

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІПРИЛ® 5

Склад:

діюча речовина: enalapril maleate;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат легкий, желатин, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: майже білого кольору таблетки, злегка опуклі з обох сторін, зі скошеними краями та насічкою для поділу з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Берліприл® 5 (еналаприлу малеат) – сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.

Механізм дії.

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) є пептидилдипептидазою, яка каталізує перетворення ангіотензину I у пресорну речовину ангіотензин II. Після абсорбції еналаприлу малеат гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ спричиняє зниження рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до підвищення активності реніну у плазмі (внаслідок блокування механізму негативного зворотного зв'язку вивільнення реніну) і до зменшення секреції альдостерону.

АПФ є ідентичним до кінінази II. Таким чином, Берліприл® 5 також може блокувати розщеплення брадикініну, потужного вазодепресорного пептиду. Проте роль, яку відіграє даний ефект у терапевтичній дії еналаприлу, залишається не вивченою.

Механізм, завдяки якому Берліприл® 5 знижує артеріальний тиск, пов'язують передусім із

пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Берліприл® 5 може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування Берліприлу® 5 пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевих скорочень.

Симптоматична постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може потребувати кількох тижнів терапії. Раптова відміна Берліприлу® 5 не асоціювалася зі швидким підвищенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай відбувається через 2–4 години після перорального прийому разової дози еналаприлу малеату. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4–6 годин після застосування. Тривалість ефекту залежить від дози. Однак при прийомі рекомендованих доз було продемонстровано, що антигіпертензивний і гемодинамічний ефекти підтримувались 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 незначно змінювалася або не змінювалася. Після застосування Берліприлу® 5 кровообіг у нирках збільшувався; ступінь клубочкової фільтрації залишався незмінним. Ознаки затримки натрію та води не спостерігалися. Проте у пацієнтів, у яких швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) до початку терапії була низькою, цей показник, зазвичай, підвищувався.

У короткострокових клінічних дослідженнях у пацієнтів із захворюваннями нирок як з наявністю, так і при відсутності цукрового діабету 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® 5 має адитивний характер. Берліприл® 5 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 об'єм крові збільшувався, тоді як частота серцевих скорочень (у пацієнтів із серцевою недостатністю зазвичай підвищена), навпаки, зменшувалася. Так само знижувався тиск у кінцевих легневих 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 об'ємів у лівому шлуночку та за покращенням фракції викиду.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD, дослідження профілактики) вивчали популяцію пацієнтів із 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 із 630 пацієнтами у 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 із 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 (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 %; $p < 0,0001$)). Загалом у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка 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)) вивчалася застосування інгібітора АПФ у комбінації з блокатором рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводили з участю пацієнтів, які мали серцево-судинне або цереброваскулярне захворювання в анамнезі або цукровий діабет II типу, що супроводжувалося ознаками пошкодження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D брали участь пацієнти з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією. У процесі 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. Зважаючи на схожі фармакодинамічні властивості, ці результати також стосуються й 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 II типу, з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) було змодельоване з метою визначення переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічною хворобою нирок та/або серцево-судинним захворюванням. 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, як і інші серйозні небажані явища, що є предметом дослідження (гіперкаліємія, гіпотензія та ниркова дисфункція).

Клінічна фармакологія у дітей.

Існує обмежений досвід застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років. У клінічних дослідженнях з участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років, у яких маса тіла становила ≥ 20 кг, а швидкість клубочкової фільтрації > 30 мл/хв/1,73 м², 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 ≥ 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, яку 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, його максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом першої години. За даними виведення із сечею, ступінь всмоктування еналаприлу малеату при пероральному прийомі таблеток становить приблизно 60 %. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на абсорбцію перорального лікарського засобу Берліприл® 5. Після всмоктування прийнятий перорально еналаприлу малеат швидко та повністю гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітора АПФ. Пік концентрації еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після перорального прийому таблеток еналаприлу.

Ефективний період напіввиведення ($T_{1/2}$) еналаприлату після багаторазового перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. У пацієнтів з нормальною функцією нирок концентрації еналаприлату у сироватці крові в стаціонарному стані були досягнуті після 4 днів лікування.

Розподіл.

У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій не більше 60 % еналаприлату зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація.

За винятком перетворення на еналаприлат, більше не існує жодного значного свідчення щодо метаболізму еналаприлу малеату.

Виведення.

Еналаприлат виводиться головним чином нирками. Головними компонентами у сечі є еналаприлат, кількість якого становить приблизно 40 % дози, та незмінений еналаприлу

малеат (приблизно 20 %).

Порушення функції нирок.

У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу малеату та еналаприлату. Після введення 5 мг 1 раз на добу пацієнтам з легкими або помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40–60 мл/хв) значення AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час») еналаприлату в стабільному стані було приблизно в 2 рази більшим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) величина AUC збільшилася приблизно у 8 разів. На цій стадії ниркової недостатності ефективний $T_{1/2}$ еналаприлату після багаторазового застосування еналаприлу малеату подовжується, а швидкість досягнення стаціонарного рівня уповільнюється (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс при діалізі становить 62 мл/хв.

Діти.

Були проведені дослідження фармакокінетики із застосуванням багаторазових доз за участю 40 дітей, хлопчиків та дівчаток з артеріальною гіпертензією віком від 2 місяців до 16 років, які приймали еналаприлу малеат перорально в дозі від 0,07 до 0,14 мг/кг на добу. Не було виявлено ніяких серйозних відмінностей у фармакокінетиці еналаприлату у дітей порівняно з дорослими. 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.

Період годування груддю.

Через 4–6 годин після прийому одноразової пероральної дози 20 мг у п'яťох 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 періоду до 24 годин. З огляду на значення максимальної концентрації у грудному молоці, максимальна доза, яку отримує дитина, 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, яку вимірювали протягом доби, становила 1,44 та 0,63 мкг/л відповідно.

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

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані не свідчать про особливу небезпеку для людей з огляду на стандартні дослідження щодо безпечної фармакології, токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та токсичного впливу на репродуктивну функцію.

Дані досліджень репродуктивної токсичності дають змогу припустити, що еналаприлу малеат не впливає на фертильність і функціонування репродуктивної системи у щурів та не володіє тератогенним ефектом. У дослідженні, у якому препарат вводили щурам до спаровування і протягом вагітності, під час лактації була виявлена підвищена летальність потомства. Було доведено, що препарат проходить через плаценту і виводиться з молоком. Також було доведено фетотоксичну дію (шкідливий вплив на плід та/або загибель плода) препаратів, що належать до класу інгібіторів АПФ, якщо їх призначати у II та III триместрах вагітності.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, інших інгібіторів АПФ, або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Наявність в анамнезі ангіонабряку, який розвинувся внаслідок застосування інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасно застосовувати Берліприл® 5 з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Еналаприл не слід застосовувати у комбінації з сакубітрилом/валсартаном через підвищений ризик виникнення ангіонабряку. Не слід застосовувати еналаприл протягом 36 годин після переходу з/на прийом сакубітрилу/валсартану, препарату, що містить інгібітор неприлізину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що підвищують ризик виникнення ангіонабряку.

Інгібітори непрілізину.

Одночасне застосування еналаприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане. Оскільки супутнє інгібування непрілізином та інгібіторами АПФ може підвищувати ризик виникнення ангіонабряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин з останнього прийому дози терапії еналаприлом. Терапію еналаприлом не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Рацекадотрил, інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус) та вілдагліптин.

Супутній прийом інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптину може підвищувати ризик виникнення ангіонабряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антигіпертензивні препарати.

Супутній прийом антигіпертензивних препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знизити артеріальний тиск.

Калійзберігаючі діуретики, 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 препарату Берліприл® 5 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 як амілорид. Тому комбінація Берліприлу® 5 з вищезгаданими препаратами не рекомендована. Якщо ж 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 спостерігати за рівнем калію в сироватці крові.

Гепарин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та гепарину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендовано спостерігати за рівнем калію в сироватці крові.

Діуретичні засоби (тіазидового ряду або петльові діуретики).

Попереднє лікування діуретиками у високих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії

еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивний ефект можна зменшити, якщо відмінити діуретик, компенсувати нестачу рідини або солей в організмі, якщо розпочати терапію еналаприлом з його низьких доз.

Тромболітики.

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

Антидіабетичні препарати.

Епідеміологічні дослідження показали, що сумісне застосування інгібіторів АПФ і антидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Розвиток такої взаємодії найбільш вірогідний протягом перших тижнів сумісного прийому та у разі наявності у пацієнтів ниркової недостатності (див. розділи «Особливості застосування» та «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.

Препарати літію.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і препаратів літію повідомляли про оборотні підвищення рівня літію в сироватці крові та його токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ і тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівень літію у сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація необхідна для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/наркотичні засоби.

Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів і нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Постійний прийом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), можуть послаблювати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути послаблений НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ виявляє адитивний ефект на підвищення калію сироватки крові та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища є оборотними. Зрідка

може розвинутися гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок (у пацієнтів похилого віку або у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію препаратів слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини і знаходитися під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

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

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомляли, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів, подвійна блокада РААС пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, діючого на РААС.

Не рекомендовано застосовувати Берліпріл® 5 з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Препарати золота.

Зрідка повідомляли про нітритоїдні реакції (симптоми, що включають припливи до обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які сумісно лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь.

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота та бета-блокатори.

Супутнє застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах) та бета-блокаторами є безпечним.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія.

Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Берліпріл® 5, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок лікування діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з діареєю або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування Берліприлом® 5 слід розпочинати під наглядом лікаря. При зміні дози Берліприлу® 5 та/або діуретичних препаратів нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця або із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Минуща артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування, яке можна продовжити після нормалізації артеріального тиску завдяки компенсуванню об'єму циркулюючої крові.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском Берліприл® 5 може додатково знижувати рівень артеріального тиску. Така реакція на прийом препарату очікувана і зазвичай не є підставою для припинення лікування. Якщо артеріальна гіпотензія стає вираженою, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або препаратом Берліприл® 5.

Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з особливою 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.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а потім залежно від реакції пацієнта на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є здійснення рутинного контролю вмісту калію і рівня креатиніну.

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, має оборотний характер за умови її своєчасної діагностики та відповідного лікування.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок перед початком лікування, еналаприлу малеат сумісно з діуретиками спричиняв підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшити дозу та/або відмінити діуретик. Така ситуація підвищує імовірність наявного стенозу артерії нирок (див. розділ «Особливості застосування: Реноваскулярна гіпертензія»).

Реноваскулярна гіпертензія.

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двостороннім стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки

лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним лікарським наглядом з уважним титруванням дози і контролем функції нирок.

Трансплантація нирки.

Немає досвіду прийому препарату Берліприл® 5 хворими, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому застосування препарату Берліприл® 5 не рекомендовано.

Печінкова недостатність.

Рідко прийом інгібіторів АПФ асоціювався із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) летального наслідку. Механізм такого синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнти, які приймають інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітно підвищується рівень ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітора АПФ і знаходитися під наглядом лікаря.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, зафіксовано появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та у разі відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприлу малеат слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, пацієнтам, яким призначена імуносупресантна терапія, лікування алопуринолом, прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо, якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких з таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, що іноді не піддавались інтенсивній антибіотикотерапії. При призначенні еналаприлу малеату таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Гіперчутливість/ангіонабряк.

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т.ч. Берліприлу® 5, були зареєстровані повідомлення про ангіонабряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування препаратом Берліприл® 5 і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Спостереження можна припинити лише після зникнення усіх таких симптомів. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти потребують подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім. Дуже рідко повідомляли про летальний наслідок через ангіонабряк гортані або набряк язика. У разі, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів із хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. 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 пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіонабряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіонабряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ,

можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (також див. розділ «Протипоказання»).

Супутній прийом інгібіторів АПФ та сакубітрилу/валсартану протипоказаний через підвищений ризик виникнення ангіонабряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не слід розпочинати раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози Берліприлу® 5. Терапію Берліприлом® 5 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»).

При одночасному прийомі інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може підвищуватися ризик виникнення ангіонабряку (наприклад, набряку 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 початку лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином 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 перетинчастокрилих.

Зрідка при проведенні десенсибілізуючої терапії проти отрути перетинчастокрилих та одночасному застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалися анафілактоїдні реакції, що представляють загрозу для життя. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку десенсибілізуючої терапії тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ-аферез) із застосуванням декстрансульфату зрідка спостерігалися анафілактоїдні реакції, що представляють загрозу для життя. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку аферезу тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

У пацієнтів, які перебувають на діалізі з використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад, «AN 69®») і застосовують одночасно інгібітори АПФ, іноді розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому таким пацієнтам рекомендується застосовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивний засіб іншої групи.

Гіпоглікемія.

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.

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

Оперативні втручання/анестезія.

Під час обширних хірургічних втручань або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприлу малеат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити такими механізмами взаємодії, вона коригується шляхом збільшення об'єму рідини.

Калій сироватки крові.

Інгібітори АПФ можуть викликати 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 ангіотензин-рецепторні блокатори, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики, триметоприм, ко-тримоксазол і калієві добавки слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ (для блокаторів ангіотензин-рецепторів див. «Подвійна блокада РААС» у цьому розділі).

Необхідно контролювати калій у сироватці крові та функції 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.

Препарати літію.

Зазвичай комбінація літію та еналаприлу не рекомендована.

Подвійна блокада РААС.

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та знижує функцію нирок (у 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 «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, терапію слід проводити під

ретельним наглядом лікаря та здійснювати періодичний моніторинг функції нирок, рівнів електролітів та артеріального тиску.

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

Лактоза.

Берліприл® 5 містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, повним дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози цей препарат застосовувати не слід. Берліприл® 5 містить менше

200 мг лактози у таблетці.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг лактози) на таблетку, тобто його можна вважати вільним від натрію.

Застосування дітям.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування еналаприлу малеату дітям віком від 6 років, які страждають на артеріальну гіпертензію, обмежені, а досвід застосування при інших показаннях відсутній. Фармакокінетичні дані щодо застосування препарату дітям віком від

2 місяців обмежені (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»). Берліприл® 5 призначений тільки дітям з артеріальною гіпертензією, 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 м² (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.

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

Етнічні відмінності.

Як і у випадку інгібіторів АПФ, у пацієнтів негроїдної раси антигіпертензивний ефект еналаприлу може бути менш виражений, ніж у пацієнтів інших рас, можливо, через більшу розповсюдженість низького рівня реніну в осіб даної раси.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

Якщо вагітність підтверджено, застосування інгібіторів АПФ треба негайно припинити і розпочати лікування альтернативними засобами, якщо це необхідно.

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенезу внаслідок застосування інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не є неспростовними, 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 під час вагітності доведено.

У випадку застосування інгібіторів АПФ у II та III триместрах вагітності не виключена поява ефектів фетотоксичності (порушення ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія та 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 інгібітори АПФ застосовували протягом II 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», «Особливості застосування»).

Період годування груддю.

Обмежені фармакокінетичні дані підтверджують вміст інгібіторів АПФ у молоці матері в незначній концентрації (див. розділ «Фармакокінетика»). Незважаючи на те, що незначні концентрації інгібіторів АПФ клінічного значення не мають, під час годування груддю недоношених та немовлят перших тижнів життя застосовувати Берліприл® не рекомендується через наявність ризику впливу на серцево-судинну систему та функцію нирок дитини, а також через недостатній досвід клінічного застосування. В інших випадках лікування препаратом жінок, які годують груддю, можна розглядати лише у разі нагальної потреби, і проводитися воно повинно під наглядом лікаря з метою контролю побічних ефектів у дитини.

Фертильність.

Дослідження щодо ефектів препарату Берліприл® на фертильність людини не проводилися.

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

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід взяти до уваги

імовірність виникнення запаморочення або підвищеної втомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Вживання їжі не впливає на всмоктування таблеток Берліприл® 5. Таблетка може бути поділена на рівні частини.

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

Артеріальна гіпертензія.

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

При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза препарату становить 5-10 мг. У пацієнтів із вираженою активацією РААС (наприклад, з реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижче, а початок лікування повинен проходити під наглядом лікаря.

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до дефіциту рідини та ризику виникнення артеріальної гіпотензії на початку лікування еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче. У разі необхідності комбінованого лікування за 2-3 дні до початку призначення препарату Берліприл® 5 слід припинити прийом діуретиків. Слід перевіряти функцію нирок і рівень калію в сироватці крові.

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

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка.

Для лікування симптоматичної серцевої недостатності застосовують Берліприл® 5 разом із діуретиками та, у разі необхідності, препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза препарату Берліприлу® 5 для пацієнтів з клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним наглядом лікаря для встановлення первинного впливу препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування Берліприлом® 5, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку необхідно призначати одноразово або розподіляти на два прийоми, залежно від індивідуальної переносимості препарату. Таке титрування дози рекомендовано здійснювати впродовж перших 2-4 тижнів лікування. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники летальності серед пацієнтів з клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу, яку слід ділити на два прийоми.

Рекомендоване титрування дози препарату Берліприл® 5 у пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

Тиждень	Доза, мг/добу
Тиждень 1	Дні 1-3: 2,5 мг/добу* за один прийом Дні 4-7: 5 мг/добу за 2 прийоми
Тиждень 2	10 мг/добу за 1 або 2 прийоми
Тиждень 3 та 4	20 мг/добу за 1 або 2 прийоми

* 3 обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функції нирок або тим, хто приймає діуретики (див. розділ «Особливості застосування»).

Як до, так і після початку лікування Берліприлом® 5 слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки повідомляли про виникнення артеріальної гіпотензії та (рідше) наступної ниркової недостатності. Пацієнтам, які приймають діуретики, за можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Берліприл® 5. Розвиток артеріальної гіпотензії на початку лікування препаратом Берліприл® 5 не означає, що гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні, та не свідчить про необхідність припинення прийому препарату. Слід також контролювати вміст калію у сироватці крові та функцію нирок.

Дозування при нирковій недостатності.

Взагалі, треба збільшити інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшити дозування препарату.

Таблиця 2

Стан нирок	Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв	Початкова доза, мг/добу
Помірні-середні-тяжкі порушення функції нирок	$30 < \text{CrCL} < 80$	5-10
Тяжкі порушення функції нирок	$10 < \text{CrCL} \leq 30$	2,5
Ниркова недостатність	$\text{CrCL} \leq 10$	2,5 (у дні діалізу**)

**див. розділ «Особливості застосування: Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі». Еналаприлат піддається діалізу. Дозу в дні, в які діаліз не проводиться, корегувати залежно від ступеня зниження артеріального тиску.

Пацієнти літнього віку.

Дозу слід коригувати залежно від функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Клінічні дані щодо застосування Берліприлу® 5 у дітей з артеріальною гіпертензією обмежені (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування»).

Для дітей, які можуть 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 ≥ 50 кг – 5 мг. Берліприл® 5 приймають 1 раз на добу. Дозу слід підбирати залежно від потреб

пацієнта. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 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® 5 не рекомендований новонародженим та дітям із показником клубочкової фільтрації $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ через відсутність відповідної інформації.

Діти.

Берліприл® 5 застосовувати дітям віком від 6 років.

Берліприл® 5 не рекомендований новонародженим та дітям з рівнем клубочкової фільтрації $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ через відсутність даних.

Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування препарату. Згідно з наявними даними, основними ознаками передозування є виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і збігається з блокадою системи ренін-ангіотензин, та ступор. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривогу та кашель. Рівні еналаприлату у плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, були зареєстровані після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу.

Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенне введення ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення з піднятими доверху ногами. Крім того, можна зробити інфузію ангіотензину II та/або катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, вживають заходи, спрямовані на виведення еналаприлу малеату (наприклад, штучне блювання або промивання шлунка, а також прийом абсорбентів та сульфату натрію). Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При брадикардії, резистентній до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрацію електролітів і рівень креатиніну в сироватці крові.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час прийому еналаприлу, класифіковані за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$),

рідко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (частоту не можна визначити за наявними даними).

З боку кровоносної та лімфатичної систем. Нечасто: анемія (включаючи апластичну і гемолітичну). Рідко: нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту,

тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.

З боку ендокринної системи. Невідомо: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку обміну речовин та харчування. Нечасто: гіпоглікемія. Невідомо: лактоацидоз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

***З боку нервової системи та психіки.* Дуже часто: запаморочення. Часто: депресія, головний біль, синкопе, зміна смаку. Нечасто: сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, головокружіння. Рідко: аномальні сновидіння, розлади сну.**

З боку органів зору. Дуже часто: розмитість зору.

З боку органу слуху та лабіринту. Нечасто: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи. Часто: гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія. Нечасто: ортостатична гіпотензія, припливи, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда або інсульт (у клінічних випробуваннях показники захворюваності були порівняні з показниками у плацебо та активних контрольованих груп), можливо, внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком.

Рідко: синдром Рейно.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння. Дуже часто: кашель. Часто: задишка. Нечасто: ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма. Рідко: легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

***З боку шлунково-кишкового тракту.* Дуже часто: нудота. Часто: діарея, абдомінальний біль. Нечасто: кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки. Рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит. Дуже рідко: ангіонабряк кишечника.**

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит (включаючи некроз), холестаз (включаючи жовтяницю).

З боку шкіри та підшкірних тканин. Часто: висипання, гіперчутливість/ангіонабряк (у тому числі обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані) (див. розділ «Особливості застосування»). Нечасто: підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція. Рідко: множинна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пухирчатка, еритродермія.

Невідомо: повідомляли про розвиток складного симптомокомплексу, який може включати деякі або усі з таких проявів: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, підвищення титру антинуклеарних антитіл, зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз. Можуть також виникати висипання, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Нечасто: м'язові судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Нечасто: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія. Рідко: олігурія.

З боку статеві системи та молочних залоз. Нечасто: імпотенція. Рідко: гінекомастія.

Загальні порушення та порушення умов введення. Дуже часто: астенія. Часто: підвищена втомлюваність. Нечасто: відчуття дискомфорту, гарячка.

Зміни лабораторних показників. Часто: гіперкаліємія, підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові. Нечасто: підвищення концентрації сечовини у крові, гіпонатріємія. Рідко: зростання рівнів ферментів печінки, підвищення концентрації білірубіну в сироватці крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг відношення користь/ризик лікарського засобу. Працівників медичної галузі просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему оповіщення Державного експертного центру МОЗ України.

Термін придатності. 3 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C. 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 адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.