serumskih koncentracija litijuma, kao i 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 enalaprila 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 sa ACE inhibitorima može voditi daljemu smanjenju krvnog pritiska (vidjeti odjeljak 4.4).

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

Terapija sa nesteroidnim antiinflamatoričnim lijekovima (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore) može smanjiti efekat diuretika, kao i drugih antihipertenzivnih lijekova.

Dakle, antihipertenzivni efekat antagonista angiotenzin II-receptora ili ACE inhibitora može biti oslabljen upotrebom NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Nesteroidni antiinflamatorični 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 sa oprezom kod pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom. Pacijente treba adekvatno hidrirati i razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, nauzeju, 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 redukovati antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

Antidiabetici

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

Alkohol

Alkohol povećava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i β-blokatori

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

Lerkanidipin

Inhibitori CYP3A4 izoenzima

S obzirom da se lerkanidipin metaboliše preko enzima CYP3A4, istovremena primjena inhibitora i induktora

CYP3A4 može uticati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina.

Istovremena primjena lerkanidipina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin) je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Studija interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorom, ketokonazolom, pokazala je da dolazi do znatnog povećanja nivoa lerkanidipina u plazmi (15 puta veća vrijednost površine ispod krive - PIK) i povećanja maksimalne koncentracije u krvi eutomera S-lerkanidipina (8 puta veća vrijednost Cmax).

Ciklosporin

Ciklosporin i lerkanidipin se ne smiju koristiti zajedno (vidjeti odjeljak 4.3).

Dolazi do povećanja nivoa lerkanidipina i ciklosporina u plazmi pri istovremenoj primjeni ovih lijekova.

Studija na mladim zdravim dobrovoljcima je pokazala da se nivo lerkanidipina u plazmi nije mijenja pri

primjeni ciklosporina 3 sata nakon uzimanja lerkanidipina, dok se PIK ciklosporina povećao za 27%.

Međutim, istovremena primjena lerkanidipina i ciklosporina izazvala je 3 puta veći nivo lerkanidipina u plazmi i porast PIK ciklosporina od 21%.

Sok od grejpfruta

Lerkanidipin ne treba uzimati sa sokom od grejpfruta (vidjeti odjeljak 4.3).

Kao i kod drugih dihidropiridina, metabolizam lerkanidipina može biti inhibiran konzumiranjem soka od grejpfruta, sa posljedičnim porastom sistemske raspoloživosti i pojačanjem hipotenzivnog efekta.

Alkohol

Alkohol treba izbjegavati jer potencira vazodilatatori efekat antihipertenziva (vidjeti odjeljak 4.4).

Supstrati CYP3A4 izoenzima

Posebnu pažnju treba obratiti kada se lerkanidipin istovremeno primjenjuje sa drugim supstratima enzima

CYP3A4, kao što je terfenadin, astemizol, ili antiaritmici III klase, kao što su amiodaron i hinidin.

Induktori CYP3A4 izoenzima

Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni lerkanidipina sa induktorima enzima CYP3A4, kao što su antikonvulzivi (npr. fenitojn, karbamazepin) i rifampicin, zbog mogućeg smanjenja antihipertenzivnog efekta. Takođe je potrebna češća provjera krvnog pritiska nego što je to uobičajeno.

Digoksin

Istovremena primjena 20 mg lerkanidipina kod pacijenata na hroničnoj terapiji β-metildigoksinom, nije pokazala farmakokinetičke interakcije između ova dva lijeka. Kod zdravih dobrovoljaca tretiranih digoksinom, nakon primjene 20 mg lerkanidipina, utvrđeno je prosječno povećanje maksimalne koncentracije (Cmax) digoksina za 33%, ali PIK i renalni klirens nisu pokazali značajne promjene. Pacijenti kod kojih se istovremeno primjenjuje digoksin moraju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom, uslijed moguće pojave znakova toksičnosti digoksina.

Midazolam

Kod starijih dobrovoljaca, istovremena oralna primjena 20 mg midazolama je povećala resorpciju lerkanidipina (za oko 40%) i smanjila brzinu resorpcije (Tmax odloženo sa 1.75 na 3 sata). Nisu primjećene promjene u koncentraciji midazolama.

Metoprolol

Kada je lerkanidipin-hidrohlorid istovremeno primjenjen sa metoprololom, beta blokatorom koji se uglavnom eliminiše putem jetre, bioraspoloživost metoprolola se nije mijenjala, dok se bioraspoloživost lerkanidipina smanjila za 50%. Ovaj efekat može biti rezultat smanjenog protoka krvi kroz jetru uzrokovanih β-blokatorima, te se može pojaviti i pri primjeni drugih lijekova iz ove grupe. Ipak, lerkanidipin se može bezbjedno primjenjivati zajedno sa blokatorima β-adrenergičkih receptora.

Cimetidin

Istovremena primjena 800 mg cimetidina dnevno nije uzrokovala značajne promjene u nivou lerkanidipina u plazmi, ali je neophodan oprez pri primjeni većih doza, s obzirom da se bioraspoloživost, a samim tim i hipotenzivni efekat lerkanidipina, mogu povećati.

Fluoksetin

Studija interakcije sa fluoksetinom (inhibitor izoenzima CYP2D6 i CYP3A4), sprovedena na zdravim dobrovoljcima starosti od 65 ± 7 godina (srednja vrijednost ± standardna devijacija), pokazala je da ne postoji klinički značajna modifikacija u farmakokineticu lerkanidipina.

Simvastatin

Kada je doza od 20 mg lerkanidipina sa 40 mg simvastatina, PIK lerkanidipina se nije značajno promijenio, dok je PIK simvastatina porastao za 56%, a njegovog aktivnog metabolita, β-hidroksi kiseline, za 28%. Malo je vjerovatno da su ove promjene klinički značajne. Ne očekuje se interakcija kada se lerkanidipin primjenjuje ujutru, a simvastatin uveče, kako je naznačeno za taj lijek.

Varfarin

Kod zdravih dobrovoljaca 20 mg lerkanidipina datog na prazan stomak nije promijenilo farmakokinetiku varfarina.

Pedijskijska populacija

Studije interakcija su rađene samo kod odraslih osoba.

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. Osim ukoliko kontinuirana terapija ACE inhibitorima nije apsolutno neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebalo bi da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđenu bezbjednost u trudnoći. Ukoliko se potvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah 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, oligohidramniosa, usporeno oksitavanje kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkaliemija) (vidjeti odjeljak 5.3). Zabilježena je pojava oligohidroamniona majke, vjerovatno predstavljajući smanjenu funkciju bubrega fetusa, i može dovesti do kontrakture 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. Odojčad čije su majke koristile ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Za lerkanidipin

Studije na životinjama sa lerkanidipinom nisu pokazale teratogeni efekat, ali je on primjećen kod drugih dihidropiridina. Nema dostupnih kliničkih podataka o korišćenju lerkanidipina kod trudnica, zbog toga se ne preporučuje primjena lerkanidipina u periodu trudnoće ili kod žena u reproduktivnom periodu osim ukoliko ne koriste efikasna kontraceptivna sredstva.

Za enalapril i lerkanidipin zajedno

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

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 prvi nekoliko nedjelja nakon porodaja, zbog mogućeg rizika od neželjenih efekata na srce i bubrege i zato što nema dovoljno kliničkog iskustva. U slučaju starijeg odojceta, primjenu lijeka CORNEPRIL od strane dojilje treba razmotriti ako je ova terapija neophodna za majku, a odojče treba pratiti zbog eventualnih neželjenih efekata.

Za lerkanidipin

Nije poznato da li se lerkanidipin izlučuje u majčino mlijeko.

Za enalapril i lerkanidipin zajedno

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

Plodnost

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji kalcijumskim blokatorima prijavljene su reverzibilne biohemiske promjene na glavi spermatozoida koje mogu umanjiti vjerovatnoću oplođenja. 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

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost primjene lijeka enalaprila/lerkanidipina je ispitivana u pet dvostruko-slijepih kontrolisanih kliničkih studija i u dva dugoročna otvorena produžetka studije. Ukupno, 1.141 pacijent je dobijao enalapril/lerkanidipin 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/lerkanidipin su bile kašalj (4,03%), vrtoglavica (1,67%) i glavobolja (1,67%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli ispod, neželjene reakcije zabilježene u kliničkim studijama sa enalaprilom/lerkanidipinom 10 mg/10

mg, 20 mg/10 mg i 20 mg/20 mg i za koje postoji uzročna povezanost, su navedene u skladu sa MedDRA sistemom klase organa i učestalošću:

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

	Često	Manje čsto	Rijetko
Poremećaji na nivou krv i limfnog sistema		trombocitopenija	snižen hemoglobin
Imunološki poremećaji			hipersenzitivnost
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperkalemija	
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost	
Poremećaji nervnog sistema	vtoglavica, glavobolja	posturalna vtoglavica	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		vtoglavica	tinitus
Kardiološki poremećaji		tahikardija, palpitacije	
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila, hipotenzija	cirkulatorni kolaps
Respiratorični, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj		suvo grlo, orofaringealni bol
Gastrointestinalni poremećaji		abdominalni bol, opstipacija, nauzeja	dispepsija, edem usana, poremećaji jezika, dijareja, suvoča 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 na nivou dojki			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	Nepo- znato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:			anemija (uključujući aplastične hemolitične forme)	i neutropenija, snižen hemoglobin, snižen hematokrit, trombo- citopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
Endokrinološ ki poremećaji						sindrom neadekvat nog lučenja antidiurets kog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane			hipoglikemija (vidjeti odjeljak 4.4)			
Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećiji	i	glavobolja, depresija	konfuzija, somnolencija, insomnija, nervoza, parastezija, vrtoglavica	poremećaji sna i spavanja		
Poremećaji na nivou oka	Zamućen vid					
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu			tinnitus			
Kardiološki i vaskularni poremećaji	i vrtoglavica	hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju), sinkopa, bol u grudima, poremećaji	ortostatska hipotenzija, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularn i događaji*, vjerovatno	Rejnoov fenomen		

		ritma, angina pektoris, tahikardija	kao posljedica prekomjerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4)			
Respiratori, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	dispnea	rinoreja,bol u grlu i promuklost, bronho-spazam/astma	infiltracija pluća, rinitis, alergijski alveolitis/eozino filna pneumonija		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	dijareja, abdominalni bol, poremećaj ukusa	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, opstipacija, anoreksija, gastrična iritacija, suva usta, peptički ulkus	stomatitis, aftozne ulceracije, glositis	Intestina lni angio-edem	
Hepatobilijarni poremećaji				insuficijencija jetre, hepatitis:ili hepatocelularni ili holestatski, hepatitis sa nekrozom jetre, holestaza (uključujući žuticu)		
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		osip, preosjetljivost/ angioedem: angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinka je bio zabilježen (vidjeti odjeljak 4.4),	dijaforeza, pruritis, urtikarija, alopecija	multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson-ov</i> <td></td> <td></td>		
Poremećaj na nivou bubrega i urinarnog sistema			poremećaj funkcije bubrega, insuficijencija bubrega, proteinurija	oligurija		
Poremećaji reproduktinog sistema i na nivou dojki			impotencija	ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	umor	mišićni grčevi, naleti crvenila, tinnitus, slabost, povišena temperatura			
Laboratorijski i ispitivanja		povećanje koncentracije	povećanje koncentracije	povećani enzimi jetre, povećan		

		kalijuma u krvi, povećanje koncentracija kreatinina u krvi	uree u krvi, smanjenje koncentracije natrijuma u krvi	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: grozica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela, ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Može se javiti osip, fotosenzitivnost ili ostale manifestacije na koži.

Lerkanidipin

Najčešća neželjena dejstva koja su zabilježena u kontrolisanim kliničkim studijama bila su glavobolja, vrtoglavica, periferni edem, tahikardija, palpitacije, crvenilo lica, od kojih se svako pojavljuje kod manje od 1% pacijenata.

	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko
Imunološki poremećaji			preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		pospanost	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica		
Kardiološki poremećaji	tahikardija, palpitacije	angina pektoris	
Vaskularni poremećaji	naleti crvenila		sinkopa
Gastrointestinalni poremećaji		mučnina, dispepsija, diareja, abdominalni bol, povraćanje	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		osip	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		mialgija	
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		poliurija	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	astenija, umor	

Prema postmarketinškom iskustvu, u spontanim izvještajima sljedeća neželjena dejstva su prijavljivana veoma rijetko (< 1/10 000): gingivalna hipertrofija, reverzibilni porast serumskih vrijednosti transaminaza jetre, hipotenzija, učestalost mokrenja i bol u grudima.

Pojedini dihidropiridini mogu rijetko dovesti do prekordijalnog bola ili angine pektoris. Veoma rijetko, pacijenti sa već postojećom anginom pektoris mogu iskusiti povećanje frekvencije, produženo trajanje ili

intenziviranje napada. Moguća je pojava izolovanih slučajeva akutnog infarkta miokarda.

Lerkanidipin nema neželjenog uticaja na nivo šećera ili lipida u serumu.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U postmarketinškom iskustvu, prijavljeni su pojedini slučajevi namjernog predoziranja koji su zahtijevali hospitalizaciju, sa primjenom enalaprila/lerkanidipina u dozama od 100 do 1000 mg, pojedinačno. Prijavljeni simptomi (smanjen sistolni krvni pritisak, bradikardija, nemir, somnolencija i bol u bokovima) su mogli biti i posljedica istovremene primjene visokih doza drugih lijekova (npr. beta-blokatora).

Simptomi predoziranja sa enalaprilom i sa 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 sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključiti cirkulatorni šok, poremećaj elekrolita, bubrežnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj. Serumski nivoi enalaprila 100 i 200 puta veći nego što se obično vidi nakon terapijskih doza, prijavljeni su pri unosu 300 mg, odnosno 440 mg enalaprila.

Kao i sa ostalim dihidropiridinima, očekivano je da predoziranje lerkanidipinom izazove pretjeranu perifernu vazodilataciju sa značajnom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom.

Terapija u slučaju predoziranja sa enalaprilom i lerkanidipinom pojedinačno:

Preporučena terapija kod predoziranja enalaprile je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u šok položaj. Treba razmotriti terapiju sa 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 adsorbenasa ili natrijum sulfata). Enalapril se može ukloniti iz cirkulacije hemodializom (vidjeti odjeljak 4.4). Pejsmejker terapija je indikovana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Vitalni znaci, serumski elektroliti i kreatinin moraju se kontinuirano pratiti.

Kod lerkanidipina, u slučaju pojave teške hipotenzije, bradikardije i gubitka svijesti, kardiovaskularna podrška može biti od koristi, sa intravenskom primjenom atropina da se suprotstavi bradikardije. U pogledu prođenog farmakološkog dejstva lerkanidipina, neophodan je monitoring kardiovaskularnog statusa od najmanje 24 sata, kod pacijenata koji su se predozirali. Ne postoje informacije o značaju dijalize. S obzirom da je lijek izuzetno lipofilan, malo je vjerovatno da plazma nivoi budu indikator trajanja perioda rizika. Dijaliza možda neće biti efikasna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori ACE, kombinacije; Inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala
ATC kod: 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 sa esencijalnom hipertenzijom.

Enalapril

Enalapril maleat je maleatna so enalaprila, derivata dvije aminokiseline, L-alanina i L-proline. 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 da je ACE identičan enzimu kininaza II, enalapril može takođe da blokira degradaciju bradikinina, snažnog vazodepresornog peptida. Međutim, uloga ovog mehanizma u terapijskom dejstvu enalaprila 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 enalaprila smanjuje 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, dostizanje optimalnih vrijednosti krvnog pritiska može zahtijevati nekoliko nejdelja terapije. Nagla obustava enalaprila nije bila povezana sa

brzim povećanjem krvnog pritiska.

Efikasna inhibicija ACE aktivnosti se obično javlja 2 do 4 sata nakon oralne primjene pojedinačne doze

enalaprila. 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 sa preporučenim dozama, antihipertenzivni i hemodinamski efekti mogu trajati najmanje 24 sata.

U hemodinamskim studijama kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, smanjenje krvnog pritiska je bilo

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

U kratkotrajnim kliničkim studijama kod pacijenata sa dijabetesom i bez dijabetesa sa bubrežnim oboljenjem, nakon primjene enalaprila je zabilježeno smanjenje albuminurije, kao i smanjenje urinarne ekskrecije IgG-a 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 sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili sa dijabetesom tip 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem organa. VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetičnom 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 dijabetičnom 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

inhibitorm 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 sa

aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su mnogo češće bilježene u grupi sa aliskirenom u poređenju sa 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 mišiće 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 da se vazodilatacija indukovana lerkanidipinom postepeno postiže, 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, duplo slijepo, dodatne kliničke studije, koja je sprovedena na 342 pacijenta koji nisu odgovarali 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 enalaprila 10 mg i lerkanidipina 10 mg nego samo sa lerkanidipinom 10 mg, nakon 12 nedjelja duplo slijepo 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 odgovorili 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 sa pacijentima na monoterapiji. U otvorenoj dugoročnoj fazi praćenja ove studije titracija na kombinaciju enalaprila 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 slijepo, dodatne kliničke studije, sprovedene na 327 pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju enalaprilm 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 sa 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 odgovorili 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 sa pacijentima na monoterapiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije pri istovremenoj primjeni lerkanidipina i enalaprila.

Farmakokinetika enalaprila

Resorpcija

Oralno primjenjen, enalapril se brzo resorbuje, dostižući maksimalne koncentracije u serumu u toku prvog sata. Na osnovu određivanja iz urina, stepen resorpcije enalprila nakon oralno unijetog enalpril-maleata je oko 60%. Na resorpciju oralno unijetog enalaprila 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 enalaprila u serumu se javljaju oko 4 sata nakon oralnog uzimanja enalapril-maleata. Efektivno poluvrijeme akumulacije enalaprila nakon višestrukih doza oralno unijetog enalaprila je 11 sati. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, ravnotežno stanje koncentracije enalaprila u serumu se postiže nakon 4 dana terapije. Vezivanje enalaprila za proteine plazme ne prelazi 60%, u opsegu koncentracija koje su terapijski značajne.

Biotransformacija

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

Izlucičivanje

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

Oštećena funkcija bubrega

Izloženost enalaprili i enalaprilatu je povećana kod pacijenata sa 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 enalaprila, 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 enalaprila 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

projeku maksimalna koncentracija enalaprila 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 težinom. Žene koje su uzimale oralno enalapril 10 mg dnevno tokom 11 mjeseci, imale su maksimalne koncentracije enalaprila 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 enalaprila i enalaprilata mjerene u mlijeku tokom 24 sata su bile 1,44 mikrograma/L i 0,63 mikrograma/L, redom. Nivo enalaprila u mlijeku je bilo nemoguće izmjeriti (<0,2 mikrograma/L), 4 sata nakon pojedinačne doze enalaprila od 5 mg kod jedne majke, i 10 mg kod dvije majke; nivoi enalaprila nisu bili određivani.

Farmakokinetika lerkanidipina

Resorpcija

Lerkanidipin se kompletno resorbuje nakon oralne primjene, a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu

1,5 - 3 sata nakon uzimanja lijeka.

Dva enantiomera lerkanidipina 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. Usljed visokog stepena metabolizma prvog prolaza kroz jetru, absolutna bioraspoloživost lerkanidipina 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 lerkanidipina se povećava 4 puta kada se lerkanidipin primjeni u roku od 2 sata nakon obroka sa visokim sadržajem masti. Prema tome, lerkanidipin 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 da je nivo proteina plazme redukovani 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, ne očekuje se da lerkanidipin pri terapijskim dozama inhibira biotransformaciju lijekova koji se metabolišu putem sistema enzima CYP3A4 i CYP2D6.

Izlucičivanje

Eliminacija se suštinski obavlja putem biotransformacije. Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi od 8 do 10 sati, a uslјed visokog stepena vezivanja lijeka za membranske lipide, terapijska aktivnost traje 24 sata. Nije primjećena pojava akumulacije nakon ponavljane primjene.

Linearost/ ne-linearost

Oralna primjena lerkanidipina pokazuje da nivo lerkanidipina u plazmi nije direktno proporcionalan primjenjenoj 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) koncentracije lijeka u funkciji vremena u odnosu 1:4:18, što ukazuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza. Prema tome, raspoloživost raste sa povećanjem doze.

Dodatne informacije za posebne grupe pacijenata

Kod starijih pacijenata, 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 sa umjerenim do teškim hepatičkim oštećenjem, sistemska bioraspoloživost lerkanidipina se vjerovatno povećava, s obzirom da se lijek normalno u velikoj mjeri metaboliše u jetri.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Enalapril/lerkanidipin kombinacija

Potencijalna toksičnost fiksne kombinacije enalaprila 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 karcinogenom 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 oplođenja pa sve do gestacije, javila se povećana incidenca smrti kod okoćenih pacova, tokom perioda dojenja. Pokazano je da supstanca prolazi placantu 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. Fetotoksičnost, zaostajanje u toku intrauterinog rasta i otvoren *ductis arteriosus*, su takođe bile prijavljivane. 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 placantu i samim tim smanjenog dopremanja kiseonika i hranljivih sastojaka kod fetusa.

Lerkanidipin

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

Relevantni efekti koji su primjećeni 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 post- implantaciona 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 je distocije.

Nije ispitivana raspodjela lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod gravidnih 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-hidrogen karbonat

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-hidrogen karbonat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

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

6.2. Inkompatibilnost

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: 04-07.3-1-10136/17 od 18.06.2019.
CORNEPRIL 30 x (20 mg + 10 mg) film tableta: 04-07.3-1-10137/17 od 18.06.2019.