

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **БЕРЛІПРИЛ® 10**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* enalapril;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, магнію карбонат легкий, натрію крохмальгліколят (тип А), желатин, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, заліза оксид (Е 172): коричневий.

#### **Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізично-хімічні властивості:* злегка двоопуклі таблетки зі скошеними краями та насічкою для поділу з одного боку, блідо-коричневого кольору.

Таблетки можна розділити на рівні половини.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні. Код АТХ С09А А02.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Берліприл® (еналаприлу малеат) – це сіль малеїнової кислоти еналаприлу, що є похідним двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) є пептидилдипептидазою, яка каталізує перетворення ангіотензину I у пресорну речовину ангіотензин II. Після всмоктування, еналаприлу малеат піддається гідролізу з утворенням еналаприлату, який пригнічує АПФ. У результаті такого пригнічення АПФ концентрація ангіотензину II у плазмі крові зменшується, що у свою чергу, призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові (внаслідок блокування механізму негативного зворотного зв'язку вивільнення реніну), та до зменшення секреції альдостерону.

АПФ є ідентичним до кінази II. Таким чином, Берліприл® може також блокувати розпад брадикініну, потужного вазодепресорного пептиду. Проте роль, яку відіграє даний ефект у терапевтичній дії препарату, залишається невивченою.

## Механізм дії.

Механізм антигіпертензивної дії препарату Берліприл® у першу чергу пов'язаний з пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, еналаприл може знижувати артеріальний тиск навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

## Фармакодинамічні ефекти.

Застосування Берліприлу® у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводить зниження артеріального тиску і в горизонтальному, і у вертикальному положенні, без значного підвищення частоти серцевих скорочень.

Рідко виникає симптоматична ортостатична гіпотензія. У деяких пацієнтів оптимальне зниження артеріального тиску виникає лише через кілька тижнів терапії. Різка припинення терапії Берліприлом® не пов'язано з різким підвищенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай настає через 2-4 години після перорального застосування індивідуальної дози еналаприлу малеату. Антигіпертензивну дію, як правило, відзначають вже через 1 годину після застосування, а максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість дії залежить від дози. Однак при рекомендованих дозах антигіпертензивна та гемодинамічна дія триває щонайменше протягом 24 годин.

Дослідження гемодинаміки у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію довели, що зниження артеріального тиску супроводжувалося зменшенням периферичного опору в артеріях та збільшенням хвилинного об'єму крові, але частота серцевих скорочень майже не змінювалася. Після застосування Берліприлу® кровообіг у нирках збільшувався; ступінь клубочкової фільтрації залишався незмінним. Ознаки затримки натрію та води не спостерігалися. Проте у пацієнтів, у яких швидкість клубочкової фільтрації до початку терапії була низькою, цей показник, як правило, підвищувався.

У короткострокових клінічних дослідженнях у пацієнтів з діабетом і без нього із захворюванням нирок після прийому еналаприлу малеату спостерігалось зменшення альбумінурії, а також зменшення виведення із сечею IgG та загального білка.

При одночасному застосуванні діуретичних засобів групи тіазидів антигіпертензивна дія Берліприлу® має адитивний характер. Берліприл® може зменшити або попередити прояви гіпокаліємії, індукованої тіазидом.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають препарати групи наперстянки та діуретичні засоби, після перорального або внутрішньовенного застосування еналаприлу малеату спостерігалось зменшення периферичного опору та зниження артеріального тиску. Хвилинний обсяг крові збільшувався, тоді як частота серцевих скорочень (яка у пацієнтів із серцевою недостатністю зазвичай підвищена) навпаки – зменшувалася. Так само знижувався тиск у кінцевих легеневих капілярах. Переносимість фізичного навантаження та ступінь серцевої недостатності, визначені за критеріями Нью-Йоркської Асоціації кардіологів, покращилися. При тривалому лікуванні ці ефекти зберігаються.

У пацієнтів із серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості еналаприл уповільнював прогресування дилатації/ збільшення серця та серцевої недостатності, визначених за зменшенням кінцевого діастолічного та систолічного обсягів у лівому шлуночку та за покращенням фракції викиду.

## Клінічна ефективність та безпека.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD, дослідження профілактики) вивчали популяцію пацієнтів з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду < 35 %). 4228 пацієнтів були рандомізовані у групи прийому плацебо (n=2117) або еналаприлу малеату (n=2111). У групі плацебо 818 осіб мали серцеву недостатність або померли (38,6 %), порівняно з 630 пацієнтами в групі еналаприлу малеату (29,8 %) (зниження ризику: 29 %; 95 % ДІ: 21-36 %;  $p < 0,001$ ).

518 пацієнтів у групі плацебо (24,5%) та 434 у групі еналаприлу малеату (20,6 %) померли або були госпіталізовані через розвиток серцевої недостатності або ускладнення вже існуючого захворювання (зниження ризику 20 %; 95 % ДІ: 9-30 %;  $p < 0,001$ ).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD, дослідження лікування) вивчали популяцію пацієнтів з клінічними проявами застійної серцевої недостатності внаслідок систолічної дисфункції (фракція викиду < 35 %). 2569 пацієнтів, які отримували традиційне лікування серцевої недостатності, були рандомізовано розділені на групи прийому плацебо (n=1284) або еналаприлу малеату (n=1285). У групі плацебо було зареєстровано 510 летальних випадків (39,7 %) порівняно з 452 випадками у групі еналаприлу (35,2 %) (зниження ризику: 16 %; 95 % ДІ: 5-26 %;  $p=0,0036$ ). У групі плацебо було зареєстровано 461 летальний випадок через серцево-судинні захворювання порівняно з 399 випадками у групі еналаприлу (зниження ризику: 18 %, 95 % ДІ: 6-28 %,  $p < 0,002$ ) головним чином внаслідок зменшення летальності від прогресивної серцевої недостатності (251 випадок у групі плацебо порівняно з 209 випадками у групі еналаприлу (зниження ризику: 22 %, 95 % ДІ: 6-35 %)). Кілька пацієнтів померли або були госпіталізовані через прогресування серцевої недостатності (736 пацієнтів у групі плацебо та 613 – у групі еналаприлу (зниження ризику: 26 %; 95 % ДІ: 18-34 %;  $p < 0,0001$ )). У цілому у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночку в дослідженні SOLVD еналаприл знижував ризик інфаркту міокарда на 23% (95 % ДІ: 11-34 %;  $p < 0,001$ ), а також ризик госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 20 % (95 % ДІ: 9-29 %;  $p < 0,001$ ).

У двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану окремо та в комбінації з раміприлом) та VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Дослідження лікування діабетичної нефропатії)) вивчалось застосування інгібітору АПФ у комбінації з блокатором рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводили серед пацієнтів, які мали серцево-судинне або цереброваскулярне захворювання в анамнезі, або цукровий діабет 2-го типу, що супроводжувалося ознаками пошкодження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D участь брали пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією. У ході цих досліджень було виявлено незначний сприятливий ефект щодо результатів ниркових та/або серцево-судинних порушень та зниження летальності, тоді як спостерігався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. Враховуючи схожі фармакодинамічні властивості, ці результати також стосуються і інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Саме тому пацієнтам з діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Застосування аліскірену при діабеті 2-го типу, з використанням серцево-ниркових

кінцевих точок) було змодельовано з метою визначення переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок або серцево-судинним захворюванням, або обома. Дослідження було достроково припинено через підвищений ризик виникнення небажаних явищ. Летальний випадок з причини серцево-судинного захворювання або інсульт частіше виникали у групі аліскірену, ніж у групі плацебо, а також серйозні небажані явища, що є предметом дослідження (гіперкаліємія, гіпотензія та ниркова дисфункція).

#### Діти.

Існує обмежений досвід застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком > 6 років. У клінічних дослідженнях з участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років, у яких маса тіла становила  $\geq 20$  кг, а швидкість клубочкової фільтрації > 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, пацієнти, маса тіла яких була < 50 кг отримували 0,625 мг; 2,5 мг або 20 мг еналаприлу малеату щоденно, а пацієнти з масою тіла понад  $\geq 50$  кг отримували 1,25 мг; 5 мг або 40 мг еналаприлу малеату щоденно. При прийомі 1 раз на добу еналаприлу малеат знижував артеріальний тиск залежно від дози. Дозозалежний антигіпертензивний ефект спостерігався в усіх підгрупах (за віком, стадією Таннера, статтю, расою). Проте при застосуванні найменших досліджуваних доз 0,625 мг та

1,25 мг, що відповідає у середньому 0,02 мг/кг 1 раз на добу, не було виявлено відповідної антигіпертензивної ефективності. Максимальна доза препарату, що вивчали під час дослідження, становила 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз щоденно. Профіль небажаних явищ у дітей був аналогічним тому, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

#### Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому еналаприлу малеат швидко всмоктується і його максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається через 1 годину. Після перорального застосування таблетки еналаприлу малеату всмоктування, що визначається за ступенем повторного визначення в сечі, становить приблизно 60 %. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування Берліприлу® при пероральному застосуванні. Після всмоктування еналаприлу малеат, вжитий перорально, піддається швидкому та повномасштабному гідролізу до еналаприлату, потужного інгібітора ангіотензинперетворюваль-

ного ферменту. Пік концентрації еналаприлату у плазмі крові досягається через 4 години після прийому пероральної дози таблетки еналаприлу.

Ефективний період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин. У людей із нормальною функцією нирок стабільна концентрація еналаприлату у сироватці крові досягалася після чотирьох днів лікування.

Розподілення. У діапазоні терапевтично значущих концентрацій у людини зв'язування з протеїнами плазми крові не перевищує 60%.

Біотрансформація. Окрім перетворення в еналаприлат, даних про подальший значущий метаболізм еналаприлу малеату немає.

Виведення. Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основним компонентом у сечі є еналаприлат, кількість якого становить 40 % від прийнятої дози, та незмінений еналаприлу

малеат (приблизно 20 %).

Порушення функції нирок. У пацієнтів з нирковою недостатністю експозиція еналаприлу малеату та еналаприлату в організмі підвищена. У пацієнтів із легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) значення AUC (площі під кривою) еналаприлату під час постійного застосування 5 мг/добу було приблизно у 2 рази вищим, ніж у хворих з нормальною функцією нирок. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) це значення AUC збільшилось приблизно у 8 разів. На цій стадії ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату після багаторазового застосування еналаприлу малеату подовжується, а досягнення стаціонарного рівня уповільнюється (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Еналаприлат можна видалити з крові за допомогою гемодіалізу. Ступінь його діалізації становить 62 мл/хв.

#### Діти.

Були проведені дослідження фармакокінетики із застосуванням багаторазових доз у 40 дітей, хлопчиків та дівчаток, з артеріальною гіпертензією віком від 2 місяців до 16 років, які приймали еналаприл малеат перорально в дозі від 0,07 до 0,14 мг/кг на добу. У фармакокінетиці еналаприлату великих розбіжностей між дітьми та дорослими не виявлено. Результати свідчать про збільшення AUC (при нормуванні доз у розрахунку на масу тіла) з віком, однак таке збільшення AUC не спостерігалось, якщо дози нормувалися у розрахунку на площу тіла. У стаціонарному стані середній ефективний період напівнакопичення еналаприлату становив 14 годин.

#### Годування груддю.

Через 4-6 годин після прийому однократної пероральної дози 20 мг у п'ятих жінок після пологів середня максимальна концентрація еналаприлу у грудному молоці дорівнювала 1,7 мкг/л (діапазон 0,54-5,9 мкг/л).

Середня максимальна концентрація еналаприлату у грудному молоці становила 1,7 мкг/л (діапазон 1,2 - 2,3 мкг/л); піки концентрацій спостерігалися у різний час протягом до 24-годинного періоду. Виходячи зі значень максимальної концентрації у грудному молоці, максимальний обсяг споживання дитиною, яка знаходиться винятково на грудному годуванні, становить 0,16 % від материнської дози.

Максимальна концентрація еналаприлу у грудному молоці жінки, яка перорально приймала еналаприл у дозі 10 мг на добу протягом 11 місяців, становила 2 мкг/л через 4 години після прийому дози, а максимальна концентрація еналаприлату - 0,75 мкг/л - приблизно через 9 годин після прийому дози. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату у грудному молоці, що вимірювали протягом доби, становила 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л відповідно.

Не можливо було визначити концентрацію еналаприлату у грудному молоці ( $< 0,2$  мкг/л) через 4 години після прийому однократної дози еналаприлу 5 мг в однієї матері та дози 10 мг у двох матерів; концентрації еналаприлу не були визначені.

#### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 35\%$ ).

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до будь-якої із допоміжних речовин або інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіонабряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
- Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування Берліприлу® 10 з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном: лікування Берліприлом® не слід розпочинати раніше ніж через 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану (див. також розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Препарати, що підвищують ризик виникнення ангіонабряку.***

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик виникнення ангіонабряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Супутній прийом інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може підвищувати ризик виникнення ангіонабряку (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм, або сольові замінники, що містять калій.***

Незважаючи на те, що рівень калію в сироватці зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують терапію еналаприлом, може виникнути гіперкаліємія.

Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), калієві добавки або сольові замінники, що містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Необхідно дотримуватись обережності при одночасному призначенні Берліприлу® з іншими речовинами, що підвищують вміст калію в сироватці крові,

такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Тому комбінація Берліприлу® з вищезгаданими препаратами не рекомендована. Якщо супутній прийом є показаним, їх слід застосовувати з обережністю та при регулярному контролі рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Циклоспорин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та циклоспорину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендовано контролювати рівень калію в сироватці крові.

#### Гепарин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та гепарину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендовано контролювати рівень калію в сироватці крові.

#### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Дані клінічних досліджень свідчать про те, що порівняно із застосуванням монокомпонентних засобів, що чинять вплив на РААС, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II або аліскіреном пов'язана з підвищеною частотою виникнення небажаних явищ, таких як, наприклад, гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність) (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції», «Особливості застосування»).

#### Діуретичні засоби (тіазидового ряду або петльові діуретики).

Попереднє лікування діуретиками у високих дозах може на початку терапії еналаприлу малеатом призвести до гіповолемії та таким чином підвищити ризик розвитку гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивний ефект можна зменшити, якщо відмінити діуретик, компенсувати нестачу рідини або солей в організмі, якщо почати терапію еналаприлом з його низьких доз.

#### Тромболітики.

Повідомлялося про підвищений ризик виникнення ангіонабряку у пацієнтів, які при застосуванні альтеплази супутньо приймають інгібітори АПФ, включаючи еналаприл (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Інші антигіпертензивні препарати.

Одночасне застосування цих засобів може посилювати гіпотензивний ефект еналаприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилататорами також може призводити до подальшого зниження артеріального тиску.

#### Літії.

Були повідомлення про минуле підвищення концентрації літію в сироватці крові та про його токсичні ефекти при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. При одночасному застосуванні діуретиків тіазидового ряду та інгібіторів АПФ може підвищитися концентрація літію в сироватці крові і тим самим – ризик інтоксикації літієм. Тому одночасне застосування еналаприлу малеату та літію не рекомендується; якщо ця комбінація все ж таки необхідна, то

рекомендується здійснювати ретельний контроль рівня сироваткового літію (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Трициклічні антидепресанти/нейролептики/засоби для анестезії та наркозу.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із певними анестетиками, трициклічними антидепресантами та нейролептиками може призвести до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Нестероїдні протизапальні лікарські засоби, в тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2.

Постійне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів може послабляти антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

При одночасному застосуванні НПЗЛЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2 та антагоністи рецепторів ангіотензину II або інгібітори АПФ, ефекти стосовно підвищення рівня калію в сироватці крові підвищуються та можуть призвести до погіршення функції нирок. Ці явища, зазвичай, мають оборотний характер. У поодиноких випадках може мати місце гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів зі зниженням ниркової функції (наприклад, пацієнти літнього віку або хворі зі зниженням кількості рідини в організмі, у тому числі внаслідок застосування діуретичних засобів).

Тому слід з обережністю призначати таку комбінацію ліків пацієнтам з порушеною функцією нирок. Як на початку лікування одночасно із зазначеними засобами, так і періодично після закінчення їх застосування пацієнту необхідно забезпечити відповідне надходження рідини в організм та контроль функції нирок.

#### Препарати золота.

У поодиноких випадках зареєстроване виникнення нітритоїдних реакцій (симптоми, що включають припливи до обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у хворих, які отримували лікування ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та супутньо застосовували терапію інгібіторами АПФ, у тому числі еналаприлом.

#### Симпатоміметичні засоби.

Симпатоміметичні засоби можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

#### Антидіабетичні лікарські засоби.

Результати епідеміологічних досліджень вказують, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) можливе посилення гіпоглікемічної дії з ризиком гіпоглікемії. Очевидно, такі випадки мають місце, зокрема у перші тижні комбінованого лікування, а також у пацієнтів зі зниженням функції нирок (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

#### Метформін.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з метформіном може підвищити ризик розвитку лактоацидозу (можливо, через порушення функції нирок). Тому метформін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з групи ризику та необхідно здійснювати ретельний моніторинг функції нирок.

### Алкоголь.

Алкоголь посилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

### Ацетилсаліцилова кислота, $\beta$ -блокатори.

Еналаприл можна безпечно застосувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у дозах, що застосовують у кардіології) та  $\beta$ -блокаторами.

## **Особливості застосування.**

### Симптоматична артеріальна гіпотензія.

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією артеріальна гіпотензія спостерігається рідко. При нестачі рідини в організмі, наприклад внаслідок застосування діуретичних засобів, вживання їжі з малим вмістом солі, проведення гемодіалізу, діареї або блювання у хворих на артеріальну гіпертензію при лікуванні Берліприлом<sup>®</sup> симптоматична артеріальна гіпотензія розвивається частіше (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). У хворих із серцевою недостатністю, що супроводжується нирковою недостатністю або без неї, також може спостерігатись артеріальна гіпотензія. Найчастіше це виникає у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю на тлі застосування великих доз петльових діуретичних засобів, наявності гіпонатріємії або функціонального ниркового порушення. У таких пацієнтів починати терапію Берліприлом<sup>®</sup> слід під наглядом лікаря, який контролює підбір дози Берліприлу<sup>®</sup> та/або діуретика. Так само можна чинити з хворими на ішемічну хворобу серця або цереброваскулярну патологію, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або до інсульту. У випадку розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно перевести в горизонтальне положення та провести, у разі необхідності, внутрішньовенну інфузію розчину натрію хлориду. Минуща артеріальна гіпотензія при застосуванні Берліприлу<sup>®</sup> не є протипоказанням для подальшого лікування, яке можна продовжити після нормалізації артеріального тиску, завдяки компенсуванню об'єму циркулюючої крові. У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю із нормальним або пониженим артеріальним тиском під впливом Берліприлу<sup>®</sup> може спостерігатись додаткове зниження артеріального тиску. Такий ефект є повністю очікуваним і зазвичай не є приводом для відміни лікарського засобу. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, то може виникнути необхідність зменшення дози та/або відміни діуретика та/або Берліприлу<sup>®</sup>.

### Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку; їхнього прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

### Порушення функції нирок.

У пацієнтів зі зниженням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу малеату слід підбирати залежно від кліренсу креатиніну у пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а потім підтримуючу дозу підбирати залежно від реакції пацієнта на лікування. У таких пацієнтів контроль калію та креатиніну сироватки крові є рутинним у рамках звичайного медичного спостереження.

Зокрема, були повідомлення про розвиток ниркової недостатності при застосуванні еналаприлу малеату, переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, що були першопричиною захворювання, у тому числі зі стенозом ниркових артерій. Така ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом малеатом, носить оборотний характер за умови її своєчасної діагностики та відповідного лікування.

У деяких хворих на артеріальну гіпертензію, що не мали раніше явного захворювання нирок, комбінація еналаприлу малеату з діуретичним засобом може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові. У таких випадках може виникнути потреба у зменшенні дози еналаприлу малеату та/або відміні діуретика. У такій ситуації варто розглянути можливість стенозу ниркових артерій як причину цих явищ (див. розділ «Особливості застосування: Реноваскулярна гіпертензія»).

#### Реноваскулярна гіпертензія.

У пацієнтів з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки при лікуванні інгібіторами АПФ існує високий ризик зниження артеріального тиску або розвитку ниркової недостатності. При цьому може виникнути втрата функції нирок, яка проявляється лише незначними змінами показників креатиніну сироватки крові. Лікування цих пацієнтів потрібно розпочинати з низьких доз і під пильним наглядом лікаря, ретельно титруючи дозу та контролюючи ниркову функцію.

#### Трансплантація нирок.

Досвід застосування Берліприлу® пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній, тому лікування таких пацієнтів цим препаратом не рекомендується.

#### Порушення функції печінки.

При лікуванні інгібіторами АПФ зрідка спостерігався синдром, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує аж до блискавичного печінкового некрозу (іноді) з летальним результатом. Патогенез цього синдрому неясний. У випадку пацієнтів, у яких при лікуванні інгібіторами АПФ спостерігається жовтяниця або виражене підвищення рівня печінкових ферментів, необхідно припинити терапію інгібіторами АПФ та призначити відповідне лікування.

#### Нейтропенія/агранулоцитоз.

Були повідомлення про розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами АПФ. У пацієнтів з нормальною нирковою функцією та без особливих факторів ризику нейтропенія з'являється рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які проходять імуносупресантну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів виникали тяжкі інфекційні захворювання, які іноді не піддавались інтенсивній антибіотикотерапії. Якщо еналаприлу малеат застосовується у таких пацієнтів, їм рекомендується регулярний контроль кількості лейкоцитів крові, а пацієнти зобов'язані інформувати лікаря про всі ознаки будь-якої інфекції.

#### Гіперчутливість/ангіонабряк.

Були зареєстровані повідомлення про розвиток ангіонабряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами

ангіотензинперетворювального ферменту, включаючи Берліприл®. Ці явища можуть з'явитися під час лікування у будь-який момент. У таких випадках, Берліприл® треба негайно відмінити та встановити за пацієнтом ретельний нагляд того, щоб до виписки з лікарні переконатися у повному зворотному розвитку симптомів. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Були також зареєстровані повідомлення про поодинокі летальні випадки на тлі розвитку набряку гортані та язика. При набряку язика, надгортанника або гортані існує підвищений ризик виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у хворих, які перенесли операцію на дихальних шляхах. При залученні язика, голосових зв'язок або гортані з появою загрози обструкції дихальних шляхів необхідно невідкладно розпочати відповідне лікування, наприклад, підшкірне введення розчину адреналіну у співвідношенні 1:1000 (0,3-0,5 мл), та/або вжити заходів для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси порівняно із іншими расами зареєстровано більшу частоту випадків ангіонабряків при терапії інгібіторами АПФ.

У пацієнтів з наявністю в анамнезі ангіонабряку, спричиненого не інгібіторами АПФ, можливо, є підвищений ризик його розвитку при застосуванні інгібіторів АПФ (також див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик виникнення ангіонабряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не слід розпочинати раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози Берліприлу®. Терапію Берліприлом® не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасний прийом інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може підвищувати ризик розвитку ангіонабряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з респіраторним порушенням або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно дотримуватись обережності на початковому етапі прийому рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ.

Підвищений ризик виникнення ангіонабряку був виявлений при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та альтеплази (тромболітична терапія).

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії, спрямованої проти отрути перетинчастокрилик.

Зрідка при проведенні десенсибілізуючої терапії проти отрути перетинчастокрилик та одночасному застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалися анафілактоїдні реакції, що представляють загрозу для життя. Ці реакції можна уникнути, тимчасово відмінивши інгібітори АПФ до початку десенсибілізуючої терапії.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ-аферез) із застосуванням декстрансульфату зрідка мали місце

анафілактоїдні реакції, що представляють загрозу для життя. Якщо ЛПНЩ-аферез показаний, то інгібітори АПФ також слід тимчасово замінити іншими засобами для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності.

#### Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу.

Повідомлялось про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на діалізі з використанням мембран з високою щільністю потоку (наприклад, «AN 69®») та одночасно застосовують інгібітори АПФ. У таких пацієнтів, слід розглядати застосування діалітичних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

#### Пацієнти, які страждають на цукровий діабет.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які отримують лікування пероральними антидіабетичними лікарськими засобами або інсуліном, та яким додатково призначили інгібітори АПФ, слід ретельно контролювати рівень глюкози в крові, особливо протягом першого місяця комбінованого застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Кашель.

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель має непродуктивний стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

#### Оперативні втручання/анестезія.

Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприлу малеат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому виникає артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона може бути відкорегована шляхом збільшення об'єму рідини.

-

-

#### Калій сироватки крові.

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають калієві добавки (включаючи сольові замінники), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або ко-тримоксазол (також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), гепарин, циклоспорин і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики, триметоприм, ко-тримоксазол і калієві добавки слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ (для блокаторів рецепторів ангіотензину див. «Подвійна блокада РААС» у цьому розділі).

Необхідно контролювати рівень калію у сироватці крові та функцію нирок (див. «Порушення функції нирок» у цьому розділі та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Додатковими факторами ризику розвитку гіперкаліємії є вік (> 70 років), цукровий діабет, гіпоальдостеронізм, транзиторні стани, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, інколи летальну аритмію.

#### Літій.

У цілому препарати літію не рекомендується комбінувати з еналаприлом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та знижує функцію нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності). Тому здійснювати подвійну блокаду РААС за допомогою комбінованої терапії з інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II або аліскіреном не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, проводити терапію слід під ретельним наглядом лікаря та здійснювати періодичний моніторинг функції нирок, рівнів електролітів та артеріального тиску.

У пацієнтів з діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

#### Лактоза.

Берліприл® містить лактозу, і тому пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази та синдромом мальабсорбції глюкози-галактози цей препарат застосовувати не слід. Вміст лактози в 1 таблетці препарату Берліприл® містить менше ніж 200 мг лактози у таблетці.

#### Застосування дітям.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування еналаприлу малеату у дітей віком від 6 років, які страждають на артеріальну гіпертензію, обмежені, а досвід застосування при інших показаннях відсутній. Фармакокінетичні дані щодо застосування препарату у дітей віком від 2 місяців обмежені (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози»). Берліприл® призначений тільки дітям з артеріальною гіпертензією, але він не рекомендується для застосування при інших показаннях.

Через відсутність відповідної інформації не рекомендується застосовувати еналаприл дітям із показником клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Вагітність.

Не слід розпочинати лікування інгібіторами АПФ у період вагітності.

У разі необхідності тривалої терапії інгібіторами АПФ жінкам, які планують вагітність, показане альтернативне лікування антигіпертензивними засобами, профіль безпеки застосування яких у період вагітності встановлений (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Якщо діагностовано вагітність, то лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Етнічні відмінності.

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у чорношкірих пацієнтів ніж у нечорношкірих пацієнтів, можливо, через високу поширеність низького рівня реніну серед представників чорношкірої популяції, які хворіють на гіпертонію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність.*

Протипоказано застосовувати препарат вагітним жінкам та жінкам, які планують вагітність.

Якщо вагітність підтверджено під час терапії цим лікарським засобом, його застосування треба негайно припинити і розпочати лікування альтернативними засобами, якщо це необхідно.

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенезу внаслідок застосування інгібіторів АПФ під час першого триместру вагітності не були переконливими, однак незначне підвищення ризику не виключається. У разі необхідності тривалої терапії інгібіторами АПФ жінкам, які планують вагітність, показане альтернативне лікування антигіпертензивними засобами, безпеку застосування яких у період вагітності визначено.

Терапія інгібіторами АПФ під час II та III триместру вагітності спричиняє фетотоксичність (порушення функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

У матері існує ризик виникнення олігогідрамніону, що може спричинити зниження функції нирок плода та контрактуру м'язів кінцівок, деформації кісток черепа та обличчя, розвиток гіпоплазії легенів.

Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався протягом другого триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження нирок та черепа.

Дітей, матері яких у період вагітності застосовували інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати на предмет артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Період годування груддю.*

Обмежені фармакокінетичні дані підтверджують вміст інгібіторів АПФ у молоці матері в незначній концентрації (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначимими, застосування Берліприлу® не рекомендується у період годування груддю недоношених та немовлят в перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід в цьому питанні. Якщо новонароджена дитина старша, тоді в таких випадках лікування Берліприлом® жінок, які годують груддю, можна розглядати лише якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

### *Фертильність.*

Дослідження стосовно ефектів Берліприлу® на фертильність людини не проводилися.

Результати досліджень репродуктивної токсичності свідчать, що еналаприл не має впливу на фертильність та репродуктивні характеристики у щурів.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

При керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення або слабкості.

### **Спосіб застосування та дози.**

Дозу препарату слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та від дії препарату на артеріальний тиск.

Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу®.

### *Артеріальна гіпертензія.*

Початкова доза Берліприлу® становить від 5 мг до 20 мг залежно від ступеня тяжкості гіпертензії та стану пацієнта (див. далі). Препарат Берліприл® приймати 1 раз на добу.

При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза препарату становить 5-10 мг.

У пацієнтів із вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад при реноваскулярній гіпертензії, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсації серцевої діяльності або тяжкій артеріальній гіпертензії) після прийому початкової дози може мати місце значне зниження артеріального тиску. У таких пацієнтів лікування треба розпочинати з дози 5 мг або з меншої дози та під ретельним наглядом лікаря.

При попередній терапії діуретиками у високих дозах може розвиватися дефіцит рідини та виникати ризик розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче. За можливості лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування Берліприлом®. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг один раз на добу. Максимальна підтримуюча доза становить 40 мг на добу.

### *Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка.*

При лікуванні симптоматичної серцевої недостатності (СН) Берліприл® призначати додатково до діуретиків, а за необхідності до препаратів наперстянки або бета-адреноблокаторів. Початкова доза Берліприл® для пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або

безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (БДЛШ) становить 2,5 мг, та для того щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск, терапію треба розпочинати під ретельним наглядом лікаря. Якщо після початку лікування Берліприл® при серцевій недостатності симптоматична гіпотензія не виникає або усувається, дозу препарату слід поступово підвищувати до загальноприйнятої підтримуючої дози 20 мг, яку приймати одноразово або, залежно від переносимості пацієнта, розподіляти на 2 прийоми. Таке титрування дози рекомендується проводити протягом 2-4 тижнів терапії. Максимальна доза становить 40 мг еналаприлу на добу, яку слід ділити на два прийоми.

*Рекомендоване титрування дози препарату Берліприл® у пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.*

| Тиждень       | Дозування, мг/добу                                                  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| Тиждень 1     | Дні 1-3: 2,5 мг/добу* одноразово<br>Дні 4-7: 5 мг/добу за 2 прийоми |
| Тиждень 2     | 10 мг/добу одноразово або за 2 прийоми                              |
| Тиждні 3 та 4 | 20 мг/добу одноразово або за 2 прийоми                              |

\* Слід дотримуватися особливої обережності щодо пацієнтів з порушенням функції нирок та пацієнтів, які приймають діуретичні лікарські засоби (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед і після початку терапії препаратом Берліприл® слід провести ретельний контроль артеріального тиску і ниркової функції (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки були зареєстровані повідомлення про гіпотензію та (рідше) як наслідок ниркову недостатність. Перед початком лікування препаратом Берліприл®, у разі можливості, зменшувати дозу діуретиків, що застосовують пацієнти. Прояв гіпотензії на початку лікування Берліприлом® не є ознакою її розвитку при тривалому лікуванні, і не виключає подальше застосування лікарського засобу. Також слід проводити контроль рівня калію сироватки та ниркової функції.

*Дозування при нирковій недостатності.*

Як правило, слід збільшити інтервали між прийомами препарату та/або зменшити його дозу.

| Кліренс креатиніну (КК), мл/хв | Початкова доза, мг/добу          |
|--------------------------------|----------------------------------|
| 30 < КК < 80 мл/хв             | 5-10 мг                          |
| 10 < КК ≤ 30 мл/хв             | 2,5 мг                           |
| КК ≤ 10 мл/хв                  | 2,5 мг у дні проведення діалізу* |

\*див. розділ «Особливості застосування». Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу.

Еналаприлат піддається діалізу. Дозу в дні, в які діаліз не проводиться, корегувати залежно від ступеня зниження артеріального тиску.

*Пацієнти літнього віку.*

Дозу слід підбирати відповідно до ниркового стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти з артеріальною гіпертензією віком > 6 років.*

Клінічні дані щодо застосування Берліприлу® у хворих педіатричного профілю з артеріальною гіпертензією обмежені (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Якщо пацієнт здатний ковтати таблетки, дозу слід підбирати індивідуально залежно від його стану, ступеня зниження артеріального тиску та маси тіла. Дітям з масою тіла від 20 до < 50 кг рекомендована початкова доза становить 2,5 мг, а для пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг – 5 мг. Берліприл® призначати 1 раз на добу. Дозу слід підбирати залежно від потреб пацієнта. Не слід перевищувати максимальну добову 20 мг для пацієнтів із масою тіла від 20 кг до < 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла більше 50 кг (див. розділ «Особливості застосування»).

Берліприл® не рекомендується дітям із показником клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність відповідної інформації.

*Спосіб застосування:* для орального застосування.

### *Діти.*

Берліприл® протипоказаний дітям віком молодших 6 років. Дані щодо ефективності та безпеки застосування еналаприлу малеату у дітей старших 6 років, які страждають на артеріальну гіпертензію, обмежені, а досвід застосування при інших показаннях відсутній.

Фармакокінетичні дані щодо застосування препарату у дітей віком старших 2 місяців обмежені. Берліприл® призначений тільки дітям з артеріальною гіпертензією, але він не рекомендується для застосування при інших показаннях.

Через відсутність відповідної інформації не рекомендується застосовувати Берліприл® дітям із показником клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

### **Передозування.**

Відомості щодо передозування у людини обмежені. Найбільш вірогідними ознаками передозування дотепер вважаються виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і співпадає з блокадою системи ренін-ангіотензин, і ступор. Симптоми, що пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітні порушення, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, посилене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривогу та кашель. Після застосування 300 мг та 440 мг еналаприлу малеату у сироватці крові були визначені концентрації еналаприлату у 100 та 200 разів відповідно, вищі за показники, що спостерігалися при застосуванні препарату у терапевтичних дозах.

Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенна інфузія розчину натрію хлориду. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення.

Також можливе інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат було прийнято нещодавно, слід вжити заходів щодо виведення еналаприлу малеату (наприклад, викликання блювання, промивання шлунка, призначення адсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат видаляється із загального кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу). При резистентній брадикардії показаний електрокардіостимулятор. Необхідно постійно контролювати життєво важливі показники, рівень електролітів та креатиніну у сироватці крові.

## **Побічні реакції.**

Для оцінки частоти виникнення побічних явищ, що розвинулися внаслідок застосування еналаприлу, використовують наступну класифікацію: дуже часто:  $\geq 1/10$ , часто:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечасто:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; рідко:  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ; дуже рідко:  $< 1/10000$  та невідома: відсутність можливості оцінки за наявними даними.

*З боку крові та лімфатичної системи:* нечасто – анемія (апластична та гемолітична у тому числі); рідко – нейтропенія, зниження гемоглобіну і гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку ендокринної системи:* невідомо – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

*З боку обміну речовин та харчування:* нечасто – гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – лактоацидоз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*З боку нервової системи та психічні розлади:* часто – головний біль, депресія; нечасто – сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, головокружіння; рідко: порушення сну, аномальні сновидіння.

*З боку органів зору:* дуже часто – розмитість зору.

*З боку серцево-судинної системи:* дуже часто – запаморочення; часто – артеріальна гіпотензія (ортостатична гіпотензія у тому числі), синкопе, біль у грудній клітці, порушення ритму, стенокардія, тахікардія; нечасто: ортостатична гіпотензія, посилене серцебиття, інфаркт міокарда або серцево-судинні напади (частота виникнення порівняна з показниками у групі плацебо, а також у групах активного контролю в клінічних дослідженнях), вірогідно, внаслідок вторинного зниження артеріального тиску у пацієнтів з наявністю високих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»); рідко: синдром Рейно.

*З боку органів дихання, органів грудної клітини та середостіння:* дуже часто – кашель; часто – диспное; нечасто – ринорея, біль у горлі та охриплість, бронхоспазм/астма; рідко – легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозильнофільна пневмонія.

*З боку травного тракту:* дуже часто – нудота; часто – діарея, абдомінальний біль, зміна смакового сприйняття; нечасто: кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептична виразка; рідко – стоматит/афтозні виразки, глосит; дуже рідко – ангіонабряк кишечника.

*З боку печінки та жовчовивідної системи:* рідко – печінкова недостатність, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит (печінковий некроз у тому числі), холестаза (жовтяниця у тому числі).

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – висип, реакції гіперчутливості/ангіонабряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – пітливість, свербіж, кропив'янка, алопеція; рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пухирчатка, еритродермія.

Були зареєстровані повідомлення про комплекс симптомів, який може супроводжуватися

деякими або усіма наступними явищами: пропасницею, серозитом, васкулітом, міалгією/міозитом, артралгією/артритом, позитивний тест на антинуклеарні антитіла (ANA), підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілією та лейкоцитозом. Може виникати висип, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* нечасто – ниркова недостатність, порушення функції нирок, протеїнурія; рідко – олігурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* дуже часто – астенія; часто – підвищена втомлюваність; нечасто – м'язові судоми, припливи, шум у вухах, відчуття дискомфорту, пропасниця.

*Дані лабораторного обстеження:* часто – гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; нечасто – підвищення рівня сечовини сироватки крові, гіпонатріємія; рідко – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення показників білірубіну сироватки крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли при застосування лікарського засобу у післяреєстраційний період, є надзвичайно важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці!

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Блістер по 10 таблеток; по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Берлін-Хемі АГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Заявник.**

Берлін-Хемі АГ.

**Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.