

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lercanil® ACE, 10 mg + 10mg, film tablete
INN: enalapril/ lercanidipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg enalapril-maleata, što odgovara 7,64 mg enalapрила i 10 mg lercanidipin-hidrohlorida što odgovara 9,44 mg lercanidipina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 102,0 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Bele, bikonveksne, okrugle film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan samo sa 10 mg lercanidipina.
Fiksnu kombinaciju Lercanil ACE ne treba koristiti za inicijalnu terapiju hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primene

Pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom lercanidipinom od 10 mg, treba povećavati dozu lercanidipina do 20 mg ili ih prebaciti na fiksnu kombinaciju Lercanil ACE 10mg/10mg. Preporučljivo je individualno titriranje doze sa pojedinačnim komponentama leka. Kada je to klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelazak sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta jednom dnevno najmanje 15 minuta pre obroka.

Stariji pacijenti

Doza leka zavisi od bubrežne funkcije pacijenta (videti „Primena kod oštećene funkcije bubrega“).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lercanil ACE je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom renalnom disfunkcijom (klirens kreatinina <30 mL/min) ili kod pacijenata koji su na hemodijalizi (videti odeljke 4.3 i 4.4). Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagom do umerenom renalnom disfunkcijom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lercanil ACE je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom hepatičkom disfunkcijom. Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičkom disfunkcijom.

Pedijatrijska populacija

Primena leka Lercanil ACE nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji hipertenzije.

Način primene

- Poželjno je terapiju uzeti ujutru, najmanje 15 minuta pre doručka.
- Ovaj lek se ne sme primenjivati sa sokom od grejpfruta (videti odeljke 4.3 i 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lercanil ACE se ne sme primenjivati:

- kod preosetljivosti, na bilo koji ACE inhibitor ili blokator kalcijumskih kanala dihidropiridinskog tipa ili na bilo koju pomoćnu supstancu ovog leka
- angioedem povezan sa terapijom ACE inhibitorima u anamnezi
- hereditarni ili idiopatski angioedem
- tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- istovremeno sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem renalne funkcije ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).
- kod opstrukcije izlaznog puta leve komore, uključujući stenozu aorte
- kod nelečene kongestivne srčane insuficijencije
- kod nestabilne angine pektoris
- u toku prvih mesec dana od akutnog infarkta miokarda
- kod teških oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$), uključujući pacijente na hemodijalizi
- kod teškog oštećenja funkcije jetre
- tokom istovremene primene:
 - snažnih inhibitora CYP3A4 (videti odeljak 4.5)
 - ciklosporina (videti odeljak 4.5)
 - soka od grejpfruta (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko sreće kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata. Kod hipertenzivnih pacijenata koji primaju enalapril, veća je verovatnoća da se javi simptomatska hipotenzija ako je kod pacijenta smanjen volumen telesnih tečnosti pod uticajem: terapije diureticima, redukovanog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja (videti odeljak 4.5). Simptomatska hipotenzija je zapažena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa ili bez udružene bubrežne insuficijencije. Najčešće se javlja kod pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije, izazvana upotrebom visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemijom ili funkcionalnim oštećenjem bubrega. Kod ovih 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 mere kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili sa cerebrovaskularnom bolešću kod kojih preveliki pad krvnog pritiska može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj, i ako je potrebno, dati mu infuziju izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija narednim dozama, koje se mogu dati bez poteškoća nakon što se krvni pritisak povisio usled povećanja volumena tečnosti. Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, primena enalapрила može dovesti do dodatnog snižavanja krvnog pritiska. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze i/ili prestanak primene diuretika i/ili enalapрила.

Sindrom bolesnog sinusa

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

Disfunkcija leve komore i ishemijska bolest srca

Iako kontrolisane hemodinamske studije nisu ukazale na poremećaj ventrikularne funkcije, neophodan je poseban oprez kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore, a koji primaju blokatore kalcijumskih kanala. Postoji podatak da neki od dihidropiridina kratkog dejstva mogu doprineti povećanju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Iako lerkandipin ima dugo dejstvo, potreban je oprez kod ovih pacijenata.

U retkim slučajevima, pojedini dihidropiridini mogu dovesti do prekordijalnog bola ili angine pektoris. Veoma retko, kod pacijenata sa već postojećom anginom pektoris može se pojaviti povećanje učestalosti, produženo trajanje ili pogoršanje napada. U izolovanim slučajevima, može doći do akutnog infarkta miokarda (videti odeljak 4.8).

Primena kod oštećenja funkcije bubrega

Kada se započinje terapija enalaprilom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega, zahteva se poseban oprez. 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 enalapрила je prijavljivana kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili koji imaju prateću bubrežnu bolest, uključujući stenozu bubrežne arterije. Ako se otkrije brzo i leči adekvatno, renalna insuficijencija zbog primene enalapрила je obično reverzibilna.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez već postojećeg renalnog oboljenja, kombinacija enalapрила sa diuretikom može dovesti do povećanja uree i kreatinina u krvi. Redukcija doze enalapрила i/ili prekid terapije diuretikom može biti neophodan. U ovim slučajevima, treba uzeti u obzir mogućnost postojanja stenozе bubrežne arterije (videti odeljak 4.4, Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Kod nekih pacijenata, sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega, koji su lečeni ACE inhibitorima, postoji povećan rizik od razvoja hipotenzije i renalne insuficijencije. Gubitak renalne funkcije se može javiti samo sa blagim promenama koncentracije kreatinina u serumu. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti pod strogim lekarskim nadzorom, manjim dozama i uz pažljivu titraciju. Renalnu funkciju treba proceniti na početku, a zatim je pažljivo pratiti tokom terapije.

Transplantacija bubrega

Nema iskustva sa upotrebom lerkandipina ili enalapрила kod pacijenata koji su bili podvrgnuti nedavnoj transplataciji bubrega. Zato se terapija lekom Lercanil ACE ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Hepatična insuficijencija

Antihipertenzivni efekat lerkandipina može biti potenciran kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre. Prilikom lečenja ACE inhibitorima se retko ispoljava sindrom koji počinjeolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze i ponekad do smrtnog ishoda. Mehanizam ovog sindroma je nejasan. Pacijenti kod kojih se razvije žutica ili značajno povećanje vrednosti enzima jetre dok su na terapiji ACE inhibitorima, moraju da prekinu primenu ACE inhibitora i treba da budu podvrgnuti odgovarajućem lečenju.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljeni kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora rizika, neutropenija se javlja retko. Enalapril treba koristiti sa izuzetnim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji, terapiji alopurinolom, prokainamidom ili ako je prisutno više faktora rizika, posebno ako je prethodno postojalo oštećenje bubrežne funkcije. Kod nekih od ovih pacijenata došlo je do razvoja teških infekcija, koje u nekim slučajevima nisu reagovalе na intenzivnu antibakterijsku terapiju. Ako se enalapril primenjuje kod ovih pacijenata, savetuje se periodično određivanje broja belih krvnih zrnaca i pacijentima treba objasniti da prijave bilo koji znak infekcije.

Hipersenzitivnost/angioneurotski edem

Angioneurotski edem koji zahvata lice, ekstremitete, usne, jezik, glotis i/ili larinks je prijavljivao kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril. Može se javiti bilo kada tokom terapije. Kod ovakvih slučajeva, terapiju enalaprilom treba odmah ukinuti i potrebno je sprovesti adekvatno praćenje kako bi se osiguralo da su simptomi u potpunosti nestali pre otpuštanja pacijenta iz bolnice.

Čak i u situacijama kada je otok ograničen samo na jezik, bez respiratornog distres sindroma, može biti potrebno produženo praćenje pacijenata s obzirom na to da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljna.

Veoma retko, smrtni slučajevi su bili prijavljeni usled prisustva angioedema povezanog sa laringealnim otokom ili otokom jezika. Kod pacijenata kod kojih je otokom zahvaćen jezik, glotis ili larinks će verovatnije doći do opstrukcije disajnih puteva, posebno kod onih koji su imali operaciju disajnih puteva u anamnezi. U situacijama kada otok zahvata jezik, glotis ili larinks, koji će verovatno dovesti do opstrukcije disajnih puteva, adekvatna terapija, koja uključuje supkutanu primenu rastvora epinefrina 1:1000 (0,3 mL do 0,5 mL) i/ili mere koje dovode do prohodnosti disajnih puteva, treba primeniti urgentno.

Kod pacijenata crne rase zabeležena je veća incidenca pojave angioedema pri terapiji ACE inhibitorima nego kod ostalih rasa. Pacijenti sa angioedemom u anamnezi, koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima, mogu biti pod većim rizikom od pojave angioedema tokom primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.3).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije otrovima opnokrila

Kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore tokom desenzibilizacije otrovima opnokrila, retko su se javljale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije je moguće izbeći ako se ACE inhibitori privremeno obustave pre svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

Tokom LDL-afereze sa dekstran sulfatom i istovremene primene ACE inhibitora retko se mogu javiti životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije je moguće izbeći ako se ACE inhibitori privremeno obustave pre svake afereze.

Hipoglikemija

Tokom terapije sa ACE inhibitorima, dijabetičari koji su na terapiji oralnim antidijabetičima ili insulinom, posebno tokom prvog meseca, se moraju pažljivo pratiti na pojavu hipoglikemije (videti odeljak 4.5).

Kašalj

Pri primeni ACE inhibitora prijavljeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i povlači se nakon prekida terapije. Kod diferencijalne dijagnoze kašlja treba uzeti u obzir i kašalj izazvan ACE inhibitorom.

Hirurške intervencije/anestezija

Kod pacijenata koji su podvrgnuti većim operativnim zahvatima ili tokom anestezije lekovima koji dovode do hipotenzije, enalapril inhibira stvaranje angiotenzina II, do kojeg bi inače došlo usled kompenzatorne sekrecije renina. Ako se javi hipotenzija za koju se smatra da je nastala prethodno navedenim mehanizmom, može se korigovati povećanjem volumena krvi.

Hiperkalijemija

Kod nekih pacijenata koji su primali ACE inhibitore, uključujući enalapril uočen je porast koncentracije serumskog kalijuma. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju renalnu insuficijenciju, pogoršanje renalne funkcije, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, događaji koji mogu da utiču na ovo stanje poput dehidracije, akutne srčane dekompenzacije, metaboličke acidoze i istovremene primene diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum; ili pacijenti koji uzimaju druge lekove koji dovode do povišenja koncentracije kalijuma u

serumu (npr. heparin). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za so koje sadrže kalijum posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može dovesti do značajnog povišenja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalijemija može prouzrokovati ozbiljne aritmije, ponekad sa smrtnim ishodom. Ukoliko se istovremena upotreba enalapрила i bilo kojeg od gore navedenih lekova smatra zaista neophodnom, moraju se primati sa oprezom i sa čestim praćenjem serumskog kalijuma (videti odeljak 4.5).

Litijum

Kombinacija litijuma i enalapрила se generalno ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoji dokaz da istovremena upotreba ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja renalne funkcije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS preko kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se iz tog razloga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom smatra neophodnom, treba je sprovesti samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz često praćenje renalne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicin mogu smanjiti koncentracije lerkandipina u serumu tako da efekat leka može biti manji od očekivanog (videti odeljak 4.5)

Etničke razlike

Kao i ostali ACE-inhibitori, enalapril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase nego kod ostalih, zato što su koncentracije renina u plazmi često niže kod hipertenzivne populacije crne rase.

Trudnoća

Primena leka Lercanil ACE se ne preporučuje prva tri meseca trudnoće, a kontraindикована je u drugom i trećem trimestru trudnoće.

Tokom trudnoće ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima, gde spada i enalapril. Osim u slučaju kada je kontinuirana terapija ACE inhibitorima od suštinskog značaja, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil u trudnoći. Kada se potvrdi trudnoća, terapiju sa ACE inhibitorima treba prekinuti odmah, i ukoliko je prikladno, započeti odgovarajuću terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Lerkandipin se takođe ne sme primenjivati tokom trudnoće ili kod žena koje mogu ostati u drugom stanju (videti odeljak 4.6).

Laktacija

Upotreba Lercanil ACE se ne preporučuje tokom laktacije (videti odeljak 4.6).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost nije dokazana kod dece.

Alkohol

Alkohol treba izbegavati jer potencira vazodilatatorni efekat antihipertenziva (videti odeljak 4.5).

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da koriste lek Lercanil ACE.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antihipertenzivni efekat leka Lercanil ACE može biti potenciran ostalim lekovima za snižavanje krvnog pritiska kao što su diuretici, beta-blokatori, alfa-blokatori i ostale supstance.

Dodatno, za jedan ili oba leka iz ove fiksne kombinacije su primećene sledeće interakcije:

Enalapril-maleat

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Podaci iz kliničke studije ukazuju da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kroz kombinovanu primenu ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena renalna funkcija (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju) u poređenju sa monoterapijom lekom sa RAAS aktivnošću (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Diuretici koji štede kalijum ili suplementi kalijuma

ACE inhibitori umanjuju gubitak kalijuma uzrokovan diureticima. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma, ili zamene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije serumskog kalijuma. Ukoliko je njihova istovremena upotreba indikovana usled dokazane hipokalijemije, onda se moraju primenjivati sa oprezom i sa učestalim praćenjem koncentracije serumskog kalijuma (videti odeljak 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Prethodna terapija sa visokom dozom diuretika može rezultirati hipovolemijom i rizikom od pojave hipotenzije, kada se započinje terapija enalaprilom (videti odeljak 4.4). Hipotenzivni efekti se mogu smanjiti ukidanjem diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili soli ili uvođenjem male doze enalapрила u terapiju.

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena upotreba ovih lekova može povećati hipotenzivni efekat enalapрила. Istovremena upotreba sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni pritisak.

Litijum

Reverzibilno povećanje koncentracija litijuma u serumu i toksičnost su prijavljene tokom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika može dodatno povećati koncentraciju litijuma i time povećati rizik od toksičnosti litijuma primenjenog uz ACE inhibitore. Upotreba enalapрила sa litijumom se ne preporučuje, ali ako je kombinovana primena neophodna, mora se pažljivo pratiti koncentracija litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Triciklični antidepresivi/Antipsihotici/Anestetici/Narkotici

Istovremena upotreba pojedinih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može rezultirati dodatnim padom krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

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

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore COX-2 mogu umanjiti efekat diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Iz tog razloga, antihipertenzivni efekat antagonista angiotenzin II receptora ili ACE inhibitora može biti umanjen primenom NSAIL uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Istovremena primena NSAIL (uključujući COX-2 inhibitore) i antagonista angiotenzin II receptora ili ACE inhibitora ispoljava aditivni efekat na povećanje kalijuma u serumu, i može rezultovati pogoršanjem renalne funkcije. Ovi efekti su obično reverzibilni. Retko se može javiti akutna renalna insuficijencija, posebno kod pacijenata sa kompromitovanom renalnom funkcijom (kao što su stariji pacijenti ili pacijenti sa smanjenim volumenom tečnosti, uključujući i one na terapiji diureticima). Iz tog razloga, kombinovana terapija se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kompromitovanom renalnom funkcijom. Pacijenti se moraju adekvatno hidrirati i treba razmotriti praćenje renalne funkcije nakon početka istovremene terapije i periodično nakon toga.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi koji uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko prijavljivane kod pacijenata na istovremenoj terapiji zlatom u injekcijama (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorom uključujući enalapril.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivne efekte ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su ukazale da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) mogu dovesti do povećanog efekta sniženja glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće sreće tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

Enalapril se može bezbedno primeniti istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i beta-blokatorima.

Lerkanidipin

Inhibitori CYP3A4

S obzirom na to da se lerkanidipin metaboliše preko enzima CYP3A4, istovremena primena inhibitora i induktora CYP3A4 može delovati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina.

Kontraindikovana je istovremena primena lerkanidipina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin) (videti odeljak 4.3).

Studija kojom je ispitivana interakcija sa snažnim CYP3A4 inhibitorom, ketokonazolom, pokazala je znatno povećanje koncentracije lerkanidipina u plazmi (15 puta veća količina leka u krvi (PIK) i 8 puta veća maksimalna koncentracija u krvi (C_{max}) eutomera S-lerkanidipina).

Ciklosporin

Ciklosporin i lerkanidipin se ne smeju primenjivati zajedno (videti odeljak 4.3).

Pri istovremenoj primeni ovih lekova javlja se povećanje koncentracije u plazmi i lerkanidipina i ciklosporina. Studija na mladim zdravim dobrovoljcima je pokazala da se koncentracijalerkanidipina u plazmi nije menjala pri primeni ciklosporina 3 sata nakon primene lerkanidipina, dok se PIK ciklosporina povećao za 27%. Međutim, istovremena primena lerkanidipin i ciklosporina dovela je do trostrukog povećanja koncentracije lerkanidipina u plazmi i porasta PIK ciklosporina za 21%.

Sok od grejpfruta

Lerkanidipin se ne sme uzimati sa sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.3).

Kao i drugi dihidropiridini, metabolizam lerkanidipina može biti inhibiran ingestijom soka od grejpfruta, rezultujući povećanjem sistemske raspoloživosti lerkanidipina i povećanjem hipotenzivnog efekta.

Alkohol

Alkohol treba izbegavati jer potencira vazodilatatorni efekat antihipertenziva (videti odeljak 4.4).

Supstrati CYP3A4

Posebnu pažnju treba obratiti kada se lerkanidipin istovremeno primenjuje sa drugim supstratima enzima CYP3A4, kao što je terfenadin, astemizol, antiaritmici III klase kao što su amjodaron i hinidin.

Induktori CYP3A4

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni lerkanidipina sa induktorima enzima CYP3A4, kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicin zbog mogućeg smanjenja antihipertenzivnog efekta. Takođe krvni pritisak se mora češće proveravati nego što je to uobičajeno.

Digoksin

Istovremena primena 20 mg lerkanidipina kod pacijenata na hroničnoj terapiji β -metildigoksinom nije pokazala farmakokinetičke interakcije. Kod zdravih dobrovoljaca tretiranih digoksinom, nakon primene 20 mg lerkanidipina, utvrđeno je srednje povećanje maksimalne koncentracije (C_{max}) digoksina za 33%, ali ukupna PIK i renalni klirens nisu pokazali značajne promene. Pacijenti kod kojih se istovremeno primenjuje digoksin moraju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom usled moguće pojave znakova toksičnosti digoksina.

Midazolam

Kod starijih dobrovoljaca je istovremena oralna primena 20 mg midazolama povećala resorpciju lerkanidipina (za oko 40%) i smanjila brzinu resorpcije (vrednost t_{max} je bila odložena sa 1,75 na 3 sata). Nisu zabeležene promene u koncentracijama midazolama.

Metoprolol

Kada je lerkanidipin istovremeno primenjen sa metoprololom, beta-blokatorom koji se uglavnom eliminiše putem jetre, bioraspoloživost metoprolola se nije menjala, dok se bioraspoloživost lerkanidipina smanjila za 50%. Ovaj efekat može biti rezultat smanjenog protoka krvi kroz jetru uzrokovanog beta-blokatorima, te se može pojaviti i pri primeni drugih lekova iz ove grupe. I pored toga, lerkanidipin se može bezbedno primenjivati zajedno sa blokatorima beta-adrenergičkih receptora.

Cimetidin

Istovremena primena 800 mg cimetidina dnevno nije uzrokovala značajne promene u nivou lerkanidipina u plazmi, ali je neophodan oprez pri primeni većih doza, s obzirom na to da se bioraspoloživost i hipotenzivni efekat lerkanidipina mogu povećati.

Fluoksetin

Studija u kojoj je ispitivana interakcija sa fluoksetinom (inhibitorom CYP2D6 i CYP3A4), sprovedena na dobrovoljcima starosti od 65 ± 7 godina (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija), pokazala je da ne postoji klinički značajna promena u farmakokinetici lerkanidipina.

Simvastatin

Nakon primene ponovljene doze od 20 mg lerkanidipin zajedno sa 40 mg simvastatina, ukupna vrednost PIK lerkanidipina se nije značajno promenila, dok je PIK simvastatina porasla za 56%, a njegovog aktivnog metabolita β -hidroksi kiseline za 28%. Malo je verovatno da su ove promene klinički relevantne. Nikakva interakcija se ne očekuje kada se lerkanidipin primenjuje ujutru, a simvastatin uveče, kako je naznačeno za taj lek.

Varfarin

Kod zdravih dobrovoljaca 20 mg lerkanidipina datog natašte nije promenilo farmakokinetiku varfarina.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su samo sprovedene kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za enalapril

Upotreba ACE inhibitora (enalaprila) se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora (enalaprila) je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Na osnovu epidemioloških podataka o teratogenom riziku nakon upotrebe ACE inhibitora u prvom trimestru trudnoće se ne mogu doneti konačni zaključci, mada se ne može isključiti malo povećanje rizika.

Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dokazanu bezbednost za primenu u trudnoći, osim u slučaju kada se terapija sa ACE inhibitorima smatra neophodnom. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah, i ako je primenljivo, započeti sa drugom terapijom.

ACE inhibitori mogu uzrokovati fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalijemija) kada se primenjuju kod trudnica tokom drugog i trećeg trimestra (videti odeljak 5.3). Oligohidramnion kod majke, prvenstveno sa smanjenom fetalnom renalnom funkcijom, je zabeležena i može rezultovati kontrakturama ekstremiteta, kraniofacijalnim deformacijama i hipoplazijom pluća.

Ako dođe do izlaganja ovom leku od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled renalne funkcije i kostiju lobanje.

Odojčad čije majke koriste ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Za lerkanidipin

Ispitivanja lerkanidipina na životinjama nisu pokazala teratogeni efekat, mada su se oni javili sa drugim dihidropiridinima.

Nisu dostupni klinički podaci izloženosti lerkanidipinu kod trudnica, zato se primena ne preporučuje tokom trudnoće ili kod žena koje su u reproduktivnom periodu, ukoliko ne koriste efektivnu kontracepciju.

Za enalapril i lerkanidipin zajedno

Ne postoje ili postoje ograničeni podaci o upotrebi enalapril-maleata/lerkanidipin-hidrohlorida kod trudnica. Studije na životinjama nisu dovoljne u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Lek Lercanil ACE se ne sme koristiti u drugom i trećem trimestru trudnoće.

Upotreba leka Lercanil ACE se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Za enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma nisku koncentraciju u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako izgleda da su ove koncentracije klinički beznačajne, upotreba enalapрила tokom dojenja se ne preporučuje u slučaju prevremeno rođene dece i u prvih nekoliko nedelja nakon porođaja, zbog mogućeg rizika od dejstva na kardiovaskularni sistem i bubrege i zato što nema dovoljno kliničkog iskustva. U slučaju starijeg odojčeta, upotreba enalapрила kod dojlje se može razmotriti ako je ova terapija neophodna za majku, a odojče treba pratiti na pojavu bilo kog neželjenog dejstva.

Za lerkanidipin

Nije poznato da li se lerkanidipin izlučuje u majčino mleko.

Za lerkanidipin i enalapril zajedno

Posledično, lek Lercanil ACE ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji kalcijumskim blokatorima prijavljene su reverzibilne biohemijske promene na glavi spermatozoida koje mogu umanjiti mogućnost oplodjenja. U slučajevima

neuspešne, ponovljene *in vitro* fertilizacije, a kad se drugo objašnjenje ne može naći, treba razmotriti mogućnost da su blokatori kalcijumskih kanala uzročnici.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Lercanil ACE ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, neophodan je oprez, jer se mogu pojaviti vrtoglavica, astenija, umor i retko somnolencija (videti odeljak 4.8)

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost leka Lercanil ACE je ispitivana u pet dvostruko slepih, kontrolisanih kliničkih studija i u dve dugotrajne otvorene produžene faze ispitivanja. Ukupno je 1141 pacijenata primilo lek Lercanil ACE u dozama od 10mg/10mg, 20mg/10mg i 20mg/20mg.

Neželjena dejstva zabeležena u kombinovanoj terapiji su bila slična onima koji su zabeležena tokom primene samo jedne ili druge aktivne supstance. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom terapije lekom Lercanil ACE su bile kašalj (4,03%), vrtoglavica (1,67%) i glavobolja (1,67%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli ispod se nalaze neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama sa lekom Lercanil ACE 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg i 20 mg/20 mg za koje je utvrđena uzročna veza, a navedene su prema MedDRA klasi sistema organa i učestalosti na sledeći način: veoma često ($>1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($<1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	
Povremeno:	Trombocitopenija
Retko:	Smanjenje vrednosti hemoglobina u krvi
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>	
Retko:	Preosetljivost
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>	
Povremeno:	Hiperkalijemija
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	
Povremeno:	Anksioznost
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Često:	Vrtoglavica, glavobolja
Povremeno:	Posturalna vrtoglavica
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>	
Povremeno:	Vertigo
Retko:	Tinitus
<u>Kardiološki poremećaji:</u>	
Povremeno:	Tahikardija, palpitacije
<u>Vaskularni poremećaji:</u>	
Povremeno:	Crvenilo, hipotenzija
Retko:	Cirkulatorni kolaps
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>	
Često:	Kašalj
Retko:	Suvo grlo, orofaringealni bol
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	
Povremeno:	Bol u abdomenu, konstipacija, mučnina
Retko:	Dispepsija, otok usana, poremećaj na nivou jezika,

	dijareja, suva usta, gingivitis
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	
Povremeno:	Povišene vrednosti ALT, povišene vrednosti AST
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	
Povremeno:	Eritem
Retko:	Angioedem, oticanje lica, dermatitis, osip, urtikarija
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>	
Povremeno:	Artralgija
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>	
Povremeno:	Polakiurija
Retko:	Nokturija, poliurija
<u>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</u>	
Retko:	Eretilna disfunkcija
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u>	
Povremeno:	Astenija, umor, osećaj vrućine, periferni otok

Neželjena dejstva koja su se javljala samo kod jednog pacijenta su prijavljena sa učestalošću retko.

Dodatne informacije o pojedinačnim aktivnim supstancama

Neželjene reakcije prijavljene sa jednom od aktivnih supstanci (enalapril ili lercanidipin) mogu biti potencijalna neželjena dejstva i sa lekom Lercanil ACE, iako nisu primećena u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog perioda.

Samo za enalapril

Među neželjenim reakcijama za enalapril prijavljene su:

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Povremeno: anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)

Retko: neutropenija, smanjenje vrednosti hemoglobina i hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, insuficijencija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimunske bolesti

Endokrini poremećaji

Nepoznata učestalost: sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Povremeno: hipoglikemija (videti odeljak 4.4)

Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji

Često: glavobolja, depresija

Povremeno: konfuzija, somnolencija, nesanica, nervoza, parestezija, vertigo

Retko: neuobičajeni snovi, poremećaji spavanja

Poremećaji oka:

Veoma često: zamagljenje vida

Kardiološki i vaskularni poremećaji:

Veoma često: vrtoglavica

Često: hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju), sinkopa, bol u grudima, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija

Povremeno: ortostatska hipotenzija, palpitacije, infarkt miokarda, ili moždani udar*, verovatno kao posledica izražene hipotenzije kod pacijenata pod visokim rizikom (videti odeljak 4.4)

Retko: *Raynaud*-ov fenomen

*Stope incidence su bile uporedive sa onim koje su zabeležene u grupi na placebo i na aktivnoj kontroli u kliničkim studijama.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Veoma često: kašalj

Često: dispneja

Povremeno: rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma

Retko: infiltracija pluća, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma često: mučnina

Često: dijareja, abdominalni bol, promena ukusa

Povremeno: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus

Retko: stomatitis/aftozne ulceracije, glositis

Veoma retko: intestinalni angioedem

Hepatobilijarni poremećaji:

Retko: insuficijencija jetre, hepatitis - bilo hepatocelularni ili holestatski, hepatitis uključujući nekrozu jetre,olestaza (uključujući žuticu)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip, preosetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je prijavljen (videti odeljak 4.4)

Povremeno: dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija

Retko: multiformni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma.

Prijavljena je grupa simptoma koji mogu uključiti neke ili sve od navedenih: groznica, serozitis, vaskulitis, mijalgija/miozitis, artralgiya/artritis, pozitivna antinuklearna antitela, povišena sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Može se javiti osip, fotosenzitivnost ili ostale manifestacije na koži.

Poremećaj bubrega i urinarnog trakta:

Povremeno: poremećaj funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija, proteinurija

Retko: oligurija

Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki:

Povremeno: impotencija

Retko: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma često: astenija

Često: umor

Povremeno: grčevi u mišićima, crvenilo, tinitus, slabost, groznica

Ispitivanja:

Često: hiperkalijemija, povišenje kreatinina u serumu

Povremeno: povećanje koncentracije uree u krvi, hiponatrijemija

Retko: povišene vrednosti enzima jetre, povišen bilirubin u serumu.

Samo za lerkandipin

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kontrolisanim kliničkim studijama bile su: glavobolja, vrtoglavica, periferni edem, tahikardija, palpitacije i crvenilo, gde se svaka neželjena reakcija od pobrojanih javljala kod manje od 1% pacijenata.

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: preosetljivost

Psihijatrijski poremećaji

Retko: somnolencija

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno: glavobolja, vrtoglavica

Kardiološki poremećaji

Povremeno: tahikardija, palpitacije

Retko: angina pectoris

Vaskularni poremećaji

Povremeno: crvenilo

Veoma retko: sinkopa

Gastrointestinalni poremećaji

Retko: mučnina, dispepsija, dijareja, abdominalni bol, povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: osip

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retko: mijalgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: poliurija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: periferni edem

Retko: astenija, umor

Iz spontanih izveštaja u postmarketinškom praćenju leka, sledeće neželjene reakcije su prijavljene veoma retko ($<1/10000$): hipertrofija gingive, reverzibilno povećanje vrednosti hepatičkih transaminaza u serumu, hipotenzija, učestalo mokrenje i bol u grudima.

Neki od dihidropiridina mogu retko dovesti do prekordijalnog bola ili angine pectoris. Veoma retko, pacijenti sa postojećom anginom pectoris mogu doživeti povećanu učestalost, trajanje ili ozbiljnost ovih napada. Izolovani slučajevi infarkta miokarda se mogu javiti. Lerkanidipin ne ispoljava bilo kakav neželjeni efekat na koncentraciju glukoze u krvi ili nivo lipida u serumu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su neki slučajevi namernog predoziranja, koji su zahtevali hospitalizaciju, a pri primeni fiksne kombinacije enalapril/lerkanidipin pri dozama od 100 do 1000 mg pojedinačnih komponentata. Prijavljeni simptomi (smanjen sistolni krvni pritisak, bradikardija, nemir, nesanica i bol u slabini) mogu takođe biti posledica istovremene upotrebe velikih doza drugih lekova (npr. beta-blokatora).

Simptomi predoziranja sa enalaprilom i lerkanidipinom pojedinačno

Najistaknutiji simptom predoziranja, koji je prijavljen sa enalaprilom, je izražena hipotenzija (koja počinje šest sati nakon unosa tableta), praćena blokadom renin-angiotenzin sistema, i stupor.

Simptomi povezani sa predoziranjem sa ACE inhibitorima mogu uključiti cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, bubrežnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj. Nakon primene 300 mg, odnosno 440 mg enalapрила, prijavljene su koncentracije enalaprilata u serumu 100 i 200 puta veće od koncentracije koje se beleže nakon primene terapijskih doza leka.

Kao i kod drugih dihidropiridina, prilikom predoziranja lerkanidipinom može se očekivati izražena periferna vazodilatacija sa značajnom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom.

Terapija slučajeva predoziranja sa enalaprilom i lerkanidipinom pojedinačno

Preporučena terapija kod predoziranja enalaprilom je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u šok položaj. Treba razmotriti terapiju sa infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim kateholaminima, ako je dostupno.

Ako su tablete skoro uzete, treba preduzeti mere eliminacije enalapril-maleata (npr. povraćanje, ispiranje želuca, primena adsorbenasa ili natrijum-sulfata). Enalapril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom. (videti odeljak 4.4). Pejsmejker terapija je indicirana kod bradikardija rezistentnih na terapiju. Vitalne znake, serumske elektrolite, i kreatinin treba kontinuirano pratiti.

Sa lerkandipinom, u slučaju teške hipotenzije, bradikardije i nesvesnog stanja, kardiovaskularna podrška može biti od pomoći u smislu intravenske primene atropina radi uklanjanja bradikardije. Kardiovaskularni status pacijenta koji je predoziran se mora pratiti najmanje 24 sata u slučaju produžene farmakološke aktivnosti lerkandipina. Nema podataka o efikasnosti dijalize. S obzirom na to da je lek visoko lipofilan, veoma je mala verovatnoća da će koncentracije u plazmi biti indikatori trajanja rizične faze. Zato, dijaliza može biti neefektivna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na rennin-angiotenzin sistem; Inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C09BB02

Lercanil ACE je fiksna kombinacija ACE inhibitora (enalapril) i blokatora kalcijumskih kanala (lerkanidipin), dva antihipertenzivna leka sa komplementarnim mehanizmom dejstva kontrole krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom.

Enalapril

Enalapril-maleat je so enalapрила, derivat dve aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptaza koji katalizuje prevođenje angiotenzina I do vazopresorne supstance angiotenzina II. Posle resorpcije, enalapril se hidrolizuje do enalaprilata, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjene koncentracije angiotenzina II u plazmi, što vodi do porasta reninske aktivnosti u plazmi (usled prekida negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona.

Kako je ACE identičan kininazi II, enalapril može takođe da blokira degradaciju bradikinina, potentnog vazopresornog peptida. Međutim, ostaje da se objasni ova uloga u terapijskom dejstvu enalapрила.

Iako se smatra da je mehanizam putem kojeg enalapril snižava krvni pritisak primarno supresija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, enalapril pokazuje antihipertenzivni efekat čak i kod pacijenata sa niskim vrednostima renina.

Primena enalapрила kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do pada krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem stavu bez značajnog porasta srčane frekvence.

Simptomatska posturalna hipotenzija nije česta. Kod nekih pacijenata je potrebno nekoliko nedelja terapije da bi se postiglo optimalno smanjenje krvnog pritiska. Nagli prekid terapije enalaprilom se ne dovodi u vezu sa rapidnim povišenjem krvnog pritiska.

Efektivna inhibicija ACE aktivnosti se obično javlja 2 do 4 sata posle oralne primene pojedinačne doze enalapрила. Antihipertenzivno delovanje obično počinje posle jednog sata, sa maksimalnim sniženjem krvnog pritiska koje se postiže posle 4 do 6 sati. Dužina trajanja efekta je dozno zavisna. Međutim, pri preporučenim dozama, pokazano je da se antihipertenzivni i hemodinamski efekti održavaju tokom najmanje 24 sata.

U hemodinamskim studijama kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, sniženje krvnog pritiska je bilo praćeno smanjenjem perifernog vaskularnog otpora sa porastom minutnog volumena srca i malim ili nikakvim promenama srčane frekvence. Posle primene enalapрила došlo je do porasta protoka krvi kroz

bubrege; glomerularna filtracija se nije menjala. Nije bilo dokaza o retenciji natrijuma ili vode. Međutim, kod pacijenata sa niskom brzinom glomerularne filtracije pre terapije, ova brzina je obično bila povećana. U kratkotrajnim kliničkim studijama kod dijabetičara i nedijabetičara sa bubrežnim oboljenjima, posle primene enalapрила zabeleženo je smanjenje albuminurije i urinarne ekskrecije IgG i ukupnih proteina iz urina.

U dve velike randomizovane, kontrolisane kliničke studije ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili dijabetes melitusom tipa II koji je bio udružen sa krajnjim stadijumom oštećenja organa. VA NEPHRON-D je bila studija koja je sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa II i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nije bilo značajne koristi u odnosu na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je zabeležen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir slične farmakodinamske karakteristike, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitora ili blokatora angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa II i hroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću, ili obe bolesti. Studija je završena rano zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili učestaliji u aliskiren grupi u odnosu na placebo grupu i neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su bili češće prijavljeni u aliskiren grupi u odnosu na placebo.

Lerkanidipin

Lerkanidipin je antagonist kalcijumskih kanala iz dihidropiridinske grupe i inhibira transmembranski ulaz kalcijuma u srčani i glatki mišić. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva se zasniva na direktnom relaksantnom dejstvu na vaskularni glatki mišić smanjujući na taj način ukupan periferni otpor. Uprkos kratkom poluvremenu eliminacije iz plazme, lerkanidipin poseduje produženo antihipertenzivno dejstvo zbog visoke vrednosti membranskog particionog koeficijenta, a usled visoke vaskularne selektivnosti nema negativno inotropno delovanje.

Akutna hipotenzija sa refleksnom tahikardijom se retko sreće kod hipertenzivnih pacijenata s obzirom na to da vazodilatacija do koje dovodi lerkanidipin ima postepeni početak.

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, redukujući krvni pritisak u većem stepenu u odnosu na efekat svake pojedinačne aktivne supstance.

Lercanil ACE 10 mg/10 mg

U dvostruko slepoj, *add-on*, pivotalnoj studiji faze III sprovedenoj kod 342 pacijenta koji nisu pokazali odgovor na terapiju lerkanidipinom od 10 mg (definisan kao dijastolni pritisak 95-114 i sistolni pritisak 140-189 mmHg), sniženje sistolnog pritiska je bilo za 5,4 mmHg veće sa primenom kombinacije enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg u odnosu na pojedinačnu terapiju lerkanidipinom 10 mg nakon 12 nedelja dvostruko slepog tretmana (-7,7 mmHg prema -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Takođe, redukcija dijastolnog pritiska je bila za 2,8 mmHg veća sa primenom kombinacije u odnosu na monoterapiju (-7,1 mmHg prema -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Stope odgovora su bile značajno više kod pacijenata sa kombinovanom terapijom u

odnosu na monoterapiju: 41% prema 24% ($p<0,001$) za sistolni pritisak i 35% prema 24% ($p=0,032$) za dijastolni pritisak. Značajno veći procenat pacijenata na kombinovanoj terapiji je dostigao normalizaciju sistolnog pritiska (39% prema 22%, $p<0,001$) i dijastolnog pritiska (29% prema 19%, $p=0,023$) u poređenju sa pacijentima na monoterapiji. U otvorenoj, dugotrajnoj fazi praćenja ove studije titracija doze kombinacije enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg je bila dozvoljena, ukoliko krvni pritisak ostane $>140/90$ mmHg: do titracije je došlo kod 133/221 pacijenata i dijastolni krvni pritisak se normalizovao nakon titracije kod 1/3 ovih slučajeva.

Lercanil ACE 20 mg/10 mg

U pivotalnoj, dvostruko slepoj, *add-on* kliničkoj studiji faze III sprovedenoj kod 327 pacijenata koji nisu pokazali odgovor na terapiju enalaprilom 20 mg (definisano kao dijastolni pritisak 95-114 i sistolni pritisak 140-189 mmHg), kod pacijenata na terapiji enalaprilom 20 mg/lerkanidipinom 10 mg je postignuto značajno veće smanjenje u vrednosti sistolnog pritiska u poređenju sa onima na monoterapiji (-9,8 prema -6,7 mmHg, $p=0,013$) i u vrednosti dijastolnog pritiska (-9,2 prema -7,5 mmHg, $p=0,015$). Stope odgovora nisu bile značajno više na kombinovanoj terapiji u odnosu na monoterapiju (53% prema 43%, $p=0,076$ za dijastolni pritisak i 41% prema 33%, $p=0,116$ za sistolni pritisak) i nije bio značajno viši procenat pacijenata na kombinovanoj terapiji koji su doživeli normalizaciju dijastolnog pritiska (48% prema 37%, $p=0,055$) i sistolnog pritiska (33% prema 28%, $p=0,325$) u poređenju sa pacijentima na monoterapiji.

Lercanil ACE 20 mg/20 mg

U placebo i aktivno kontrolisanoj randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sa faktorijalnim dizajnom sprovedenoj kod 1039 pacijenata sa umerenom hipertenzijom (definisanom kao dijastolni pritisak 100-109 mmHg, sistolni pritisak <180 mmHg i dijastolni pritisak meren u kućnim uslovima ≥ 85 mmHg), pacijenti na terapiji enalaprilom 20 mg/lerkanidipinom 20 mg su imali značajno veće sniženje dijastolnog pritiska, dijastolnog pritiska u kućnim uslovima i sistolnog pritiska u poređenju sa placebo (P $<0,001$). Klinički značajne razlike u promeni dijastolnog pritiska su zapažene između primene kombinovane terapije 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, n=113) i monoterapije enalaprilom 20 mg (-11,3 mmHg, P=0,004, n=113) ili lerkanidipinom 20 mg (-13,0 mmHg, P=0,092, n=113). Slično tome, klinički značajne razlike u promeni sistolnog pritiska su zapažene između primene kombinovane terapije 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) i monoterapije lerkanidipinom 20 mg (-13,0 mmHg, P=0,002) ili enalaprilom 20 mg (-15,3 mmHg, P=0,055). Klinički značajne razlike su takođe zapažene u vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska merenih u kućnim uslovima. Značajno povećanje stope odgovora za dijastolni pritisak (75%) i sistolni pritisak (71%) je primećeno sa kombinovanom terapijom 20 mg/20 mg u odnosu na placebo (P $<0,001$) i obe monoterapije (P $<0,01$). Normalizacija krvnog pritiska je postignuta kod većeg procenta pacijenata koji su bili na kombinovanoj terapiji 20 mg/20 mg (42%) u odnosu na placebo (22%).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije pri istovremenoj primeni enalapрила i lerkanidipina.

Farmakokinetika enalapрила

Resorpcija

Oralno primenjen, enalapril se brzo resorbuje, dostižući maksimalne koncentracije u serumu u toku prvog sata.

Na osnovu određivanja iz urina, stepen resorpcije enalapрила nakon oralno primenjenog enalapril-maleata je oko 60%. Na resorpciju oralno unetog enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Distribucija

Nakon resorpcije, oralno primenjen enalapril se brzo i ekstenzivno hidrolizuje do enalaprilata, potentnog inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima. Maksimalne koncentracije enalaprilata u serumu se javljaju

oko 4 sata nakon oralne primene enalapril-maleata. Efektivno poluvreme akumulacije enalaprilata nakon primene ponovljenih oralnih doza enalapрила je 11 sati. Kod osoba sa normalnom funkcijom bubrega, koncentracije enalaprilata u ravnotežnom stanju su postignute nakon četiri dana terapije.

Na osnovu opsega koncentracija koje su terapijski značajne, vezivanje enalaprilata za proteine plazme ne prelazi 60%.

Biotransformacija

Nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила, osim konverzije u enalaprilat.

Eliminacija

Izlučivanje enalaprilata je primarno putem bubrega. Glavna komponenta u urinu je enalaprilat koji čini oko 40% doze, i nepromenjeni enalapril (oko 20%).

Poremećaj funkcije bubrega

Izloženost enalaprilu i enalaprilatu je povećana kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 mL/min), vrednost PIK u ravnotežnom stanju enalaprilata u krvi je približno dva puta veća nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom nakon primene 5 mg jednom dnevno. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min), vrednost PIK-a je povećana približno osam puta. Efektivno poluvreme eliminacije enalaprilata nakon primene ponovljenih doza enalapril-maleata je produženo kod ovog stepena insuficijencije bubrega i postizanje ravnotežnog stanja je produženo (videti odeljak 4.2).

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

Dojenje

Nakon primene pojedinačne oralne doze od 20 mg kod pet porodilja, prosečna maksimalna koncentracija enalapрила u mleku je bila 1,7 mikrograma/L (opseg od 0,54 do 5,9 mikrograma/L) 4 do 6 sati nakon primene doze. U proseku maksimalna koncentracija enalaprilata je bila 1,7 mikrograma/L (raspon od 1,2 do 2,3 mikrograma/L); maksimalne koncentracije su se dostizale u različitim periodima tokom 24 sata. Koristeći podatke o maksimalnim koncentracijama u mleku, procenjuje se da bi maksimalni unos kod odojčeta koje se isključivo doji bio oko 0,16% primenjene doze kod majke i prilagođene njenoj telesnoj masi. Žene koje su primenjivale oralno enalapril 10 mg dnevno tokom 11 meseci, imale su maksimalne koncentracije enalapрила u mleku 2 mikrograma/L 4 sata nakon primene doze i maksimalne koncentracije enalaprilata od 0,75 mikrograma/L, 9 sati nakon primene doze. Ukupne količine enalapрила i enalaprilata merene u mleku tokom 24 sata su bile 1,44 mikrograma/L i 0,63 mikrograma/L. Koncentracije enalaprilata su bile ispod detektabilnih ($< 0,2$ mikrograma/L) 4 sata nakon primene pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke, i 10 mg kod dve majke; koncentracije enalapрила nisu bile određivane.

Farmakokinetika lerkandipina

Resorpcija

Lerkandipin se kompletno resorbuje nakon oralne primene, a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 1,5 odnosno 3 sata nakon primene.

Dva enantiomera lerkandipina pokazuju sličan profil koncentracija u plazmi: vreme postizanja maksimalne koncentracije je isto, maksimalna koncentracija u plazmi i vrednost površine ispod krive (PIK) su prosečno za 1,2 puta veće kod (S)-enantiomera, a poluvreme eliminacije ova dva enantiomera je u suštini isto. *In vivo* interkonverzija enantiomera nije zabeležena.

Usled visokog stepena metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost oralno primenjenog lerkandipina koji nije primenjen natašte iznosi oko 10%, a redukovana je na 1/3 kada se primenjuje kod zdravih dobrovoljaca natašte.

Raspoloživost lerkandipina nakon oralne primene se povećava 4 puta kada se primeni u roku od 2 sata nakon obroka sa visokim sadržajem masti. Prema tome, lek treba uzimati pre obroka.

Distribucija

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

Stepen vezivanja lerkandipina za proteine plazme dostiže 98%. S obzirom na to da je koncentracija proteina plazme redukovana kod pacijenata sa teškom renalnom ili hepatičkom disfunkcijom, slobodna frakcija ovog leka može biti povećana.

Biotransformacija

Lerkandipin se u velikoj meri metaboliše posredstvom CYP3A4; nepromenjeni lek nije pronađen u urinu ili fecesu. Pretežno se konvertuje u neaktivne metabolite i oko 50% unete doze se izlučuje urinom.

In vitro eksperimenti na mikrozomima ljudske jetre su pokazali da lerkandipin ispoljava izvestan stepen inhibicije dva enzima CYP3A4 i CYP2D6 pri koncentracijama 160, odnosno 40 puta višim od onih koje su dostignute pri maksimalnoj koncentraciji u plazmi nakon doze od 20 mg.

Pored toga, studije interakcije kod ljudi su pokazale da lerkandipin nije modifikovao koncentraciju midazolama, tipičnog supstrata enzima CYP3A4, u plazmi, niti metoprolola, tipičnog supstrata za CYP2D6. Stoga se ne očekuje da lerkandipin pri terapijskim dozama inhibira biotransformaciju lekova koji se metabolišu putem enzima CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacija

Do eliminacije prvenstveno dolazi putem biotransformacije.

Srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije iznosi od 8 do 10 sati, a terapijska aktivnost traje 24 sata usled visokog stepena vezivanja leka za membranske lipide. Nije zabeležena pojava akumulacije nakon ponovljene primene.

Linearnost/nelinearnost

Oralna primena lerkandipina pokazuje da koncentracija lerkandipina u plazmi nije direktno proporcionalna primenjenoj dozi (nelinearna kinetika). Nakon primene 10, 20 i 40 mg, maksimalne koncentracije u plazmi su bile u odnosu 1:3:8, a površina ispod krive (PIK) koncentracije leka je u funkciji vremena u sledećem 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 i pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom bubrega ili blagim do umerenim hepatičkim oštećenjem, farmakokinetika lerkandipina pokazuje sličnost sa farmakokinetikom lerkandipina u opštoj populaciji pacijenata. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili pacijenata na dijalizi zabeležene su veće koncentracije leka (za oko 70%). Kod pacijenata sa umerenim do teškim hepatičkim oštećenjem, sistemska bioraspoloživost lerkandipina verovatno je povećana, s obzirom na to da se lek normalno u velikoj meri metaboliše u jetri.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Enalapril/ lerkandipin fiksna kombinacija

Potencijalna toksičnost fiksne kombinacije enalapрила i lerkandipina je ispitivana na pacovima nakon oralne primene tokom tri meseca i u dva testa genotoksičnosti. Fiksna kombinacija nije menjala toksikološki profil pojedinačnih komponenti.

Sledeći podaci postoje za obe pojedinačne komponente, enalapril i lerkandipin.

Enalapril

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala 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 primale lek pre oplodjenja i tokom gestacije, zabeležena je povećana incidenca smrti kod mladunaca tokom perioda dojenja. Pokazano je da supstanca prolazi placentu i da se izlučuje u mleko. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, kao klasa, izazivaju neželjene efekte tokom kasnog razvoja ploda, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih poremećaja, sa posebnim uticajem na kosti lobanje. Fetotoksičnost, zaostajanje u toku intrauterinog rasta i otvoren *ductus arteriosus*, su takođe bile prijavljivane. Ove razvojne anomalije su delimično posledica direktnog dejstva ACE inhibitora na renin angiotenzin sistem kod ploda, a delimično posledica ishemije nastale zbog hipotenzije majke i smanjenja protoka krvi kroz placentu i smanjenog dopremanja kiseonika i hranljivih materija.

Lerkanidipin

Pretklinički podaci zasnovani na studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne otkrivaju poseban rizik za ljude. Relevantni efekti koji su zabeleženi tokom dugoročnih studija na pacovima i psima su se odnosili, direktno ili indirektno, na poznate efekte velikih doza kalcijumskih blokatora, pretežno ispoljavajući prekomernu farmakodinamsku aktivnost. Lerkanidipin nema efekta na fertilitet ili opštu reproduktivnu sposobnost kod pacova, ali je lerkanidipin pri visokim dozama indukovao pre- i post- implantacione gubitke i usporavao fetalni razvoj. Nije bilo dokaza o bilo kakvom teratogenom efektu kod pacova i kunića, ali je nađeno da ostali dihidropiridini ispoljavaju teratogeni efekat kod životinja. Lerkanidipin, kada je primenjivan u velikoj dozi (12 mg/kg/dnevno) tokom porođaja, dovodio je do distocije. Nije ispitivana raspodela lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod gravidnih životinja, niti njihova ekskrecija u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-skrobglikolat;
Povidon;
Natrijum-hidrogenkarbonat;
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;
Titan-dioksid (E 171);
Talk;
Makrogol 6000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je poliamid/aluminijum/PVC/Al blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BERLIN-CHEMIE AG BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Milutina Milankovića 19a/II sprat, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00565-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.08.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2017.