

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lercanil ACE 20 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg enalaprilmaleata (što odgovara 15,29 mg enalapрила) i 10 mg lerkaniđipinklorida (što odgovara 9,44 mg lerkaniđipina).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka tableta sadrži 92,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Žuta, bikonveksna, okrugla tableta promjera 8,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijećenje esencijalne hipertenzije kod odraslih bolesnika kod kojih krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo enalaprilom 20 mg.

Fiksnu kombinaciju Lercanila ACE 20 mg/10 mg ne bi trebalo koristiti za početno lijećenje hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

Bolesnici čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo enalaprilom 20 mg mogu ili biti titrirani do više doze monoterapije enalaprilom ili im se lijećenje može izmijeniti na Lercanil ACE 20 mg/10 mg.

Može se preporučiti individualno titriranje doze s pojedinim komponentama lijeka. Kad je to klinički opravdano, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta dnevno, najmanje 15 minuta prije obroka.

Starije osobe

Doziranje ovisi o bolesnikovoj funkciji bubrega (vidjeti "Oštećenje funkcije bubrega").

Oštećenje funkcije bubrega

Lercanil ACE je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) ili kod bolesnika podvrgnutih hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Potreban je poseban oprez kod započinjanja lijećenja bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Lercanil ACE je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je poseban oprez kod započinjanja liječenja bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Lercanila ACE u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka:

- Lijek treba, po mogućnosti, uzeti ujutro najmanje 15 minuta prije doručka
- Ovaj se lijek ne smije uzimati s grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na bilo koji ACE inhibitor ili dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorom u povijesti bolesti.
- Hereditarni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- Opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke.
- Neliječeno kongestivno zatajenje srca.
- Nestabilna angina pektoris ili nedavni infarkt miokarda (unutar mjesec dana).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi.
- Istodobna primjena sa:
 - o snažnim CYP3A4 inhibitorima (vidjeti dio 4.5.)
 - o ciklosporinom (vidjeti dio 4.5.)
 - o grejpom i sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5.)
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).
- Istodobna primjena Lercanila ACE s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija rijetko se viđa kod hipertenzivnih bolesnika bez komplikacija. Kod hipertenzivnih bolesnika koji primaju enalapril, pojava simptomatske hipotenzije vjerojatnija je ako je kod bolesnika prisutan gubitak volumena tekućine, npr. zbog diuretskog liječenja, ograničenja soli u ishrani, dijalize, proljeva ili povraćanja (vidjeti dio 4.5.). Simptomatska hipotenzija zabilježena je kod bolesnika sa zatajenjem srca, sa ili bez povezanog oštećenja funkcije bubrega. Najveća je vjerojatnost pojave hipotenzije kod takvih bolesnika s težim stupnjevima zatajenja srca, što se odražava u korištenju visokih doza diuretika petlje, hiponatremiji ili funkcionalnom oštećenju bubrega. Kod tih bolesnika liječenje treba započeti pod liječničkim nadzorom i bolesnike treba pažljivo pratiti svaki put prilikom prilagodbe doze enalapрила i/ili diuretika. Sličan se pristup može primijeniti kod bolesnika s ishemijskom srčanom ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih preveliki pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog incidenta.

Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, bolesnik treba primiti intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za daljnju primjenu lijeka, koji se obično može dati bez poteškoća nakon što se krvni tlak povisio poslije povećanja volumena.

Kod nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, kod primjene enalapрила može doći do dodatnog snižavanja krvnog tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekidanje liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze i/ili prestanak primjene diuretika i/ili enalapрила.

Stenoza aortne ili mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i svi vazodilatatori, ACE inhibitori se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom valvularnog i izlaznog trakta lijevog ventrikula i izbjegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

Sindrom bolesnog sinusnog čvora

Lerkanidipin je potrebno s oprezom primjenjivati u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nije ugrađen električni stimulator- pacemaker).

Disfunkcija lijeve klijetke

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

Ishemijska bolest srca

Za neke dihidropiridine kratkog djelovanja navodi se da bi mogli biti povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Iako je lerkanidipin dugog djelovanja, u takvih je bolesnika potreban oprez. Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. U bolesnika s postojećom anginom pektoris vrlo rijetko se može pojaviti povećana učestalost, trajanje i intenzitet anginoznih napada. U izoliranim slučajevima uočen je infarkt miokarda (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje funkcije bubrega

Poseban je oprez potreban prilikom započinjanja liječenja enalaprilom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Rutinsko praćenje serumskog kalija i kreatinina dio su uobičajene medicinske prakse za takve bolesnike.

Prijavljeno je zatajenje bubrega povezano s primjenom enalapрила pretežno u bolesnika s teškim zatajenjem srca i podležećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije. Ako se odmah prepozna i odgovarajuće liječi, zatajenje bubrega povezano s liječenjem enalaprilom obično je reverzibilno.

U nekih hipertenzivnih bolesnika bez očite postojeće bubrežne bolesti, došlo je do povećanja vrijednosti uree i kreatinina u krvi kada se enalapril primjenjivao istodobno s diuretikom. Možda će biti potrebno smanjiti dozu enalapрила i/ili prekinuti primjenu diuretika. U takvim slučajevima treba uzeti u obzir mogućnost postojanja podležeće stenozе bubrežne arterije (vidjeti dio 4.4. Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Povećan je rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorom. Može doći do gubitka bubrežne funkcije uz tek blage promjene serumskog kreatinina. Kod tih bolesnika liječenje treba započeti pod pažljivim liječničkim nadzorom, niskim dozama i uz pažljivu titraciju te praćenje bubrežne funkcije.

Presadivanje bubrega

Ne postoje iskustva s primjenom lerkanidipina ili enalapрила kod bolesnika koji su nedavno primili presadak bubrega. Stoga se liječenje Lercanilom ACE ne preporučuje.

Zatajenje jetre

Antihipertenzivni učinak lerkanidipina može biti potenciran kod bolesnika sa disfunkcijom jetre.

Rijetko, ACE inhibitori su povezani sa sindromom koji započinje kao kolestatska žutica ili hepatitis i progredira do fulminantne nekroze jetre, ponekad sa smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Bolesnici liječeni ACE inhibitorima kod kojih se razvije žutica ili značajno povise vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati ACE inhibitor i potreban im je odgovarajući medicinski nadzor.

Peritonealna dijaliza

Lerkanidipin je povezan s nastankom zamućene peritonealne tekućine u bolesnika na peritonealnoj dijalizi. Do zamućenosti dolazi zbog povećane koncentracije triglicerida u peritonealnoj tekućini. Iako je mehanizam nepoznat, zamućenost obično prolazi ubrzo nakon prestanka primjene lerkanidipina. Važno je prepoznati tu povezanost jer se zamućena peritonealna tekućina može pogrešno protumačiti kao infektivni peritonitis s posljedičnom nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom primjenom antibiotika.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljene su kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih otežavajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Enalapril treba koristiti uz izuzetan oprez kod bolesnika s kolagenom vaskularnom bolešću, bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, kod liječenja alopurinolom, prokainamidom ili ako je prisutno više tih otežavajućih čimbenika, posebice kod već postojećeg oštećenja bubrežne funkcije. Kod nekih od ovih bolesnika došlo je do teških infekcija, koje u nekolicini slučajeva nisu odgovarale na antibiotsko liječenje. Ako se enalapril koristi kod takvih bolesnika, preporučuje se periodičko praćenje broja leukocita i bolesnike treba uputiti da prijave sve znakove infekcije.

Preosjetljivost/angioedem

Prijavljen je angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glasnica i/ili larinksa kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril. On se može pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. U takvim slučajevima primjena enalapрила mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće praćenje bolesnika kako bi se osiguralo da su simptomi u potpunosti nestali prije otpusta iz bolnice. Čak i u slučajevima kad je otok ograničen samo na jezik i nema respiratornog distresa, može biti potrebno dulje nadzirati bolesnika jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Vrlo rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi kao posljedica angioedema povezanog s edemom larinksa ili edemom jezika. Kod bolesnika kojima su zahvaćeni jezik, glasnice ili larinks vjerojatno će doći do opstrukcije dišnih putova, osobito ako u anamnezi imaju kirurški zahvat na dišnim putovima. Kada je vjerojatno da će zbog zahvaćenosti jezika, glasnica ili larinksa doći do respiratorne opstrukcije, bez odlaganja se mora započeti s odgovarajućim liječenjem koje može uključivati supkutanu primjenu adrenalina koncentracije 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjerama osiguravanja prohodnosti dišnih putova.

U bolesnika crne rase prijavljena je veća incidencija angioedema kod primjene ACE inhibitora u usporedbi s bolesnicima drugih rasa.

Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije bio povezan s primjenom ACE inhibitora mogu imati povećan rizik od angioedema tijekom primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotriplom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije otrovima opnokrilaca

Po život opasne anafilaktoidne reakcije javile su se rijetko u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije otrovom opnokrilaca. Te su reakcije izbjegavane privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL-afereze

Po život opasne anafilaktoidne reakcije javile su se rijetko u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) dekstran sulfatom. Te se reakcije mogu izbjeći privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake afereze.

Hipoglikemija

Bolesnicima sa šećernom bolešću koji se liječe oralnim antidijabeticima ili inzulinom i započinju s primjenom ACE inhibitora treba napomenuti da pažljivo prate je li došlo do pojave hipoglikemije, osobito tijekom prvog mjeseca kombiniranog liječenja (vidjeti dio 4.5.).

Kašalj

Zabilježen je kašalj kod primjene ACE inhibitora. Kašalj je karakteristično neproduktivan, uporan i povlači se nakon prekida liječenja. Kod diferencijalne dijagnoze kašlja potrebno je uzeti u obzir i kašalj izazvan ACE inhibitorom.

Operativni zahvati/anestezija

Kod bolesnika koji se podvrgavaju većim operativnim zahvatima ili anesteziji sredstvima koja izazivaju hipotenziju, enalapril inhibira stvaranje angiotenzina II koje je posljedica kompenzacijskog lučenja renina. Ako nastupi hipotenzija za koju se ocijeni da je posljedica tog mehanizma, ona se može korigirati povećanjem volumena.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Litij

Kombinacija litija i enalapрила u načelu se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Induktori CYP3A4

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

Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, čini se da je enalapril manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa, možda zbog toga što su razine renina u plazmi često niže u hipertenzivnoj populaciji crne rase.

Trudnoća

Lercanil ACE ne preporučuje se tijekom trudnoće.

Liječenje ACE inhibitorima, kao što je enalapril, ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodno potrebnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivnim lijekovima s utvrđenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći. Nakon što se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i, ako je to primjenjivo, započeti s primjenom alternativnog lijeka (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Primjena lercanidipina također se ne preporučuje tijekom trudnoće ili kod žena koje bi mogle zatrudnjati (vidjeti dio 4.6.).

Dojenje

Primjena Lercanila ACE ne preporučuje se tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ove kombinacije u djece nisu dokazane.

Alkohol

Potrebno je izbjegavati alkohol jer može pojačati učinak vazodilatacijskih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivni učinak Lercanila ACE mogu potencirati drugi lijekovi za snižavanje krvnog tlaka kao što su diuretici, beta-blokatori, alfa-blokatori i drugi lijekovi.

Pored toga, uočene su sljedeće interakcije s jednim ili drugim sastojkom kombiniranog lijeka.

Enalaprilmaleat

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3. , 4.4. i 5.1.).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih enalaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se enalapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija enalaprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Diuretici (tiazidi ili diuretici petlje)

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do gubitka volumena i rizika od hipotenzije kod započinjanja liječenja enalaprilom (vidjeti dio 4.4.). Hipotenzivno djelovanje može se smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli ili započinjanjem liječenja niskom dozom enalaprila.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istodobna primjena tih lijekova može povećati hipotenzivni učinak enalaprila. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni tlak.

Litij

Tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može dodatno povisiti koncentracije litija i time povećati rizik od toksičnosti litija kod primjene s ACE inhibitorima. Primjena enalaprila s litijem se ne preporučuje, ali ako je ta kombinacija neophodna, mora se provoditi pažljivo praćenje koncentracija litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци/narkotici

Istodobna primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)

Kronična primjena NSAIL-a može umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Istodobna primjena NSAIL-a (uključujući COX-2 inhibitore) s ACE inhibitorima pokazuje aditivan učinak na porast razine kalija u serumu i može dovesti do slabljenja bubrežne funkcije. Ti su učinci obično reverzibilni. Rijetko može doći do akutnog zatajenja bubrega, posebno kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom (kao što su starije osobe ili bolesnici s gubitkom volumena, uključujući one koji se liječe diureticima). Potrebno je održavati adekvatnu hidraciju bolesnika i razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja istodobne terapije te periodički nakon toga.

Zlato

Rijetko su prijavljene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju navalu crvenila lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) u bolesnika na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) koji se istodobno liječe ACE inhibitorima, uključujući enalapril.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološka ispitivanja upućuju na to da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulina, oralnih hipoglikemika) može pojačati učinak sniženja razine glukoze u krvi, uz rizik od hipoglikemije. Čini se da je ova pojava vjerojatnija u prvim tjednima kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni učinak ACE inhibitora.

Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

Enalapril se može sigurno primjenjivati istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i beta blokatorima.

Lerkanidipin

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Inhibitori CYP3A4

Poznato je da enzim CYP3A4 metabolizira lerkanidipin te stoga istodobna primjena inhibitora CYP3A4 može utjecati na metabolizam i izlučivanje lerkanidipina. Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, pokazali su znatno povišenje razine lerkanidipina u plazmi (15 puta viši AUC i osmerostruko povećanje C_{max} za enantiomer S-lerkanidipin).

Potrebno je izbjegavati istodobno propisivanje lerkanidipina s inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin

Nakon istodobne primjene lerkanidipina i ciklosporina uočene su povećane koncentracije oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima pokazalo je da je koncentracija lerkanidipina u plazmi ostala nepromijenjena kad je ciklosporin primijenjen 3 sata nakon uzimanja lerkanidipina, dok je AUC ciklosporina povećan za 27%. Međutim, istodobna primjena lerkanidipina i ciklosporina uzrokovala je trostruko povećanje razine lerkanidipina u plazmi i za 21 % veći AUC ciklosporina.

Ciklosporin i lerkanidipin ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3.).

Grejp ili sok od grejpa

Kao i drugi dihidropiridini, lerkanidipin je osjetljiv na grejp ili sok od grejpa koji inhibiraju njegov metabolizam, zbog čega dolazi do porasta sistemske bioraspodivnosti, kao i do povećanog hipotenzivnog učinka. Lerkanidipin se ne smije uzimati sa grejpom i sokom od grejpa (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Induktori CYP3A4

Potrebno je oprez pri istodobnoj primjeni lerkanidipina i induktora CYP3A4 kao što su antikonvulzivni lijekovi (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) i rifampicin, jer antihipertenzivni učinak može biti smanjen te je potrebno kontrolirati krvni tlak češće nego uobičajeno (vidjeti dio 4.4) .

Alkohol

Potrebno je izbjegavati uzimanje alkohola jer može pojačati učinak vazodilatacijskih antihipertenzivnih lijekova.

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Supstrati CYP3A4

Potrebno je oprez pri istodobnom propisivanju lerkanidipina i drugih supstrata CYP3A4 poput terfenadina, astemizola, antiaritmika klase III kao što su amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

Pri istodobnoj primjeni u dozi od 20 mg s peroralnim midazolamom u starijih dobrovoljaca, apsorpcija lerkandipina je bila povećana (za približno 40%) i brzina apsorpcije bila je smanjena (t_{max} je odgođen sa 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama je ostala nepromijenjena.

Metoprolol

Kad se lerkandipin primjenjivao istodobno s metoprololom, β -blokatorom koji se izlučuje uglavnom putem jetre, biorasploživost metoprolola ostala je nepromijenjena, dok je biorasploživost lerkandipina smanjena za 50%. Taj učinak može biti posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru zbog djelovanja β -blokatora, a isti je učinak moguć i kod primjene drugih lijekova iz ove skupine. Prema tome, lerkandipin se može bez opasnosti primjenjivati istodobno s blokatorima β -adrenergičkih receptora, ali može biti potrebno prilagoditi dozu.

Digoksin

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

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Fluoksetin

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

Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina u dnevnoj dozi od 800 mg i lerkandipina ne dovodi do značajnih promjena razina lerkandipina u plazmi, ali potreban je oprez kod viših doza budući da biorasploživost lerkandipina, i njegov hipotenzivni učinak mogu biti povećani.

Simvastatin

Nakon opetovane primjene 20 mg lerkandipina s 40 mg simvastatina, AUC lerkandipina nije se značajno promijenio, dok se AUC simvastatina povećao za 56%, a AUC njegovog glavnog aktivnog metabolita β -hidroksikiseline za 28%. Malo je vjerojatno da su te promjene klinički značajne. Ne očekuje se pojava interakcije kad se lerkandipin uzima ujutro, a simvastatin navečer, prema preporukama za navedene lijekove.

Varfarin

Istodobna primjena 20 mg lerkandipina natašte kod zdravih dobrovoljaca nije izmijenila farmakokinetiku varfarina.

Diuretici i ACE inhibitori

Primjena lerkandipina s diureticima i ACE inhibitorima pokazala se sigurnom.

Drugi lijekovi koji utječu na krvni tlak

Kao i za sve antihipertenzivne lijekove, povećan hipotenzivni učinak može biti primijećen kada je lerkandipin primjenjivan s drugim lijekovima koji utječu na krvni tlak, kao što su alfa-blokatori za liječenje urinarnih simptoma, triciklički antidepresivi, neuroleptici. Nasuprot tome, smanjenje hipotenzivnog učinka može biti primijećeno kod istodobne primjene s kortikosteroidima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za enalapril

Ne preporučuje se koristiti ACE inhibitore (enalapril) tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora (enalaprila) kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Na osnovi epidemioloških dokaza u pogledu rizika od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne mogu se donositi konačni zaključci; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodno potrebnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje alternativnim antihipertenzivnim lijekovima s utvrđenim sigurnosnim profilom u trudnoći. Nakon što se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je primjenjivo, započeti s primjenom alternativnog lijeka.

Poznato je da izloženost liječenju ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnij, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (vidjeti dio 5.3.). Zabilježena je pojava oligohidramniona u trudnica, za koji se pretpostavlja da odražava smanjenu bubrežnu funkciju ploda, a može dovesti do kontraktura udova, kraniofacijalnih deformacija te razvoja hipoplastičnih pluća.

Ako je došlo do izlaganja ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera funkcije bubrega i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo promatrati radi otkrivanja hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Za lerkamidipin

Nema podataka o primjeni lerkamidipina u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak, ali je uočen kod drugih spojeva dihidropiridina. Ne preporučuje se koristiti lerkamidipin tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4.).

Za enalapril i lerkamidipin u kombinaciji

Nema podataka ili su podaci o primjeni enalaprilmaleata/lerkanidipinklorida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3.).

Lercanil ACE se ne smije primjenjivati u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se njegova primjena tijekom prvog tromjesečja trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Za enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na vrlo niske koncentracije u mlijeku (vidjeti dio 5.2.). Iako se te koncentracije čine klinički irelevantnima, primjena enalaprila tijekom dojenja ne preporučuje se kod novorođenčadi rođene prije termina i tijekom prvih nekoliko tjedana nakon poroda zbog hipotetskog rizika od kardiovaskularnih učinaka i učinaka na bubrege i zbog nepostojanja dovoljno kliničkih iskustava. U slučaju starije dojenčadi, može se razmotriti primjena enalaprila kod majke koja doji ako je taj lijek neophodan za majku i ako se dijete prati radi uočavanja bilo kakvih nuspojava.

Za lerkamidipin

Nije poznato izlučuju li se lerkamidipin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Lerkamidipin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Za enalapril i lerkamidipin u kombinaciji

Posljedično, Lercanil ACE se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o lerkamidipinu. Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija koje mogu poremetiti oplodnju zabilježene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. U slučajevima kada je ponovljena *in-vitro* oplodnja neuspješna i kad se ne može naći drugo objašnjenje, treba uzeti u obzir blokatore kalcijevih kanala kao mogući uzrok.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lercanil ACE malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Oprez je ipak potreban jer se mogu pojaviti omaglica, astenija, umor, a u rijetkim slučajevima i somnolencija (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Lercanila ACE procijenjena je u pet dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja i u dva dugotrajna otvorena produžetka ispitivanja. Ukupno je 1141 bolesnika primilo Lercanil ACE u dozama od 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg i 20 mg/20 mg.

Nuspojave koje su zabilježene s kombiniranim lijekom bile su slične onima koje su već bile zabilježene s jednom ili drugom komponentom lijeka danom pojedinačno.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja Lercanilom ACE bile su: kašalj (4,03%), omaglica (1,67%) i glavobolja (1,67%).

Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazane su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima s Lercanilom ACE 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg i 20 mg/20 mg za koje postoji razumna mogućnost uzročne povezanosti, razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Trombocitopenija
Rijetko:	Sniženi hemoglobin
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Omaglica, glavobolja
Manje često:	Posturalna omaglica
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	Vrtoglavica
Rijetko:	Tinitus
Srčani poremećaji	
Manje često:	Tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Manje često:	Navale crvenila, hipotenzija
Rijetko:	Cirkulatorni kolaps
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	Kašalj
Rijetko:	Suho grlo, orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	

Manje često:	Abdominalna bol, konstipacija, mučnina
Rijetko:	Dispepsija, edem usnica, poremećaj jezika, proljev, suha usta, gingivitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	Povišeni ALT, povišeni AST
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Eritem
Rijetko:	Angioedem, oticanje lica, dermatitis, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često:	Artralgiya
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Polakisuria
Rijetko:	Nokturija, poliurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Rijetko:	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	Astenija, umor, osjećaj vrućine, periferni edem

Nuspojave koje su se pojavile samo u jednog bolesnika navedene su kod učestalosti "rijetko"

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave prijavljene s pojedinačnom komponentom (enalapril ili lerkanidipin) mogu biti i potencijalne nuspojave s Lercanil ACE, iako nisu bile zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Samo za enalapril

Među nuspojavama zabilježenim kod enalapрила su:

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Manje često: anemija (uključujući aplastične i hemolitičke oblike)

Rijetko: neutropenija, snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti

Endokrini poremećaji:

Nepoznato: sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Manje često: hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)

Psijatrijski poremećaji:

Često: depresija

Manje često: konfuzija, nervoza, nesаница

Rijetko: neuobičajeni snovi, poremećaji spavanja

Poremećaji živčanog sustava:

Vrlo često: omaglica

Često: glavobolja, sinkopa, promjena osjeta okusa

Manje često: somnolencija, parestezija, vrtoglavica

Poremećaji oka:

Vrlo često: zamagljen vid

Poremećaji uha i labirinta:

Manje često: tinitus

Srčani poremećaji:

Često: bol u prsištu, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija

Manje često: palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident*, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)

* Učestalost je bila usporediva s onom u skupinama koje su u kliničkim ispitivanjima primale placebo i aktivan usporedni lijek.

Krvožilni poremećaji:

Često: hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju)

Manje često: navale crvenila, ortostatska hipotenzija

Rijetko: Raynaudov fenomen

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:

Vrlo često: kašalj

Često: dispneja

Manje često: rinoreja, grlobolja i promuklost, bronhospazam/astma

Rijetko: plućni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: mučnina

Često: proljev, bolovi u abdomenu

Manje često: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suha usta, peptički ulkus

Rijetko: stomatitis/ aftozne ulceracije, glositis

Vrlo rijetko: intestinalni angioedem

Poremećaji jetre i žuči:

Rijetko: zatajenje jetre, hepatitis – bilo hepatocelularni ili kolestatski, hepatitis uključujući nekrozu jetre, kolestaza (uključujući žuticu)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: osip, preosjetljivost/ angioedem: prijavljen je angioedem lica, udova, usana, jezika, glasnica i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.)

Manje često: dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija

Rijetko: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma

Prijavljen je kompleks simptoma koji može uključivati neke ili sve sljedeće simptome: vrućicu, serozitis, vaskulitis, mijalgiju/miozitis, artralgiyu/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećanu brzinu sedimentacije eritrocita (ESR), eozinofiliju i leukocitozu. Može se pojaviti osip, fotoosjetljivost ili druge dermatološke manifestacije.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Manje često: grčevi u mišićima

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Manje često: oštećenje funkcije bubrega, zatajenje bubrega, proteinurija

Rijetko: oligurija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Manje često: impotencija

Rijetko: ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo često: astenija
Često: umor
Manje često: malaksalost, vrućica

Pretrage:

Često: hiperkalemija, povišene vrijednosti kreatinina u serumu
Manje često: povišene vrijednosti ureje u krvi, hiponatremija
Rijetko: povišenje vrijednosti jetrenih enzima, povišenje vrijednosti bilirubina u serumu.

Samo za lerkandipin

Najčešće prijavljene nuspojave iz kliničkih ispitivanja i tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet bile su periferni edem, glavobolja, navale crvenila, tahikardija i palpitacije.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: preosjetljivost

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja
Manje često: omaglica
Rijetko: somnolencija, sinkopa

Srčani poremećaji

Često: tahikardija, palpitacije
Rijetko: angina pektoris

Krvožilni poremećaji

Često: navale crvenila
Manje često: hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina, dispepsija, bolovi u gornjem abdomenu
Rijetko: povraćanje, proljev
Nepoznato: hipertrofija gingive¹, zamućena peritonealna tekućina¹

Poremećaji jetre i žuči:

Nepoznato: povećane transaminaze u serumu¹

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, pruritus
Rijetko: urtikarija
Nepoznato: angioedem¹

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mijalgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: poliurija
Rijetko: polakisurija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: periferni edemi
Manje često: astenija, umor
Rijetko: bol u prsištu

¹nuspojave prikupljene spontanim prijavljivanjem nakon stavljanja lijeka u promet

Neki dihidropiridini rijetko mogu uzrokovati prekordijalnu bol ili anginu pectoris. Kod bolesnika s već postojećom anginom pectoris vrlo rijetko može se pojaviti povećana učestalost, trajanje ili jačina takvih napadaja. Mogu se pojaviti izolirani slučajevi infarkta miokarda. Čini se da lerkandipin nema štetne učinke na razinu šećera u krvi i lipida u serumu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su neki slučajevi namjernog predoziranja koji su zahtijevali hospitalizaciju, primjenom enalapрила/lerkandipina u dozama od 100 mg sve do 1000 mg. Prijavljeni simptomi (sniženi sistolički krvni tlak, bradikardija, nemir, somnolencija i bol u slabinskom dijelu kralježnice) mogu također biti zbog istodobne primjene visokih doza drugih lijekova (npr. beta blokatora).

Simptomi predoziranja samo enalaprilom i samo lerkandipinom:

Najistaknutije karakteristike predoziranja koje su do sada prijavljene s enalaprilom su izražena hipotenzija (koja započinje oko šest sati nakon uzimanja tableta), istodobno s blokadom sustava renin-angiotenzin, i stupor.

Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati cirkulatorni šok, poremećaje ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg odnosno 440 mg enalapрила prijavljene su razine enalaprilata 100 i 200 puta više od razina koje se uočavaju nakon primjene terapijskih doza.

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

Liječenje slučajeva predoziranja samo enalaprilom i samo lerkandipinom:

Preporučeno liječenje predoziranja enalaprilom je intravenska infuzija fiziološke otopine. Ako dođe do hipotenzije, bolesnike treba postaviti u šok položaj. Ako je moguće, može se razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenski primijenjenim kateholaminima. Ako su tablete progutane nedavno, treba poduzeti mjere za uklanjanje enalaprilmaleata (npr. izazvati povraćanje, isprati želudac, dati adsorbens ili natrijev sulfat). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.). Liječenje elektrostimulatorom srca indicirano je kod bradikardije otporne na liječenje. Treba stalno pratiti vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentracije kreatinina.

S lerkandipinom, klinički značajna hipotenzija zahtijeva brzu kardiovaskularnu potporu uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta te praćenje cirkulacijskog volumena i količine izlaznog urina. S obzirom na produljeno farmakološko djelovanje lerkandipina, od velike je važnosti praćenje kardiovaskularnog statusa bolesnika tijekom najmanje 24 sata. Kako se lijek snažno veže za proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila učinkovita. Bolesnici kod kojih se očekuje umjerena do teška intoksikacija trebaju biti praćeni u ustanovama s visokom razinom njege.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala: enalapril i lerkandipin, ATK oznaka: C09BB02

Lercanil ACE je fiksna kombinacija ACE inhibitora (enalaprila) i blokatora kalcijevih kanala (lerkanidipina), dvije antihipertenzivne komponente s komplementarnim mehanizmom djelovanja na kontrolu krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipotenzijom.

Enalapril

Enalaprilmaleat je maleatna sol enalapрила, derivat dviju aminokiselina, L-alanina i L-prolina. Enzim angiotenzin-konvertaza (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizira konverziju angiotenzina I u vazopresorni spoj angiotenzin II. Nakon apsorpcije, enalapril se hidrolizira u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE-a dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativnog povratnog učinka ispuštanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona.

Budući da je ACE identičan kininazi II, enalapril može također inhibirati razgradnju bradikina, snažnog vazopresornog peptida. Međutim, uloga ovog mehanizma u terapijskim učincima enalapрила još nije razjašnjena.

Iako se mehanizam kojim enalapril snižava krvni tlak prvenstveno pripisuje supresiji sustava renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod bolesnika s niskim razinama renina.

Primjena enalapрила kod hipertenzivnih bolesnika snižava krvni tlak i u ležećem i stojećem položaju, bez značajnog povećanja srčane frekvencije.

Simptomatska posturalna hipotenzija nije česta. Nekim je bolesnicima potrebno nekoliko tjedana liječenja da postignu optimalno sniženje krvnog tlaka. Nagli prekid primjene enalapрила nije povezan s brzim povišenjem krvnog tlaka.

Do učinkovite inhibicije aktivnosti ACE-a obično dolazi nakon 2 do 4 sata nakon oralne primjene jednokratne doze enalapрила. Početak antihipertenzivnog djelovanja obično se uočava nakon jednog sata uz maksimalno sniženje krvnog tlaka 4 do 6 sati nakon primjene. Trajanje djelovanja ovisi o dozi, ali kod preporučenih doza uočeno je da antihipertenzivno i hemodinamičko djelovanje traju najmanje 24 sata.

U hemodinamičkim ispitivanjima kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom sniženje krvnog tlaka bilo je povezano sa smanjenjem otpora u perifernim arterijama i povećanjem udarnog volumena; uz malu ili nikakvu promjenu srčane frekvencije. Nakon primjene enalapрила povećao se protok krvi kroz bubrege, a brzina glomerularne filtracije ostala je nepromijenjena. Nije bilo znakova retencije natrija ili vode. Međutim, kod bolesnika koji su imali male brzine glomerularne filtracije prije liječenja, ova je brzina obično bila povećana.

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima provedenima u dijabetičkih i nedijabetičkih bolesnika s bubrežnom bolešću, nakon primjene enalapрила došlo je do smanjenja albuminurije i izlučivanja IgG-a i ukupnog proteina u mokraći.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Lerkanidipin

Lerkanidipin je antagonist kalcija iz dihidropiridinske skupine i inhibira transmembranski ulazak kalcija u srčani mišić i glatke mišiće. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja rezultat je izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje ukupni periferni otpor. Unatoč kratkom farmakokinetičkom poluvijeku u plazmi, lerkanidipin se odlikuje produljenim antihipertenzivnim djelovanjem zbog visokog membranskog particijskog koeficijenta, a zbog visoke vaskularne selektivnosti nema negativni inotropni učinak.

Budući da vazodilatacija uzrokovana lerkanidipinom ima postupni početak, kod hipertenzivnih bolesnika samo je rijetko uočena akutna hipotenzija s refleksnom tahikardijom.

Kao i kod drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, antihipertenzivno djelovanje lerkanidipina uglavnom je uzrokovano njegovim (S)-enantiomerom.

Enalapril/lerkanidipin

Kombinacija ovih tvari ima aditivni antihipertenzivni učinak, više snižavajući krvni tlak od svake komponente posebno.

- Lercanil ACE 10 mg/10 mg

U fazi III pivotalnog, dvostruko slijepog, dodatnog kliničkog ispitivanja provedenog na 342 ispitanika koji nisu pokazali odgovor na lerkanidipin 10 mg (definiran kao SDKT 95-114 i SSKT 140-189 mmHg), smanjenje najniže razine sistemskog sistoličkog krvnog tlaka (SSKT) bilo je za 5,4 mmHg veće s kombinacijom enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg nego sa samim lerkanidipinom 10 mg nakon 12 tjedana dvostruko slijepog liječenja (-7,7 mmHg u odnosu na -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Također je smanjenje najniže razine SDKT-a bilo za 2,8 mmHg veće kod primjene kombinacije u usporedbi s monoterapijom (-7,1 mmHg u odnosu na -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Stope odgovora bile su značajno veće kod kombinirane terapije nego kod monoterapije: 41% u odnosu na 24% ($p < 0,001$) za SSKT i 35% u odnosu na 24% ($p = 0,032$) za SDKT. Kod značajno većeg postotka bolesnika na kombiniranoj terapiji došlo je do normalizacije SSKT-a (39% u odnosu na 22%, $p < 0,001$) i SDKT-a (29% u odnosu na 19%, $p = 0,023$) u usporedbi s bolesnicima na monoterapiji. U otvorenoj dugoročnoj fazi praćenja ovog istraživanja bila je dozvoljena titracija na kombinaciju enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg ako je KT ostao $> 140/90$ mmHg: do titracije je došlo kod 133/221 bolesnika i SDKT se normalizirao prilikom titracije kod 1/3 tih slučajeva.

- Lercanil ACE 20 mg/10 mg

U fazi III pivotalnog, dvostruko slijepog, dodatnog kliničkog ispitivanja provedenog na 327 ispitanika koji nisu pokazali odgovor na enalapril 20 mg (definiran kao SDKT 95-114 i SSKT 140-189 mmHg), smanjenje najniže razine sistemskog sistoličkog krvnog tlaka (SSKT) bilo je značajno veće s kombinacijom enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg nego s monoterapijom (-9,8 u odnosu na -6,7 mmHg, $p = 0,013$), kao i najniže razine sistemskog dijastoličkog krvnog tlaka (SDKT) (-9,2 u odnosu na -

7,5 mm Hg, $p=0,015$). Stope odgovora nisu bile značajno veće kod kombinirane terapije nego kod monoterapije (53% u odnosu na 43%, $p=0,076$ za SDKT i 41% u odnosu na 33%, $p=0,116$ za SSKT), a kod neznajno većeg postotka bolesnika na kombiniranoj terapiji došlo je do normalizacije SDKT-a (48% u odnosu na 37%, $p=0,055$) i SSKT-a (33% u odnosu na 28%, $p=0,325$) u usporedbi s bolesnicima na monoterapiji. Ne postoje usporedivi podaci s kombinacijom enalapril 20 mg/lerkanidipin 20 mg.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije kod istodobne primjene enalapрила i lerkanidipina.

Farmakokinetika enalapрила

Apsorpcija

Peroralno primijenjen enalapril brzo se apsorbira, uz vršne koncentracije enalapрила u serumu koje se postižu unutar jednog sata. Na temelju koncentracija u urinu, opseg apsorpcije enalapрила iz peroralno primijenjenog enalaprilmaleata je oko 60%. Na apsorpciju peroralno primijenjenog enalapрила ne utječe prisutnost hrane u probavnom traktu.

Distribucija

Nakon apsorpcije, peroralno primijenjeni enalapril brzo se i opsežno hidrolizira u enalaprilat, snažan inhibitor enzima angiotenzin-konvertaze. Vršne koncentracije enalaprilata u serumu pojavljuju se približno oko 4 sata nakon peroralno primijenjene doze enalaprilmaleata. Efektivno poluvrijeme akumulacije enalaprilata nakon višekratnih doza peroralnog enalapрила je 11 sati. Kod osoba s urednom funkcijom bubrega, ravnotežna koncentracija enalaprilata postignuta je nakon četiri dana liječenja.

U rasponu koncentracija koje su terapijski relevantne, vezanje enalaprilata na bjelančevine u ljudskoj plazmi ne prelazi 60%.

Biotransformacija

Osim konverzije u enalaprilat, nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила.

Eliminacija

Enalaprilat se izlučuje prvenstveno putem bubrega. Glavne komponente u urinu su enalaprilat, koji iznosi oko 40% doze, i nepromijenjeni enalapril (oko 20%).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost enalaprilu i enalaprilatu povećana je kod bolesnika s insuficijencijom bubrega. Kod bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 40-60 ml/min) nakon primjene doze od 5 mg jednom dnevno AUC enalaprilata u stanju dinamičke ravnoteže bio je oko dvostruko veći nego kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), AUC je bio povećan oko 8 puta. Efektivni poluvijek enalaprilata nakon primjene višestrukih doza enalaprilmaleata kod ove je razine insuficijencije funkcije bubrega produljeno, a postizanje stanja dinamičke ravnoteže je odgođeno (vidjeti dio 4.2.).

Enalaprilat se može ukloniti iz opće cirkulacije hemodijalizom. Hemodijalizni klirens je 62 ml/min.

Dojenje

Nakon primjene jednokratne peroralne doze od 20 mg kod pet žena poslije poroda, prosječna vršna razina enalapрила u mlijeku bila je 1,7 $\mu\text{g/l}$ (u rasponu od 0,54 do 5,9 $\mu\text{g/l}$) 4 do 6 sati nakon primjene doze. Prosječna vršna razina enalaprilata bila je 1,7 $\mu\text{g/l}$ (u rasponu od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); vršne koncentracije pojavile su se u različito vrijeme tijekom razdoblja od 24 sata. Koristeći podatke o vršnim razinama u mlijeku, procijenjeni maksimalni unos isključivo dojenog djeteta bio bi oko 0,16% majčine doze prilagođene tjelesnoj težini. Žena koja je uzimala peroralno enalapril 10 mg dnevno tijekom 11 mjeseci imala je vršne koncentracije enalapрила u mlijeku od 2 $\mu\text{g/l}$ 4 sata nakon primjene doze i vršne razine enalaprilata od 0,75 $\mu\text{g/l}$ oko 9 sati nakon primjene doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerena u mlijeku tijekom razdoblja od 24 sata bila je 1,44 $\mu\text{g/l}$ odnosno 0,63 $\mu\text{g/l}$ mlijeka. Razine enalaprilata u mlijeku bile su nemjerljive ($<0,2$ $\mu\text{g/l}$) 4 sata nakon primjene

jednokratne doze enalapрила 5 mg kod jedne majke i 10 mg kod dviju majki; razine enalapрила nisu određivane.

Farmakokinetika lerkandipina

Apsorpcija

Lerkandipin se u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene i vršne koncentracije u plazmi postižu se nakon otprilike 1,5 - 3 sata.

Dva enantiomera lerkandipina pokazuju sličan profil razine u plazmi: vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je jednako i vršna koncentracija u plazmi i AUC su prosječno 1,2 puta viši kod (S)-enantiomera. Poluvijek eliminacije dvaju enantiomera u biti je jednak. Nije uočena interkonverzija dva enantiomera "in vivo".

Zbog opsežnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lerkandipina koji nije uzet natašte je oko 10%. Međutim, bioraspoloživost nakon peroralne primjene natašte kod zdravih dobrovoljaca je smanjena na 1/3.

Raspoloživost lerkandipina nakon peroralne primjene povećava se 4 puta kad se uzme do 2 sata nakon obroka bogatog masnoćama. Zbog toga lijek treba uzimati prije jela.

Distribucija

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

Stupanj vezanja lerkandipina na bjelančevine u plazmi prelazi 98%. Budući da su razine bjelančevina u plazmi snižene kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, slobodna frakcija lijeka može biti viša.

Biotransformacija

Lerkandipin se opsežno metabolizira posredstvom CYP3A4; ishodišne tvari ne nalaze se ni u urinu niti u stolici. Lerkandipin se pretežno konvertira u neaktivne metabolite i oko 50% doze izlučuje se u urinu.

In vitro pokusi s humanim mikrosomima jetre pokazali su da lerkandipin pokazuje blagu inhibiciju dva enzima CYP3A4 i CYP2D6 kod koncentracija koje su 160 i 40 puta više od vršnih koncentracija u plazmi postignutih nakon primjene doze od 20 mg.

Nadalje, ispitivanja interakcije kod ljudi pokazala su da lerkandipin ne utječe na koncentracije midazolama u plazmi, tipičnog supstrata CYP3A4, niti metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6. Zbog toga se u terapijskim dozama ne očekuje da će lerkandipin inhibirati biotransformaciju lijekova metaboliziranim s CYP3A4 ili CYP2D6.

Eliminacija

Do eliminacije prvenstveno dolazi biotransformacijom.

Izračunat je srednji terminalni poluvijek eliminacije od 8-10 sati i, zbog snažnog vezanja na lipidne membrane, terapijsko djelovanje traje 24 sata. Nije uočena akumulacija nakon ponovljene primjene.

Linearnost/nelinearnost

Peroralna primjena lerkandipina dovodi do koncentracija u plazmi koje nisu izravno proporcionalne dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene doza od 10, 20 ili 40 mg, vršne koncentracije u plazmi bile su u omjeru 1:3:8, a područja ispod krivulje koncentracije u plazmi/vrijeme u omjeru od 1:4:18, što upućuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza kroz jetru. U skladu s tim, raspoloživost se povećava s povećanjem doze.

Posebne populacije

Dokazano je da je farmakokinetika lerkanidipina kod starijih bolesnika i kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre ili bubrega slična farmakokinetici uočenoj u općoj populaciji bolesnika. Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika ovisnih o dijalizi utvrđene su više koncentracije lijeka (oko 70%). Kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre sistemska bioraspoloživost lerkanidipina vjerojatno je povećana budući da se lijek normalno opsežno metabolizira u jetri.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija enalapril/lerkanidipin

Potencijalna toksičnost fiksne kombinacije enalaprila i lerkanidipina ispitivana je na štakorima nakon oralne primjene tijekom 3 mjeseca i u dva ispitivanja genotoksičnosti. Ova kombinacija nije izmijenila toksikološki profil dviju pojedinačnih komponenti.

Za dvije pojedinačne komponente, enalapril i lerkanidipin, postoje sljedeći podaci.

Enalapril

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti upućuju na to da enalapril nema učinke na plodnost i reproduktivni potencijal štakora te da nije teratogen. U istraživanju u kojem su ženke štakora primale lijek prije parenja i tijekom gestacije, tijekom dojenja došlo je do povećanja učestalosti smrti mladunaca. Dokazano je da spoj prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u mlijeko. Pokazalo se da inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze, kao skupina, imaju štetne učinke na kasni fetalni razvoj, što ima za posljedicu fetalnu smrt i kongenitalne malformacije, koje posebno zahvaćaju lubanju. Također su prijavljeni fetotoksičnost, intrauterini zastoj rasta i otvoreni arterijski duktus. Smatra se da su ove razvojne anomalije djelomično posljedica izravnog djelovanja ACE-inhibitora na fetalni sustav renin-angiotenzin i djelomično posljedica ishemijske zbog maternalne hipotenzije i smanjenja krvnog protoka fetus-placenta i dotoka kisika/hranjivih tvari do fetusa.

Lerkanidipin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Relevantni učinci koji su uočeni u dugoročnim ispitivanjima na štakorima i psima bili su povezani, izravno ili neizravno, s poznatim učincima visokih doza kalcijevih antagonista, koji pretežno odražavaju pretjeranu farmakodinamičku aktivnost.

Liječenje lerkanidipinom nije imalo učinke na plodnost niti opći reproduktivni potencijal štakora, ali u visokim dozama izazvalo je pred- i postimplantacijske gubitke i zastoj u fetalnom razvoju. Nije bilo dokaza o teratogenom djelovanju kod štakora i kunića, međutim, za druge dihidropiridine utvrđeno je da su teratogeni za životinje. Lerkanidipin je uzrokovao distociju kad je primijenjen u visokim dozama (12 mg/kg/dan) tijekom poroda.

Distribucija lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod gravidnih životinja i njihovo izlučivanje u mlijeko nisu ispitivani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
povidon K30
natrijev hidrogenkarbonat

magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza 5 cP

titanijev dioksid (E171)

talk

makrogol 6000

kinolin žuta (E104)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Poliamid-aluminij-PVC/aluminij blister

28 (2x14) tableta u PA/Al/PVC/Al blisteru, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Horvatova 80/A

10020 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-273199732

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujan 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. lipnja 2022.