

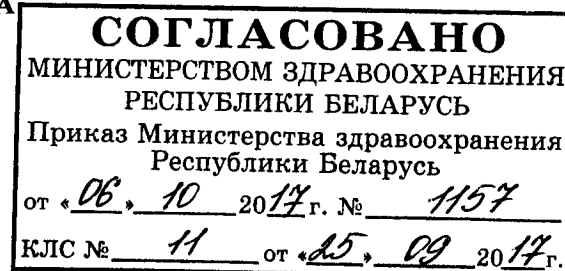
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Берлиприл® 10, таблетки 10 мг

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

МНН: эналаприла малеат

Форма выпуска: Таблетки



Описание: Коричневатые таблетки с вкраплениями светлого или темного оттенка слегка двояковыпуклые со скошенными кромками и насечкой для деления на одной стороне.

Таблетки можно разделить на одинаковые половины.

3. СОСТАВБерлиприл® 10

В одной таблетке содержится 10 мг эналаприла малеата.

Вспомогательные вещества с известным действием: в одной таблетке содержится 165,75 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4 и 6.1).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**4.1 Область применения**

- лечение артериальной гипертензии
- лечение симптомной сердечной недостаточности
- профилактика симптомной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция изгнания из левого желудочка $\leq 35\%$).

4.2 Дозировка и способ применения**Дозировка**

Дозу следует подбирать индивидуально - в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.4) и от воздействия препарата на уровень артериального давления.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет от 5 мг до максимум 20 мг эналаприла малеата - в зависимости от степени тяжести гипертензии и состояния пациента (см. ниже). Берлиприл® назначают один раз в сутки. При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг. У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например при почечной гипертензии, при недостатке в организме солей и/или жидкости, декомпенсации сердечной деятельности или тяжелой артериальной гипертензии) в начале лечения

может иметь место чрезмерное падение кровяного давления. У таких пациентов лечение нужно начинать с 5 мг или с меньшей дозы, а также под врачебным наблюдением.

При предшествующей терапии диуретиками в высоких дозах может развиваться гиповолемия, при которой в начале лечения эналаприла малеатом имеется опасность гипотензии. У таких пациентов лечение нужно начинать с 5 мг или с меньшей дозы. При возможности, перед началом лечения Берлиприлом® диуретики следует на 2-3 дня отменить. Рекомендован контроль почечной функции и уровня калия в сыворотке.

Обычная поддерживающая суточная доза составляет 20 мг эналаприла малеата. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг эналаприла малеата в сутки.

Сердечная недостаточность / бессимптомная дисфункция левого желудочка

При лечении симптомной сердечной недостаточности Берлиприл®, обычно, применяют дополнительно к диуретикам и – при наличии показаний – к препаратам наперстянки или бета-блокаторам. Для пациентов с симптомной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка начальная доза эналаприла малеата составляет 2,5 мг. Чтобы в начале лечения определить действие препарата на кровяное давление, терапию надо начинать под тщательным врачебным контролем. Если после начала лечения сердечной недостаточности эналаприла малеатом не возникает симптоматическая гипотензия или же она устраняется, дозу препарата следует постепенно повысить до общепринятой поддерживающей дозы, составляющей 20 мг. Поддерживающую дозу можно принимать однократно или – в зависимости от переносимости – разделить на два приема. Такое титрование дозы рекомендуют проводить в течение 2-4 недель. Максимальную дозу, составляющую 40 мг в сутки, делят на два приема.

Рекомендованное титрование дозы препарата Берлиприл® при лечении сердечной недостаточности / бессимптомной дисфункции левого желудочка:

Неделя	Доза мг/сутки
Неделя 1	День 1-3: 2,5 мг/сутки* однократно
	День 4-7: 5 мг/сутки за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сутки однократно или за 2 приема
Недели 3 и 4	20 мг/сутки однократно или за 2 приема

* соблюдать особые меры предосторожности в случае пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на лечении диуретиками (см. раздел 4.4).

До и после начала терапии препаратом Берлиприл® следует провести тщательный контроль артериального давления и почечной функции (см. раздел 4.4), поскольку сообщалось о гипотензии и (реже) о последующей почечной недостаточности. Для пациентов, находящихся на лечении диуретиками, следует – если возможно – перед началом лечения эналаприла малеатом дозу этих препаратов уменьшить.

Гипотоническая реакция в начале терапии Берлиприлом® не означает, что такие реакции будут иметь место и при длительном лечении препаратом, и не исключает

дальнейшего лечения препаратом Берлиприл®. Также следует проводить контроль уровня сывороточного калия и почечной функции.

Пациенты с нарушением функции почек

В принципе, интервалы между приемами эналаприла малеата следует удлинить и/или уменьшить его дозу.

Клиренс креатинина (Кг-Cl) мл/мин	Начальная доза мг/сутки
30 < Кг-Cl < 80 мл/мин	5 -10 мг
10 < Кг-Cl ≤ 30 мл/мин	2,5 мг
Кг-Cl ≤ 10 мл/мин	2,5 мг в день проведения диализа*

* см. раздел 4.4 «Пациенты, находящиеся на гемодиализе».

Эналаприл поддается диализу. В дни, свободные от проведения диализа, доза зависит от степени снижения артериального давления.

Пожилые пациенты

Дозу следует подбирать в зависимости от состояния почечной функции пациента (см. раздел 4.4 «Нарушение функции почек»).

Дети и подростки

Данные клинических исследований, касающиеся применения Берлиприла® у пациентов педиатрического профиля, страдающих артериальной гипертензией, ограничены (см. разделы 4.4, 5.1, а также 5.2).

В случае пациентов, которые в состоянии глотать таблетки, дозу следует подбирать индивидуально - в зависимости от состояния пациента и от степени снижения артериального давления. Для пациентов с массой тела от 20 до < 50 кг рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг, а для пациентов с массой тела ≥ 50 кг – 5 мг. Берлиприл® принимают один раз в сутки. Дозу следует подбирать в зависимости от потребностей пациента; при этом максимальную дозу, составляющую 20 мг/сутки для пациентов с массой тела от 20 до < 50 кг и 40 мг/сутки для пациентов с массой тела ≥ 50 кг, превышать не следует (см. раздел 4.4).

Берлиприл® нельзя применять для лечения новорожденных и пациентов педиатрического профиля, у которых показатель клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², поскольку соответствующих сведений в отношении этого нет.

Способ применения

Для приема внутрь

Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла малеата.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу, к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), или к одному из вспомогательных компонентов, перечисленных в разделе 6.1.
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предшествующей терапией ИАПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- совместное применение эналаприла с ингибитором ренина алискиреном противопоказано пациентам страдающим сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5);
- 2 и 3 триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);

4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

Симптомная гипотензия

При неосложненной артериальной гипертензии гипотензия наблюдается редко.

При недостатке жидкости в организме, например, вследствие терапии диуретиками, обедненного солями питания, диализа, поноса или рвоты (см. разделы 4.5 и 4.8) у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, при лечении Берлиприлом[®] симптомная гипотензия развивается чаще. У пациентов с сердечной недостаточностью - сопровождающейся почечной недостаточностью или без таковой - наблюдалась симптомная гипотензия. В частности, это может касаться пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, степень тяжести заболевания которых выражается в высоких дозах петлевых диуретиков, гипонатриемии или в снижении почечной функции. Лечение таких пациентов – если предстоит подбор новой дозы Берлиприла[®] и/или диуретика – необходимо начинать и проводить под контролем врача. Подобным образом поступают также в случае пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной патологией, у которых чрезмерное падение кровяного давления может привести к инфаркту миокарда или церебральному инсульту.

В случае развития гипотензии пациента нужно уложить в горизонтальное положение и – если необходимо – провести внутривенную инфузию изотонического раствора натрия хлорида. Преходящая гипотоническая реакция не является противопоказанием для дальнейшего лечения, которое, обычно, можно без проблем проводить после нормализации (с помощью восполнения объема циркулирующей крови) артериального давления.

У некоторых пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, у которых кровяное давление нормально или понижено, под влиянием Берлиприла[®] может иметь место дальнейшее снижение системного артериального давления. Этот отнюдь не неожиданный эффект, обычно, не является поводом для отмены лекарственного средства. Если снижение артериального давления станет симптомным, т.е. будет сопровождаться симптоматикой, то может возникнуть необходимость уменьшения дозы Берлиприла[®] и/или диуретика и/или отмены Берлиприла[®].

Аортальный или митральный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других вазодилататоров, рекомендуется особая осторожность при применении ИАПФ у пациентов, у которых в левом желудочке имеют место обструкция клапанов и препятствия в области выносящего тракта. При шоке, сопровождающемся недостаточностью кровообращения, и гемодинамически явном препятствии в области выносящего тракта следует избегать применения этих препаратов.

Нарушения функции почек

У пациентов со снижением почечной функции (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу эналаприла малеата следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина у пациента (см. раздел 4.2). Поддерживающую дозу подбирают в зависимости от реакции пациента на лечение. У таких пациентов контроль калия и креатинина сыворотки является рутинным в рамках их обычной медицинской курации.

В частности, сообщалось о почечной недостаточности во взаимосвязи с применением эналаприла малеата у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с лежащими в основе этой патологии заболеваниями почек, включая стеноз почечных артерий. При своевременной постановке диагноза и соответствующем лечении почечная недостаточность при терапии эналаприла малеатом носит, обычно, обратимый характер.

У некоторых пациентов, страдающих артериальной гипертензией, у которых нет заболеваний почек, комбинация эналаприла малеата с диуретиком может привести к повышению уровня мочевины и креатинина в сыворотке. В таких случаях может возникнуть необходимость уменьшения дозы эналаприла малеата и/или отмены диуретика. При этом надо подумать о возможном стенозе почечных артерий как причине этих явлений (см. раздел 4.4 «Реноваскулярная артериальная гипертензия»).

Реноваскулярная артериальная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки лечение ИАПФ представляет особую опасность падения кровяного давления или развития почечной недостаточности. При этом может произойти утрата почечной функции, часто проявляющаяся лишь легкими изменениями показателей креатинина сыворотки. Лечение этих пациентов нужно начинать с низких доз и под строгим врачебным наблюдением, тщательно титруя дозу и контролируя почечную функцию.

Трансплантация почек

Опыт применения Берлиприла® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому лечение таких пациентов данным препаратом не рекомендуют.

Печеночная недостаточность

При лечении ИАПФ изредка наблюдался синдром, начинающийся с холестатической желтухи и прогрессирующий вплоть до молниеносного печеночного некроза (иногда с летальным исходом). Патогенез этого синдрома неясен. В случае пациентов, у которых

при лечении ИАПФ появляются желтуха или отчетливое повышение уровня печеночных ферментов, необходимы отмена ИАПФ и соответствующее лечение.

Нейтропения / агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих ИАПФ. У пациентов с нормальной почечной функцией и без особых факторов риска нейтропения появляется редко. У пациентов, страдающих коллагенозами с вовлечением в процесс сосудов, а также находящихся на лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом или у пациентов с наличием нескольких из перечисленных факторов риска, эналаприла малеат должен применяться крайне осторожно, в особенности, если имеет место снижение функции почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивной антибиотикотерапии. Если эти пациенты принимают эналаприла малеат, то им рекомендован регулярный контроль числа лейкоцитов, а также нужно их обязать сообщать своему врачу обо всех признаках любой инфекции.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Сообщалось об ангионевротических отеках с вовлечением лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани у пациентов, лечившихся ИАПФ, включая Берлиприл®. Во время лечения они могут появиться в любой момент. В этих случаях Берлиприл® нужно немедленно отменить. Чтобы до выписки из больницы убедиться в полном обратном развитии симптомов, за пациентом необходимо установить тщательное наблюдение. Даже если ангионевротический отек поражает только язык, без сопутствующей дыхательной недостаточности, необходимо длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Сообщалось о крайне редких случаях летальных исходов на фоне развития ангионевротического отека гортани или языка. При отеке языка, надгортанника или гортани повышен риск обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших операцию на дыхательных путях. Ангионевротические отеки с вовлечением гортани могут закончиться летальным исходом. При вовлечении языка, голосовых складок или гортани с появлением угрозы обструкции дыхательных путей необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение (например подкожное введение 0,3–0,5 мл раствора эпинефрина [разведение 1:1.000]) и/или предпринять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У чернокожих пациентов по сравнению с нечернокожими сообщалось о более высокой частоте случаев ангионевротических отеков при терапии ИАПФ.

У пациентов с наличием в анамнезе ангионевротического отека, вызванного не ИАПФ, возможно имеется повышенный риск его развития при приеме ИАПФ (см. раздел 4.3).

Анафилактические реакции во время десенсибилизирующей терапии, направленной против яда насекомых

Изредка при проведении десенсибилизирующей терапии, направленной против яда насекомых, и одновременном применении ИАПФ наблюдались анафилактические реакции, представляющие угрозу для жизни. Если показана специфическая иммунотерапия (десенсибилизация), направленная против яда насекомых, то ИАПФ

необходимо временно заменить другими средствами для лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности.

Анафилактические реакции во время ЛПНП-афереза (плазмаферез липопротеинов низкой плотности)

Во время ЛПНП-афереза с применением декстрансульфата при одновременном применении ИАПФ изредка имели место опасные для жизни анафилактические реакции. Если ЛПНП-аферез показан, то ИАПФ необходимо временно заменить другими средствами для лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности.

Пациенты, находящиеся на лечении методом гемодиализа

При использовании мембран high-flux (например, "AN 69") при проведении диализа и одновременном применении ИАПФ сообщалось об анафилактоидных реакциях. Поэтому у таких пациентов надо использовать либо другую мембрану, либо гипотензивное средство другого класса веществ.

Гипогликемия

Совместное использование эналаприла и алискирена противопоказано пациентам страдающим сахарным диабетом (см. раздел 4.3).

Пациентам, страдающим сахарным диабетом и находящимся на лечении пероральными противодиабетическими препаратами или инсулином, в начале лечения ИАПФ следует сообщить о необходимости тщательного контроля показателей сахара крови, особенно в первый месяц одновременного приема указанных препаратов (см. раздел 4.5).

Кашель

Сообщалось о кашле, связанном с применением ИАПФ. Типичным является отсутствие мокроты, кашель носит упорный характер и проходит после отмены лечения. При дифференциальном диагнозе кашля следует также учитывать кашель, вызванный ИАПФ-терапией.

Операционные вмешательства/анестезия

У пациентов, которым проводится обширное операционное вмешательство или анестезия с помощью препаратов, снижающих кровяное давление, эналаприла малеат тормозит – в качестве реакции на компенсаторную секрецию ренина - выработку ангиотензина II. При развитии на этой почве гипотензии ее можно корректировать путем восполнения объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов при лечении ИАПФ, включая эналаприл, наблюдалось повышение концентрации сывороточного калия. Факторами риска развития гиперкалиемии являются: почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные заболевания и состояния, в том числе дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и одновременное лечение калийсберегающими диуретиками (напр., спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), прием препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли, а также одновременное лечение другими

лекарственными средствами, способными приводить к повышению уровня сывороточного калия (напр., гепарин). При применении препаратов калия, калийсберегающих диуретиков и заменителей соли, содержащих калий, у пациентов с нарушениями функции почек возможно значительное повышение концентрации калия в крови. Гиперкалиемия способна вызывать развитие аритмий тяжелой степени, в том числе с летальным исходом. Если же применение вышеназванных препаратов одновременно с эналаприлом целесообразно, лечение следует проводить с осторожностью, регулярно контролируя концентрацию калия в сыворотке крови. (см. раздел 4.5)

Литий

В целом, препараты лития не рекомендуют комбинировать с эналаприла малеатом (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Некоторые данные свидетельствуют о повышенном риске развития гипотензии, гиперкалиемии, поражении почек (включая острую почечную недостаточность) при совместном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов АТII (БРА II), прямых ингибиторов ренина (алискирен). По этой причине двойная блокада РААС с помощью совместного применения ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецепторов и алискирена не рекомендуется.

В случаях, когда терапия двойной блокадой абсолютно необходима, данная терапия должна проводиться только под наблюдением специалиста и включать регулярный мониторинг почечной функции, электролитов и давления. Совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензин II рецепторов противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Лактоза

В Берлиприле® содержится лактоза. Поэтому пациентам, страдающим редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы в организме или синдромом малабсорбции глюкозы-галактозы, этот препарат принимать не следует. Содержание лактозы в одной таблетке Берлиприла® не превышает 200 мг.

Применение в педиатрии

Касательно применения Берлиприла® у детей старше 6 лет, страдающих артериальной гипертензией, данные в отношении эффективности и переносимости ограничены. Касательно других показаний сведения отсутствуют. По фармакокинетике имеются ограниченные сведения для детей старше 2 месяцев (см. также разделы 4.2, 5.1 и 5.2). Берлиприл® рекомендуют детям только при артериальной гипертензии.

Эналаприла малеат не рекомендуют новорожденным и пациентам педиатрического профиля, у которых степень клубочковой фильтрации $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, поскольку об этом никаких сведений нет (см. раздел 4.2).

Беременность и лактация

Во время беременности ИАПФ применять не следует.

При необходимости длительной терапии ИАПФ пациенткам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение гипотензивными препаратами, безопасность применения которых доказана.

В случае наступления беременности прием ИАПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами (см. разделы 4.3 и 4.6).

Использование эналаприла малеата в период лактации не рекомендовано (см. разделы 4.6 и 5.2).

Этнические различия

Выраженность гипотензивного действия эналаприла малеата – как и в случае других ИАПФ – у чернокожих пациентов, очевидно, может быть меньшей чем у нечернокожих; это, предположительно, связано с тем, что у чернокожих пациентов, страдающих артериальной гипертензией, часто бывает снижен уровень ренина в плазме.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие взаимодействия

Калийсберегающие диуретики или препараты калия

ИАПФ уменьшают вызванные диуретиками потери калия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Если из-за выявленной гипокалиемии одновременное применение все же показано, то это следует делать с осторожностью и при частом контроле уровня сывороточного калия (см. раздел 4.4).

Диуретики (тиазидового ряда или петлевые диуретики)

Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может в начале терапии эналаприла малеатом привести к гиповолемии и, таким образом, повысить риск развития гипотензии (см. раздел 4.4). Гипотензивный эффект можно уменьшить, если отменить диуретик, компенсировать недостаток жидкости или солей в организме либо если начать терапию эналаприла малеатом с его низких доз.

Другие гипотензивные средства

Одновременное применение с другими гипотензивными средствами может усиливать гипотензивный эффект эналаприла малеата. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами также может приводить к дальнейшему снижению артериального давления.

Литий

Сообщалось о преходящем повышении концентрации лития в сыворотке и о его токсических эффектах при одновременном применении с ИАПФ. При одновременном лечении диуретиками тиазидового ряда и ИАПФ могут повыситься концентрация лития в сыворотке и тем самым – риск интоксикации литием. Поэтому совместное применение эналаприла малеата и лития не рекомендуют; если эта комбинация все же необходима, то нужен тщательный контроль уровня сывороточного лития (см. раздел 4.4).

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / средства для анестезии / средства для наркоза

Одновременное применение ИАПФ с определенными средствами для проведения наркоза, трициклическими антидепрессантами и нейролептиками может усилить снижение артериального давления (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС)

Длительное лечение НПВЛС может ослаблять гипотензивное действие ИАПФ.

Эффекты НПВЛС, включая так называемые ингибиторы ЦОГ-2 (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) и ИАПФ в отношении повышения уровня сывороточного калия складываются и могут приводить к ухудшению почечной функции. Это явление, обычно, обратимо. Изредка может иметь место острая почечная недостаточность – особенно, у пациентов со снижением почечной функции, у таких, напр., как пожилые пациенты или пациенты со сниженным объемом жидкости, как, например, в результате лечения диуретиками. Как в начале лечения одновременно с указанными препаратами, так и периодически после окончания лечения, необходимо обеспечить надлежащее поступление жидкости в организм и контроль функции почек.

Препараты золота.

В редких случаях сообщалось о нитритоидных реакциях (симптомы: покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия) при применении инъекционных препаратов золота (натрия ауротималат) совместно с ингибиторами АПФ, в том числе с эналаприла малеатом.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ИАПФ.

Противодиабетические лекарственные средства

Результаты исследований эпидемиологии указывают на возможное усиление гипогликемического действия противодиабетических средств (инсулин, пероральные гипогликемические средства) при одновременном применении ИАПФ; при этом имеется риск развития гипогликемии. Очевидно, такие случаи имеют место, в частности, в первые недели комбинированного лечения, а также у пациентов со снижением почечной функции (см. разделы 4.4 и 4.8).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при помощи совместного применения ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецепторов или алискирена ассоциируются с увеличенной частотой возникновения побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией влияющим на РААС препаратом (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1)

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ИАПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства и бета-блокаторы

Эналаприла малеат можно, не опасаясь, назначать одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими средствами и бета-блокаторами.

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (МРМ)

Пациенты принимающие сопутствующее лечение МРМ ингибиторами (например, темсиrolimus, сиролимус, эверолимус), могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

ИАПФ не рекомендуется применять в первый триместр беременности (см. раздел 4.4).
Во 2 и 3 триместрах прием ИАПФ противопоказан (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные касательно риска тератогенеза вследствие приема ИАПФ в первом триместре беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не исключено.

При необходимости длительной терапии ИАПФ, пациенткам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение гипотензивными препаратами, безопасность применения которых доказана.

В случае наступления беременности прием ИАПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами.

В результате приема ИАПФ во 2 и 3 триместре беременности не исключено появление эффектов фетотоксичности (ухудшение почечной функции, олигогидроамнион (маловодие), замедление ossификации костей черепа), а у новорожденных – почечной недостаточности, гипотензии и гиперкалиемии (см. раздел 5.3).

В случае появления эффектов фетотоксичности во время терапии ИАПФ во 2 триместре беременности пациенткам показано ультразвуковое исследование для проверки почечной функции и состояния черепа плода.

Детей, матери которых во время беременности принимали ИАПФ, следует тщательно наблюдать на предмет артериальной гипотензии (см. также разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью:

Некоторые фармакокинетические данные подтверждают содержание ИАПФ в молоке матери в незначительной концентрации (см. раздел 5.2).

Несмотря на то, что незначительные концентрации ИАПФ клинического значения не имеют, все же, в силу наличия риска возникновения побочных эффектов у младенца (воздействие на сердечно-сосудистую систему и функцию почек), а также из-за недостаточного опыта клинического применения Берлиприла в данной группе пациентов, проводить лечение Берлиприлом пациенток – в случае недоношенности детей или в первые недели их жизни – не рекомендуется, если ребенок находится на вскармливании молоком матери.

В остальных случаях лечение Берлиприлом кормящих матерей можно рассматривать лишь при крайней необходимости, и проводиться оно должно под наблюдением врача с целью контроля побочных эффектов у младенца.

Фертильность

Исследований на предмет влияния Берлиприла® на фертильность у человека не проводилось. Результаты исследований на предмет токсичности в отношении репродуктивной функции, проведенных на крысах, позволяют предположить, что эналаприл не оказывает влияния на фертильность и функцию репродуктивной системы.

4.7 Влияние на способность к вождению транспортных средств и обслуживанию механизмов

При активном участии в уличном движении или при обслуживании механизмов следует учитывать, что могут появиться головокружение или слабость.

4.8 Побочные действия

Побочные действия классифицированы по следующим критериям:

Очень часто:	$\geq 1/10$
Часто:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Иногда:	$\geq 1/1.000 - < 1/100$
Редко:	$\geq 1/10.000 - < 1/1.000$
Очень редко:	$< 1/10.000$ или
Неизвестно:	на основе имеющихся сведений оценке не поддается

Патология со стороны крови и лимфатической системы

Иногда: анемия (включая апластическую и гемолитическую анемию).

Редко: нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, увеличение лимфоузлов, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Неизвестно: синдром нарушения секреции антидиуретического гормона (SIADH)

Нарушения обмена веществ и питания

Иногда: гипогликемия (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, депрессия.

Иногда: спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, головокружение.

Редко: изменение характера сновидений, нарушения сна.

Нарушения со стороны органов зрения

Очень часто: размытость зрения.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы

Очень часто: головокружение.

Часто: гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), обмороки, боль в грудной клетке, нарушения сердечного ритма, стенокардия, тахикардия.

Иногда: ортостатическая гипотензия, сердцебиение, инфаркт миокарда или церебральный инсульт*, предположительно в результате чрезмерного падения артериального давления у пациентов с наличием высоких факторов риска (см. раздел 4.4)

Редко: синдром Рейно.

Нарушения функции органов дыхания, грудной клетки и средостения

Очень часто: кашель.

Часто: диспноэ.

Иногда: ринорея, боль в горле и осиплость, бронхоспазм/астма.

Редко: легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Патология со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: диарея, боли в животе, изменение вкусового восприятия.

Иногда: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, отсутствие аппетита, явления раздражения желудка, сухость во рту, пептическая язва.

Редко: стоматит/афтозные язвочки, глоссит.

Очень редко: ангионевротический отек кишечника.

Нарушения функции печени и желчевыводящей системы

Редко: печеночная недостаточность, гепатит – гепатоцеллюлярный или холестатический, включая печеночный некроз, холестаз (включая желтуху).

Патология со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

- Часто:* сыпь, гиперчувствительность/ангионевротический отек: сообщалось об ангионевротическом отеке с вовлечением лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4).
- Иногда:* потливость, зуд, крапивница, алоpecia.
- Редко:* мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Сообщалось о симптомокомплексе, который может сопровождаться некоторыми или всеми из следующих побочных действий: лихорадкой, серозитом, васкулитом, миалгией/миозитом, артралгией/артритом, повышением титра антиядерных антител (ANA), повышением СОЭ, эозинофилией и лейкоцитозом. Могут иметь место кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Нарушения функции почек и мочевыводящих путей

- Иногда:* расстройства почечной функции, почечная недостаточность, протеинурия.
- Редко:* олигурия.

Нарушения функции органов репродукции и грудной железы

- Иногда:* импотенция.
- Редко:* гинекомастия.

Нарушения общего характера, а также нарушения, возникающие в месте введения

- Очень часто:* астения.
- Часто:* утомляемость.
- Иногда:* мышечные судороги, приливы, шум в ушах, дискомфорт, лихорадка.

Дополнительные методы исследования

- Часто:* гиперкалиемия, повышение уровня сывороточного креатинина.
- Иногда:* повышение уровня мочевины сыворотки, гипонатриемия.
- Редко:* повышение уровня печеночных ферментов, повышение показателей билирубина сыворотки.

* Частота возникновения сравнима с таковой при приеме плацебо, а также в группах активного контроля при клинических испытаниях.

Сообщения о возможных побочных реакциях

Сообщение о возможных побочных действиях после регистрации лекарственного препарата является важным. Это позволяет продолжать наблюдение за соотношением польза/риск лекарственного препарата.

4.9 Передозировка

В отношении передозировки у человека имеются лишь ограниченные сведения. Как о наиболее отличительном признаке передозировки до настоящего времени сообщалось о тяжелой артериальной гипотензии (появляется, приблизительно, через 6 часов после приема таблеток) с одновременной блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором. В качестве других симптомов, связанных с передозировкой ИАПФ, могут иметь место недостаточность кровообращения, потери электролитов, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, чувство страха и кашель.

После приема 300 мг и 440 мг эналаприла малеата в сыворотке были установлены его концентрации, в 100 и 200 раз превышающие таковые при терапевтических дозах эналаприла малеата.

В качестве лечения при передозировке рекомендуют внутривенную инфузию изотонического раствора натрия хлорида. При падении артериального давления пациента надо уложить в «шоковое» положение. Также можно рассмотреть целесообразность инфузии ангиотензина II и/или внутривенной инфузии катехоламинов (если они есть в распоряжении). Если таблетки были приняты недавно, то следует предпринять меры по элиминации эналаприла малеата (напр., рвота, промывание желудка, применение адсорбентов или натрия сульфата). Эналаприлат можно удалить из системы кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел 4.4 «Пациенты, находящиеся на лечении методом гемодиализа»). При брадикардии, резистентной к лекарствам, показан искусственный водитель ритма. Необходимо постоянно контролировать жизненно важные параметры, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.
Код АТС: C09AA02

Механизм действия

Берлиприл® (эналаприла малеат) – это соль малеиновой кислоты и эналаприла, являющегося производным двух аминокислот (L-аланина и L-пролина). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) представляет собой пептидильдипептидазу, которая катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II – субстанцию, обладающую вазоконстрикторным действием. После всасывания эналаприла малеат подвергается гидролизу до образования эналаприлата, который ингибирует АПФ. Подавление АПФ ведет к уменьшению содержания ангиотензина II в плазме. Это вызывает повышение активности ренина плазмы (результат выпадения отрицательной обратной связи в отношении секреции ренина) и уменьшение секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Поэтому возможно, что Берлиприл® также тормозит распад брадикинина, пептида, оказывающего на сосуды выраженное расслабляющее

действие. Какую роль этот механизм играет в терапевтическом действии эналаприла малеата, пока неясно.

Хотя Берлиприл® оказывает гипотензивное действие, благодаря, в первую очередь, подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, все же эналаприл снижает артериальное давление даже у пациентов с низким уровнем ренина в крови.

Фармакодинамика:

У пациентов с гипертензией Берлиприл® приводит к снижению кровяного давления в положениях лежа и стоя без существенного повышения частоты сердечных сокращений.

Симптомная ортостатическая гипотензия бывает редко. У некоторых пациентов до достижения оптимального уровня снижения артериального давления может пройти несколько недель. Резкая отмена Берлиприла® не сопровождалась чрезмерным повышением артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ наступает, обычно, через 2-4 часа после приема одной дозы эналаприла малеата. Начало гипотензивного действия наблюдалось, чаще всего, через 1 час, а максимальное действие – через 4-6 часов после приема препарата. Длительность действия зависит от дозы. Однако, при рекомендованных дозах гипотензивный и гемодинамический эффекты сохраняются не менее 24 часов.

В исследованиях гемодинамики у пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией, было показано, что снижение артериального давления сопровождалось уменьшением периферического сопротивления в артериях и увеличением минутного объема крови, но частота сердечных сокращений почти не претерпевала изменений. После приема Берлиприла® кровоток в почках увеличивался, степень клубочковой фильтрации оставалась без изменений. Признаков задержки солей или жидкости не было. Однако, у пациентов, у которых до лечения Берлиприлом® степень клубочковой фильтрации была низкой, она повышалась.

В краткосрочных клинических исследованиях у пациентов, страдающих заболеваниями почек в сочетании с диабетом и без него, после приема эналаприла малеата наблюдалось уменьшение альбуминурии, а также уменьшение выведения с мочой IgG и общего белка.

При совместном применении препарата с диуретиками тиазидового ряда гипотензивные эффекты Берлиприла®, по меньшей мере, слагаются. Берлиприл® может уменьшать развитие гипокалиемии, вызванной тиазидами, или препятствовать ее возникновению.

У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и находящихся на лечении препаратами наперстянки и диуретиками, в результате введения эналаприла малеата (перорально или в/в) снижалось периферическое сопротивление и кровяное давление. Минутный объем крови увеличивался; частота сердечных сокращений, которая у пациентов с сердечной недостаточностью, обычно, повышена, напротив, снижалась. Точно так же уменьшалось давление в капиллярах легких. Переносимость физической нагрузки и степень сердечной недостаточности (по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов) таким же образом изменялись в лучшую сторону. При длительном лечении эти эффекты сохраняются.

У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести, эналаприла малеат замедлял прогрессирование дилатации/увеличения сердца и сердечной недостаточности, определяемых по уменьшению конечного

диастолического и систолического объемов в левом желудочке и по увеличению фракции изгнания.

Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с плацебо-контролем (исследование «SOLVD», посвященное профилактике) наблюдались пациенты с бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Пациентов были рандомизированы и получали либо плацебо, либо эналаприла малеат. В плацебо-группе имело место большее количество случаев сердечной недостаточности или летального исхода, по сравнению с группой пациентов, получавших эналаприла малеат. 24,5% пациентов в плацебо-группе и 20,6% в группе, получавшей эналаприла малеат, умерли или же были госпитализированы вследствие появления или усугубления уже имевшейся сердечной недостаточности.

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с плацебо-контролем (исследование «SOLVD», посвященное лечению) наблюдались пациенты с симптомной сердечной недостаточностью, вызванной систолической дисфункцией. Пациенты, у которых проводилось общепринятое лечение симптомной сердечной недостаточности, были рандомизированы в плацебо-группу или в группу, получавшую эналаприла малеат. В плацебо-группе имело место большее количество случаев летального исхода, по сравнению с группой пациентов, получавших эналаприла малеат. В плацебо-группе имело место большее количество случаев летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии, по сравнению с группой пациентов, получавшей эналаприла малеат; причиной этого является, прежде всего, снижение количества летальных исходов по причине прогрессирующей сердечной недостаточности. Меньшее количество пациентов умерло или же было госпитализировано вследствие усугубления сердечной недостаточности. В общей сложности в исследовании «SOLVD» эналаприла малеат снижал у пациентов с дисфункцией левого желудочка риск инфаркта миокарда на 23%, а риск госпитализации по причине нестабильной стенокардии – на 20%.

Два больших контролируемых, рандомизированных испытания (ONTARGET и VA NEPHRON-D) исследовали применение комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензин II рецепторов. Результаты этих исследований указывают на повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Исходя из вышесказанного не рекомендуется совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензин II рецепторов у пациентов, страдающих диабетической нефропатией.

Целью испытания ALTITUDE было изучение возможной эффективности при добавлении алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПМ или блокаторами ангиотензин II рецепторов при лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа и хронической почечной недостаточностью, сердечнососудистым заболеваниями, или обоими сразу. Данное испытание было остановлено досрочно из-за наблюдавшегося увеличения риска появления побочных реакций в группе алискирена по сравнению с группой плацебо.

Также побочные эффекты и серьезные побочные эффекты (гиперкалиемия, гипотензия и почечные нарушения) репортировались чаще в группе алискирена по сравнению с группой плацебо.

Дети и подростки

В отношении пациентов педиатрического профиля старше 6 лет, страдающих артериальной гипертензией, сведения о применении эналаприла малеата ограничены. В одном клиническом исследовании, в котором участвовало 110 пациентов педиатрического профиля в возрасте 6-16 лет, страдающих артериальной гипертензией, пациенты с массой тела ≥ 20 кг и степенью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м², а также пациенты с массой тела < 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг эналаприла малеата в сутки; пациенты с массой тела ≥ 50 кг получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг эналаприла малеата в сутки. При приеме эналаприла

малеата один раз в сутки артериальное давление снижалось в зависимости от дозы. Адекватная зависимость снижения артериального давления от дозы эналаприла малеата наблюдалась во всех подгруппах (возраст, стадия полового созревания, пол, этническая принадлежность). Правда, самые низкие дозы (0,625 мг и 1,25 мг), соответствующие, в среднем, 0,02 мг/кг/сутки, равномерным гипотензивным эффектом, вероятно, не обладают. Максимальная доза, подвергнутая испытаниям, составляла 0,58 мг/кг/сутки (до 40 мг). Профиль побочных действий у детей не отличался от такового у взрослых.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После перорального приема эналаприла малеат быстро всасывается; при этом через один час достигается максимальная его концентрация в плазме. После перорального приема таблетки эналаприла малеата всасывание, определяемое по степени повторного обнаружения в моче, составляет, приблизительно, 60%. После перорального приема Берлиприла® наличие пищи в желудочно-кишечном тракте влияния на степень его всасывания не оказывает.

Эналаприла малеат, принятый перорально, после своего всасывания подвергается быстрому и полномасштабному гидролизу до эналаприлата, мощного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. После перорального приема таблетки эналаприла малеата пик концентрации эналаприлата в плазме обнаруживается, пригл., через 4 часа. Эффективное время полунакопления эналаприлата после многократного перорального приема составляет 11 часов. У пробандов с нормальной почечной функцией концентрация эналаприлата в сыворотке достигает своего стационарного уровня приблизительно через 4 дня после начала лечения.

Распределение

У человека в диапазоне терапевтически значимых концентраций связывание эналаприлата с белками плазмы не превышает 60 %.

Биотрансформация

Кроме превращения в эналаприлат, данных о дальнейшем значимом метаболизме эналаприла малеата не имеется.

Выведение

Эналаприлат выделяется, преимущественно, ренальным путем. Основными компонентами в моче являются эналаприлат, на долю которого приходится около 40% принятой дозы, и неизмененный эналаприла малеат (около 20%).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью экспозиция эналаприла малеата и эналаприлата в организме повышена.

У пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) значение AUC эналаприлата в период стационарного уровня при его применении в количестве 5 мг/сутки было, пригл., в два раза выше, чем у пациентов с нормальной почечной функцией. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) это значение AUC было, пригл., в восемь раз выше. На этой стадии почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата после введения многократных доз удлинен, достижение стационарного уровня замедленно (см. раздел 4.2).

Эналаприлат можно удалить из системы кровообращения с помощью гемодиализа. Эналаприлат поддается диализу, и степень его диализации составляет 62 мл/минуту.

Дети и подростки

Было проведено исследование фармакокинетики с введением различных доз эналаприла малеата (перорально 0,07-0,14 мг/кг/сутки) у 40 страдающих артериальной гипертензией девочек и мальчиков в возрасте от 2 месяцев до 16 лет. В отношении фармакокинетики эналаприлата результаты этого исследования, в общей сложности, больших различий между детьми и взрослыми не дали. Результаты указывают на увеличение AUC (при нормировании доз в расчете на массу тела) с возрастом; однако, такое увеличение AUC не наблюдалось, если дозы нормировали в расчете на площадь тела. В состоянии стационарного уровня средний эффективный период полунакопления эналаприлата составлял 14 часов.

Лактация:

В течение 4 - 6 часов после приема препарата в дозе 20 мг перорально пятью женщинами в послеродовом периоде пик концентрации эналаприла в молоке матери в среднем составлял 1,7 мкг/л (диапазон пиков от 0,54 до 5,9 мкг/л).

Среднее значение пиков концентрации эналаприлата составляло 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л); пики концентрации наблюдались в разное время в течение 24-х часов. Согласно данным по пиковой концентрации в молоке матери, установленная разовая доза для младенца, получающего только молоко матери, не должна превышать 0,16% от дозы матери, подобранной в расчете на кг массы.

У женщины, принимавшей по 10 мг эналаприла в сутки в течение 11 месяцев, пик концентрации, составляющий 2 мкг/л, наблюдался спустя приблизительно 4 часа после приема дозы, а пик концентрации эналаприлата, составляющий 0,75 мкг/л - спустя приблизительно 9 часов после приема дозы. При этом общее суточное содержание эналаприла в молоке матери составило 1,44 мкг/л, а общее суточное содержание эналаприлата - 0,63 мкг/л.

Спустя 4 часа после приема разовой дозы эналаприла 5 мг одной пациенткой и разовой дозы эналаприла 10 мг двумя пациентками уровень содержания эналаприлата в молоке находился ниже предела обнаружения (<0,2 мкг/л), уровень эналаприла не определялся.

5.3 Данные доклинических исследований, касающиеся безопасности

Результаты доклинических исследований (общепринятые исследования на предмет фармакологической переносимости, токсичности при повторном введении, токсичности в отношении генетического аппарата, на предмет канцерогенности и репродуктивной токсичности) не указывают на наличие особой опасности для человека.

В соответствии с результатами исследований токсичности в отношении органов репродукции, проведенных на крысах, эналаприла малеат не обладает влиянием на детородную функцию и способность к размножению, а также не обладает тератогенным действием. В одном исследовании, в котором самкам крыс до спаривания и в период беременности вводили эналаприла малеат, имела место повышенная смертность среди потомства в период лактации. Было доказано, что вещество проходит через плаценту и переходит в молоко матери. Выявлено, что при приеме веществ класса ИАПФ во 2 или 3 триместре они фетотоксичны (наносят вред плоду и/или приводят к его смерти).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**6.1 Список прочих компонентов**

Лактозы моногидрат, магния карбонат основной, легкий, желатин, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, железа оксид коричневый (Е 172).

6.2 Случаи несовместимости

Отпадает.

6.3 Срок годности

- 3 года.

6.4 Особые указания, касающиеся хранения

Хранить при температуре не выше 25° С.
Для защиты от воздействия влаги препарат следует хранить в оригинальной упаковке.

6.5 Вид и содержимое упаковки

Таблетки упакованы в блистеры состоящие из полоски алюминиевой композитной фольги по форме упаковки (ориентированный полиамид 25 мкм/Al 45 мкм/ПВХ 60 мкм) и жесткой алюминиевой фольги для продавливания (Al 20 мкм) с термосварным покрытием. Блистеры упаковываются в складную картонную коробку с листком-вкладышем.

Фасовка:

3 блистера по 10 таблеток в каждом с листком-вкладышем в каждой упаковке.

5 блистеров по 10 таблеток в каждом с листком-вкладышем в каждой упаковке.

10 блистеров по 10 таблеток в каждом с листком-вкладышем в каждой упаковке.

6.6 Условия отпуска

По рецепту врача

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берлин-Хеми АГ
Глиникер Вег 125
12489 Берлин
Германия