

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25

Склад:

діюча речовина: еналаприлу малеат, гідрохлортіазид;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлортіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; магнію карбонат легкий; желатин; заліза оксиду гідрат жовтий (Е 172), натрію крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: пласкі з обох боків світло-жовті таблетки зі скошеними краями і насічкою для поділу з одного боку.

Насічка для поділу призначена винятково для того, щоб розділити таблетку навпіл для полегшення її ковтання, а не для її поділу на рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і діуретики. Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Берліприл® плюс 10/25 – це комбінований препарат, до складу якого входить інгібітор АПФ – еналаприл та антигіпертензивний діуретичний засіб – гідрохлортіазид.

Фармакодинаміка.

Еналаприлу малеат

Еналаприлу малеат – це сіль maleїнової кислоти та еналаприлу, похідного 2 амінокислот – L-аланіну та L-проліну. Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) являє собою пептидил-дипептидазу та каталізує перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, що чинить вазопресорну дію. Після всмоктування еналаприл гідролізується з утворенням еналаприлату, який, у свою чергу, пригнічує АПФ. Це призводить до зменшення рівня ангіотензину II у плазмі крові та подальшого збільшення активності реніну у плазмі крові (внаслідок блокування механізму від'ємного зворотного зв'язку з вивільненням реніну) та зменшення секреції альдостерону. Структура АПФ не відрізняється від кінінази II, таким чином, еналаприл може

блокувати розпад брадикініну – потужного вазодилатора. Однак клінічна значущість цього ефекту ще не з'ясована. Антигіпертензивна дія еналаприлу, у першу чергу, пов'язана з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, але препарат знижує артеріальний тиск і у пацієнтів з низькореніною формою гіпертензії. Застосування еналаприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією супроводжується зменшенням артеріального тиску у горизонтальному та вертикальному положенні тіла без суттєвого збільшення частоти серцевих скорочень. У рідкісних випадках це супроводжується ортостатичною гіпотензією. У деяких пацієнтів оптимальне зниження артеріального тиску відбувається тільки через кілька тижнів лікування. Раптове припинення терапії еналаприлом не супроводжується різким підвищенням артеріального тиску. Достатнє пригнічення активності АПФ зазвичай спостерігається через 2-4 години після одноразового перорального застосування еналаприлу. Антигіпертензивна дія проявляється вже протягом 1 години після прийому, але максимальне зниження артеріального тиску спостерігається через 4-6 годин. Тривалість дії препарату залежить від його дози. Однак при застосуванні рекомендованих доз гіпотензивний та гемодинамічний ефекти зберігаються не менше 24 годин. При оцінці гемодинаміки у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску супроводжувалося зменшенням опору периферичних судин та збільшенням серцевого викиду з мінімальною зміною частоти серцевих скорочень. Після застосування еналаприлу спостерігалася посилення ниркового кровотоку, тоді як швидкість клубочкової фільтрації залишалася незмінною. Затримки натрію та води при застосуванні еналаприлу не помічено. Однак у пацієнтів з попередньо низькою швидкістю клубочкової фільтрації цей показник може збільшуватися на тлі лікування. У короткочасних клінічних дослідженнях, проведених на пацієнтах із порушенням функції нирок та супутнім цукровим діабетом або без нього, спостерігалася зменшення альбумінурії, протеїнурії та екскреції IgG із сечею після застосування еналаприлу. При одночасному застосуванні з діуретичними засобами тіазидової групи антигіпертензивна дія еналаприлу посилюється. Еналаприл може запобігати або зменшувати прояви гіпокаліємії, пов'язаної із застосуванням діуретичних засобів тіазидової групи.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II досліджувалося у двох широкомасштабних, рандомізованих, контрольованих дослідженнях ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і у комбінації з Ramipril Global Endpoint Trial) та VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

Дослідження ONTARGET проводилося у пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжувався ознаками ураження органа-мішені. Дослідження VA NEPHRON-D проводили у пацієнтів із цукровим діабетом II типу і діабетичною нефропатією. Дані дослідження не виявили значного позитивного впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань та летальність внаслідок них, у той час як порівняно із монотерапією спостерігався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, дані результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказане пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) проводили для виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинними захворюваннями або які мають обидва захворювання. Дане дослідження було перерване раніше

у зв'язку з підвищеним ризиком побічних реакцій. Летальність від серцево-судинних захворювань і випадки інсульту частіше спостерігалися у групі із застосуванням аліскірену, ніж у групі, із застосуванням плацебо, а повідомлення про серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) спостерігалися частіше у групі із застосуванням аліскірену, ніж у групі із застосуванням плацебо.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид – це діуретичний засіб тіазидового ряду, що чинить сечогінну дію за рахунок пригнічення реабсорбції натрію у кортикальному сегменті ниркових каналців. Він посилює виведення натрію та хлору і, меншою мірою, калію та магнію, збільшуючи об'єм сечі і сприяючи зниженню артеріального тиску. Сечогінний ефект препарату зазвичай проявляється через 2 години після перорального застосування, досягає максимальної дії через 4 години та триває протягом 6-12 годин. При досягненні певної дози збільшення терапевтичного ефекту діуретичних засобів тіазидового ряду припиняється, тоді як побічні реакції збільшуються. При відсутності ефекту збільшення дози препарату більше рекомендованої не дає бажаного результату і супроводжується чисельними побічними реакціями.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). Наявні дані епідеміологічних досліджень показали зв'язок між сукупною дозою гідрохлортіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження охоплювало популяцію із 71533 пацієнтів із базальноклітинною карциномою (БКК) та 8629 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою (ПКК), які порівнювалися з 1430833 та 172462 учасниками груп контролю відповідно. Застосування високих доз гідрохлортіазиду (сукупно ≥ 50000 мг) пов'язувалося зі скоригованим співвідношенням ризиків (СР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) – для ПКК. Чіткий взаємозв'язок між сукупною дозою та відповіддю організму спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) та дією гідрохлортіазиду: 633 пацієнти з раком губи порівнювались із 63067 учасниками контрольної групи із використанням стратегії вибірки з урахуванням ризику. Було продемонстровано взаємозв'язок між сукупною дозою та реакцією: скориговане СР становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), що збільшувалося до СР 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високих доз (~ 25000 мг) і СР 7,7 (5,7–10,5) при найвищій сукупній дозі (~ 100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Еналаприлу малеат/гідрохлортіазид

Проведені клінічні дослідження довели, що одночасне застосування еналаприлу та гідрохлортіазиду спричиняє більшу антигіпертензивну дію, ніж їх монотерапія. Еналаприл може запобігати або зменшувати прояви гіпокаліємії, зумовленої гідрохлортіазидом.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Еналаприлу малеат

Після перорального застосування еналаприл швидко всмоктується і його максимальна концентрація у сироватці крові спостерігається протягом 1 години. Виходячи з вмісту еналаприлу у сечі, ступінь його всмоктування після перорального застосування у формі таблетки становить приблизно 60 %. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування еналаприлу при пероральному застосуванні. Після всмоктування еналаприл швидко та у значних кількостях гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітора АПФ. Максимальний рівень еналаприлату у сироватці крові досягається через 4 години після

перорального застосування еналаприлу у вигляді таблетки. Ефективний період напіввиведення для еналаприлату після багаторазового застосування еналаприлу становить 11 годин. При нормальній функції нирок рівноважна концентрація еналаприлату у сироватці крові досягається через 4 доби після початку його застосування.

Розподіл. У діапазоні терапевтичних концентрацій ступінь зв'язування еналаприлату з білками плазми крові людини не перевищує 60 %.

Біотрансформація. Еналаприл не піддається суттєвим метаболічним перетворенням за винятком конверсії в еналаприлат.

Виведення. Еналаприлат виводиться головним чином нирками. У сечі визначаються еналаприлат, на долю якого припадає 40 % від застосованої дози, та незмінений еналаприл (приблизно 20 %).

Порушення функції нирок. Експозиція еналаприлу та еналаприлату збільшується при нирковій недостатності. При легкій або помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну – 40-60 мл/хв) AUC (площа під кривою «концентрація-час») еналаприлату у стані рівноваги при дозі 5 мг 1 раз на добу приблизно у 2 рази вища, ніж при нормальній функції нирок. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшується приблизно у 8 разів. У таких пацієнтів при багаторазовому застосуванні еналаприлу малеату продовжується ефективний період напіввиведення еналаприлату та збільшується час досягнення рівноваги.

Лактація. Протягом 4-6 годин після перорального застосування в дозі 20 мг п'ятьма жінками у післяродовому періоді пік концентрації еналаприлу малеату у молоці матері в середньому становив 1,7 мкг/л (діапазон піків від 0,54 до 5,9 мкг/л). Середнє значення піків концентрації еналаприлату – 1,7 мкг/л (від 1,2 до 2,3 мкг/л); піки концентрації спостерігалися в різний час протягом 24 годин. Відповідно до даних по піковій концентрації у грудному молоці, вважається, що немовля, яке вживає в їжу лише молоко матері, отримує не більше 0,16 % речовини від прийнятої матір'ю дози і підібраної в розрахунку на кг маси тіла. У жінки, яка застосовувала по 10 мг еналаприлу на добу протягом 11 місяців, пік концентрації, що становить 2 мкг/л, спостерігається, приблизно через 4 години після прийому препарату, а пік концентрації еналаприлату, що становить 0,75 мкг/л – приблизно через 9 годин після прийому. Загальний добовий вміст еналаприлату в молоці матері складав 0,63 мкг/л, а загальний добовий вміст еналаприлу – 1,44 мкг/л. Через 4 години після застосування разової дози 5 мг еналаприлу однією пацієнткою та разової дози 10 мг еналаприлу двома пацієнтками рівень вмісту еналаприлату в молоці знаходився нижче межі виявлення ($< 0,2$ мкг/л); вміст еналаприлу не було встановлено.

Гідрохлортіазид

Після перорального застосування гідрохлоротіазид досить швидко всмоктується в об'ємі 80 % від застосованої дози. Вживання їжі чинить лише незначний вплив на його всмоктування. Максимальний рівень у плазмі крові досягається через 2-5 годин. Приблизно 50-60 % гідрохлоротіазиду зв'язується з альбуміном, але більша його частина накопичується в еритроцитах. Середній період напіввиведення становить 5-15 годин. Гідрохлортіазид виводиться нирками практично у незміненому стані (> 95 %).

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 та розвиток.

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 відносяться до класу інгібіторів АПФ, якщо їх призначати у II та III триместрах вагітності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Берліприл® плюс 10/25 показаний дорослим, у яких зниження артеріального тиску недостатнє при застосуванні монотерапії еналаприлу малеатом.

Цей лікарський засіб можна застосовувати для заміни комбінованої терапії еналаприлу малеатом 10 мг та гідрохлортіазидом 25 мг при стабільному стані хворого при цих дозах.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»);
- гіперчутливість до інших інгібіторів АПФ або до похідних сульфонамідних препаратів;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та діаліз;
- анурія;
- ангіонабряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ;
- спадкова/вроджена схильність до ангіонабряку;
- стеноз ниркової артерії;
- тяжкі порушення функції печінки;
- одночасне застосування Берліприл® плюс 10/25 разом з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з терапією сакубітрілу/валсартану: лікування Берліприл® плюс 10/25 не слід розпочинати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрілу/валсартану;

- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприлу малеат/гідрохлортіазид

Інші гіпотензивні засоби. При одночасному застосуванні можливе посилення гіпотензивних ефектів еналаприлу та гідрохлоротіазиду. При поєднанні з нітрогліцерином, іншими нітропрепаратами або судинорозширювальними препаратами можливе подальше значне зниження артеріального тиску.

Літій. Були повідомлення про оборотне збільшення рівня літію у сироватці крові та його токсичності при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. Діуретичні засоби тіазидової групи можуть ще більше підвищувати ризик розвитку токсичної дії літію, що вже має місце на тлі застосування інгібіторів АПФ. Тому комбінований препарат еналаприлу/гідрохлортіазиду не рекомендується одночасно застосовувати з препаратами літію, а у разі необхідності такої терапії слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). При тривалому застосуванні НПЗЗ можливе послаблення антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ або зниження діуретичного, натрійуретичного та антигіпертензивного ефекту діуретиків. Поєднання НПЗЗ (у тому числі інгібіторів ЦОГ-2) та інгібіторів АПФ супроводжується адитивним ефектом у вигляді підвищення рівня калію в сироватці крові та може призвести до погіршення функції нирок. Як правило, ці ефекти мають оборотний характер. Рідко розвивається гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, наприклад у літньому віці або у пацієнтів зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові, у тому числі внаслідок інтенсивного застосування діуретичних засобів.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада РААС, пов'язана із одночасним застосуванням інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, призводить до підвищення частоти побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у т. ч. гостра ниркова недостатність) порівняно з застосуванням одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Еналаприлу малеат

Препарати, що підвищують ризик виникнення ангіонабряку.

Одночасне застосування з сакубітрілом/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 відлагліптину може призводити до підвищеного ризику

ангіонабряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретичні засоби, 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® плюс 10/25 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® плюс 10/25 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 (групи тіазидів та петльові діуретичні засоби). Попереднє лікування високими дозами діуретичних засобів може призвести до зневоднення та виникнення небезпеки артеріальної гіпотензії на перших етапах терапії еналаприлом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом відміни діуретичних засобів, збільшенням кількості солі та рідини, що вживається.

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

Трициклічні антидепресантні засоби/нейролептичні засоби/анестетичні засоби. Одночасне застосування певних анестетичних лікарських засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних лікарських засобів з інгібіторами АПФ може спричинити значне зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметичні засоби. Симпатоміметичні засоби можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні засоби. За даними епідеміологічних досліджень одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів) може супроводжуватися значним зниженням рівня глюкози у крові та підвищенням ризику розвитку гіпоглікемії. Це найвірогідніше у перші тижні такого лікування та при порушенні функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Етанол. Етанол посилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота та засоби групи бета-блокаторів. Одночасне застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах) та бета-адреноблокаторами небезпеки не становить.

Препарати золота. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, у тому числі еналаприлу, з препаратами золота, призначених для ін'єкційного введення (натрію ауротіомалат), були повідомлення про виникнення рідкісних нітритоїдних реакцій, що супроводжуються такими симптомами, як припливи до обличчя, нудота, блювання, артеріальна гіпотензія.

Гідрохлортіазид

Недеполяризуючі міорелаксанти засоби. Можливе підвищення реакції на тубокурарин.

Етанол/засоби групи барбітуратів/наркотичні анагетичні засоби. Можливе посилення ортостатичної артеріальної гіпотензії.

Антидіабетичні засоби (пероральні засоби та інсулін). Може виникнути необхідність корекції дози антидіабетичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Метформін. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку лактацидозу, спричиненого функціональною нирковою недостатністю, яка іноді виникає у результаті застосування гідрохлортіазиду.

Холестирамін та колестипол. У присутності даних іонообмінних смол всмоктування гідрохлортіазиду порушується. Після одноразового застосування холестираміну та колестиполу відбувається зв'язування гідрохлортіазиду з одночасним зменшенням його всмоктування у шлунково-кишковому тракті до 85 % та 43 % відповідно.

Засоби, що призводять до подовження інтервалу QT (напр. хінідин, прокаїнамід, аміодарон, соталол). Підвищує ризик розвитку двонаправленої веретеноподібної шлуночкової тахікардії (піруентна тахікардія – «torsades de pointes»).

Серцеві глікозиди на основі наперстянки. Гіпокаліємія може призводити до підвищення чутливості серця до токсичних ефектів наперстянки або спричиняти його гіперреакцію на ці токсичні ефекти (напр. підвищення шлуночкової збудливості).

Кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ), амфотерицин В (при парентеральному застосуванні). При одночасному застосуванні цих засобів з гідрохлортіазидом можливі електролітні порушення, зокрема гіпокаліємія.

Калійуретичні діуретики (напр. фуросемід), карбеноксолон або зловживання послаблюючими засобами. Гідрохлортіазид може посилювати втрату калію та/або магнію.

Вазопресорні аміни (напр. норадреналін). Ефект вазопресорних амінів може знижуватися.

Солі кальцію. При одночасному застосуванні з препаратами тіазидової групи можливе підвищення рівня кальцію в сироватці крові через зменшення його виведення.

Імунодепресанти засоби, кортикостероїдні засоби системної дії, прокаїнамід. Можливе зниження кількості лейкоцитів, лейкопенія.

Цитостатичні засоби (наприклад циклофосфамід, фторурацил, метотрексат). Тіазиди можуть знижувати виведення цитостатичних засобів через нирки та посилювати їх пригнічувальну дію на кістковий мозок.

Засоби для лікування подагри (наприклад, алопуринол, бензбромарон).

Може бути потрібне збільшення дози цих засобів, оскільки гідрохлортіазид підвищує рівень сечової кислоти у крові.

Клінічні лабораторні дослідження.

Гідрохлортіазид може впливати на результати проби з бентиромідом. Діуретичні засоби тіазидової групи можуть знижувати у сироватці крові концентрацію йоду, що зв'язаний з білками, при відсутності інших ознак ураження щитовидної залози.

Особливості застосування.

Еналаприлу малеат та гідрохлортіазид

Артеріальна гіпотонія та порушення балансу електролітів/рідини в організмі.

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. При застосуванні Берліприл® плюс 10/25 ризик її розвитку підвищується при порушенні водно-електролітного обміну, дієти з обмеженням вживання солі, діалізі, діареї або блюванні (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). У таких пацієнтів слід проводити регулярний контроль сироваткової концентрації електролітів. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з ураженням судин головного мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із серцевою недостатністю із супутньою нирковою недостатністю або без неї.

При появі артеріальної гіпотензії пацієнта треба перевести у горизонтальне положення і, у разі необхідності, провести інфузію фізіологічного розчину. Перехідна артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого лікування, яке може бути продовжене після нормалізації артеріального тиску на тлі інфузійної терапії.

Порушення функції нирок.

Берліприл® плюс 10/25 не слід призначати пацієнтам із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та > 30 мл/хв), поки у ході підбору дози еналаприлу не буде доведена необхідність застосування препарату з даним складом. (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У деяких пацієнтів без явної патології нирок спостерігалася збільшення концентрації сечовини та креатиніну у крові, особливо при одночасному застосуванні еналаприлу та діуретичних засобів (див. Еналаприлу малеат, Порушення функції нирок, Гідрохлортіазид у розділі «Особливості застосування»). Якщо це відбувається, лікування препаратом Берліприл® плюс 10/25 слід припинити. При цьому слід врахувати, що в даному випадку може мати місце стеноз ниркової артерії (див. Еналаприлу малеат, Вазоренальна гіпертензія в розділі «Особливості застосування»).

Одночасне застосування препарату Берліприл® плюс 10/25 та аліскірену протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Протипоказання»).

Гіперкаліємія.

При застосуванні комбінації еналаприлу з діуретиками в низьких дозуваннях неможливо виключити можливість гіперкаліємії (див. Еналаприлу малеат, Калій в сироватці крові у розділі «Особливості застосування»).

Ліміт.

Одночасне застосування еналаприлу та діуретичних засобів з препаратами літію не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Еналаприлу малеат

Стеноз устя аорти/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші судинорозширювальні засоби, інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням відтоку крові з лівого шлуночка, а також при кардіогенному шоку та стенозі, що спричиняє суттєвий вплив на гемодинаміку.

Порушення функції нирок.

Були повідомлення про розвиток ниркової недостатності на тлі лікування еналаприлом, що спостерігалися головним чином у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. При своєчасному діагностуванні та адекватному лікуванні ця ниркова недостатність має оборотний характер (див. Еналаприлу малеат-гідрохлортіазид, Порушення функції нирок; Гідрохлортіазид, Порушення функції нирок у розділі «Особливості застосування» та розділі «Спосіб застосування та дози»).

Вазоренальна артеріальна гіпертензія.

Застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. У цьому випадку порушення функції нирок може супроводжуватися лише незначними змінами концентрації креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам препарат слід застосовувати під постійним медичним наглядом та контролювати функції нирок.

Трансплантація нирки.

Клінічний досвід застосування еналаприлу у пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній, тому препарат не рекомендується даній категорії пацієнтів.

Пацієнти, що перебувають на гемодіалізі.

Пацієнтам з нирковою недостатністю, які потребують діалізу, застосування еналаприлу не

показано. Були повідомлення про розвиток анафілактичних реакцій при проведенні гемодіалізу з мембранами високої пропускної здатності (наприклад AN 69®) у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ. При необхідності такої процедури рекомендується використовувати діалізні мембрани іншого типу або застосовувати препарат іншого антигіпертензивного класу.

Печінкова недостатність.

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що починався з холестатичної жовтяниці або гепатиту і закінчувався блискавичним некрозом печінки, інколи з летальним наслідком. Механізм розвитку такого синдрому не з'ясований. Пацієнтам, у яких на тлі лікування інгібіторами АПФ розвивається жовтяниця або суттєво підвищується рівень печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та розпочати відповідне лікування (див. Гідрохлортіазид, Печінкова недостатність у розділі «Особливості застосування»).

Нейтропенія/агранулоцитоз.

Були повідомлення про розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ. При нормальній функції нирок та відсутності інших провокуючих факторів нейтропенія виникає досить рідко. Еналаприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ураженням судин на тлі колагенових захворювань, при лікуванні імуносупресивними засобами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо у пацієнтів із попереднім ушкодженням нирок. У деяких пацієнтів розвивалися тяжкі інфекційні процеси, які не піддавалися антибіотикотерапії. Під час застосування еналаприлу у таких пацієнтів слід періодично перевіряти лейкоцитарну формулу, при цьому усім пацієнтам рекомендується повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекційного процесу.

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. «Гіперкаліємія», «Метаболічні та ендокринні ефекти» та «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.

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

Дані клінічних досліджень свідчать, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищують ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у т.ч. гострої ниркової недостатності). Тому подвійна

блокада РААС на тлі одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія з подвійною блокадою РААС є абсолютно доцільною, то її слід проводити тільки під наглядом спеціаліста, а також на тлі ретельного нагляду за функцією нирок, вмістом електролітів та артеріальним тиском. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Пацієнти з цукровим діабетом.

Пацієнтів з цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або інсулін, перед початком застосування інгібіторів АПФ треба попередити про необхідність ретельного контролю рівня цукру у крові для уникнення розвитку гіпоглікемії, особливо у перший місяць одночасного застосування (див. Гідрохлоротіазид, Метаболічний та ендокринний ефекти у розділі «Особливості застосування» та розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Реакції гіперчутливості/ангіонабряк.

При застосуванні інгібіторів АПФ, у тому числі еналаприлу малеату, були повідомлення про розвиток ангіонабряку обличчя, кінцівок, губ, язика, надгортанника, гортані. Такий набряк може розвинути у будь-який час на тлі лікування.

У цьому випадку слід негайно припинити застосування препарату Берліприл® плюс 10/25, пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом до повного зникнення усіх симптомів. Навіть якщо ангіонабряк вражає тільки язик, без супутньої дихальної недостатності, необхідний тривалий нагляд за пацієнтом, оскільки застосування антигістамінних препаратів та кортикостероїдних засобів може бути недостатнім.

У рідкісних випадках були повідомлення про летальні випадки через ангіонабряк гортані та язика. При набряку язика, надгортанника або гортані підвищений ризик обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які нещодавно перенесли операцію на дихальних шляхах. У таких випадках необхідно вжити негайних заходів, у тому числі може знадобитися підшкірна ін'єкція розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси частіше спостерігалися випадки ангіонабряку по відношенню до пацієнтів європеїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ.

У цілому вважається, що у представників негроїдної раси існує більш високий ризик розвитку ангіонабряку.

Пацієнти з ангіонабряком іншої етіології в анамнезі при призначенні інгібіторів АПФ потрапляють в іншу групу підвищеного ризику щодо даного ускладнення (також див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик ангіонабряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не повинно розпочинатися раніше ніж через 36 годин після останньої дози препарату Берліприл® плюс 10/25. Лікування препаратом Берліприл® плюс 10/25 не повинно розпочинатися раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, mTOR інгібіторами (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та віддагліптину може призвести до підвищеного ризику ангіонабряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з респіраторним порушенням або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Потрібно дотримуватись обережності на початку лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та віддагліптином пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ.

Підвищений ризик ангіонабряку був ідентифікований при сумісному застосуванні інгібіторів АПФ з альтеплазою (тромболітична терапія).

Анафілактичні реакції при десенсибілізації отрутою перетинчастокрилик.

Рідко у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, спостерігалися анафілактичні реакції, що загрожували життю, при проведенні десенсибілізації отрутою перетинчастокрилик. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ перед кожною процедурою десенсибілізації.

Анафілактичні реакції при аферезі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Рідко у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, спостерігалися анафілактичні реакції, що загрожували життю, при проведенні аферезу ЛПНЩ з декстрином сульфатом. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ перед кожною процедурою аферезу.

Кашель.

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

Хірургічні втручання/анестезія.

При виконанні хірургічних втручань або застосуванні анестезії із застосуванням препаратів, що знижують артеріальний тиск, еналаприл блокує утворення ангіотензину II за рахунок компенсаторного вивільнення реніну. У випадку розвитку артеріальної гіпотензії, спричиненої цим механізмом, її усувають за допомогою інфузійної терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність.

Берліприл® плюс 10/25 не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування лікарським засобом Берліприл® плюс 10/25 підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним жінкам (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Етнічні відмінності.

Як і у випадку інших 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.

Гідрохлортіазид

Порушення функції нирок.

Застосування діуретичних засобів групи тіазидів не завжди доцільно при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок. Вони неефективні при показниках кліренсу креатиніну 30 мл/хв та нижче (наприклад у пацієнтів з нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня) (див. Еналаприлу малеат-гідрохлортіазид, Порушення функції нирок, Еналаприл малеат, Порушення функції нирок у розділі «Особливості застосування» та розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність.

Препарати групи тіазидів слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки або її прогресуючим захворюванням, оскільки незначні зміни вмісту рідини та водно-сольового балансу в організмі можуть спричинити печінкову кому (див. Еналаприлу малеат, Печінкова недостатність у розділі «Особливості застосування»).

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Препарати групи тіазидів можуть порушувати толерантність до глюкози. У пацієнтів з цукровим діабетом допускається потреба у корекції дозування цукрознижувальних засобів, включаючи інсулін (див. Еналаприлу малеат, Пацієнти з цукровим діабетом у розділі «Особливості застосування»).

Застосування діуретичних засобів групи тіазидів може призвести до збільшення рівня холестерину та тригліцеридів, а у деяких пацієнтів може розвинутися гіперурикемія та/або подагра. Даний ефект гіперурикемії, імовірно, залежить від дози. Крім того, еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у крові, і таким чином, посилювати гіперурикемічний ефект гідрохлортіазиду. Як і у випадку застосування будь-яких діуретиків, необхідний періодичний контроль рівня сироваткових електролітів.

Препарати групи тіазидів, у тому числі гідрохлортіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз). Симптомами-передвісниками появи водно-електролітного дисбалансу є сухість у роті, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, неспокій, біль або судоми у м'язах, слабкість у м'язах, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та розлади з боку травного тракту, такі як нудота та блювання. Хоча при застосуванні препаратів групи тіазидів може виникнути гіпокаліємія, одночасне застосування еналаприлу зменшує цей ефект. Ризик гіпокаліємії більш вірогідний у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів зі значно підвищеним діурезом, із недостатнім надходженням в організм електролітів, у пацієнтів, які одночасно застосовують кортикостероїдні засоби або адренокортикотропний гормон (АКТГ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів із набряками у спекотну погоду може виникати гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай помірно виражений та не вимагає терапевтичного втручання. Препарати групи тіазидів можуть знижувати виведення кальцію із сечею та спричиняти оборотне та легке підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відповідних захворювань, що впливають на його метаболізм. При прихованому гіперпаратиреозі може спостерігатися виражена гіперкальціємія. Застосування препаратів групи тіазидів треба припинити перед проведенням досліджень функції паращитовидних залоз. Препарати групи тіазидів можуть збільшувати виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Антидопінговий тест.

Гідрохлортіазид, що міститься у цьому препараті, може зумовити хибно позитивний результат антидопінгового тесту.

Гіперчутливість.

У пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі або без неї можуть виникати реакції гіперчутливості. Також були повідомлення про підвищений ризик посилення або активізації перебігу системного червоного вовчака.

Хоріоїдальна еффузія, гостра міопія та закритокутова глаукома.

Гідрохлортіазид, що є сульфонамідом, пов'язували з реакцією ідіосинкразії, що призводила до хоріоїдальної еффузії з порушеннями з боку зору, гострої перехідної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають у себе гостре зниження гостроти зору або появу болю в очах. Вони виникають зазвичай протягом проміжку часу від декількох годин до одного тижня після початку лікування. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до стійкої втрати зору.

Першочерговими заходами є якомога швидша відміна гідрохлортіазиду. У випадку, якщо внутрішньоочний тиск не контролюється, може виникнути необхідність прийняття рішення про негайне терапевтичне або хірургічне лікування. Фактором ризику у плані розвитку закритокутової глаукоми може бути наявність в анамнезі алергії до сульфаніламідів або пеніцилінів.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ).

У двох епідеміологічних дослідженнях, виконаних на основі даних датського національного реєстру онкологічних захворювань, зі збільшенням сукупної дози гідрохлортіазиду спостерігалось підвищення ризику розвитку НМРШ (базальноклітинна карцинома (БКК) і плоскоклітинна карцинома (ПКК)). Фотосенсибілізуючі ефекти гідрохлортіазиду можуть виступати як можливий механізм розвитку НМРШ.

Пацієнтам, які приймають гідрохлортіазид, слід повідомити про ризик розвитку НМРШ і рекомендувати регулярно перевіряти свою шкіру на наявність будь-яких нових пошкоджень та відразу сповіщати про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою мінімізації ризику виникнення раку шкіри пацієнтам слід рекомендувати такі можливі профілактичні заходи, як обмеження впливу сонячного світла й УФ-променів та належний захист у разі такого впливу. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, у тому числі за допомогою гістологічних досліджень зразків, отриманих шляхом біопсії. У пацієнтів, які в минулому перенесли НМРШ, також може виникнути необхідність перегляду застосування гідрохлортіазиду (див. також розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність.

Після застосування гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, у тому числі гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після прийому гідрохлортіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування лікарського засобу Берліпріл® плюс 10/25 слід припинити та призначити відповідне лікування.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати пацієнтам, у яких раніше виникав ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Лактоза.

Даний лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, що можна вважати як «не містить натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Берліприл® плюс 10/25 не застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування лікарським засобом Берліприл® плюс 10/25 підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Інгібітори АПФ

Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного впливу інгібіторів АПФ у вагітних під час I триместру вагітності не були переконливими, однак незначне підвищення ризику не виключається. Пацієнткам, які планують вагітність, необхідно замінити терапію інгібіторами АПФ на терапію альтернативними антигіпертензивними засобами, які мають встановлений профіль з безпеки для застосування у період вагітності, крім випадків, коли терапія інгібіторами АПФ вважається необхідною. Коли діагностується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, при необхідності, розпочати терапію альтернативними засобами.

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, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Може мати місце олігогідрамніон – імовірно, як прояв пониженої ниркової функції плода; що може призвести до контрактур кінцівок, краніоцефальних деформацій або гіпоплазії легень. У випадку появи ефектів фетотоксичності під час терапії інгібіторами АПФ у II та III триместрах вагітності пацієнткам показане ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок та стану кісток черепа. Немовлят, матері яких застосовували інгібітори АПФ, необхідно спостерігати щодо можливої артеріальної гіпотонії.

Гідрохлортіазид

Досвід застосування гідрохлортіазиду у період вагітності обмежений, особливо у період першого триместру. Результатів експериментальних досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. Враховуючи механізм дії гідрохлортіазиду, у II та III триместрах він може порушувати фето-плацентарний кровоток і здійснювати негативний вплив на плід, а як наслідок, і на немовля, спричиняючи жовтяницю, електролітні порушення і тромбоцитопенію.

Гідрохлортіазид не призначений для лікування гестаційного набряку, артеріальної гіпертензії вагітних або преєклампсії, оскільки він може спричиняти зменшення об'єму плазми і гіпоперфузію плаценти, але при цьому не здійснювати позитивного впливу щодо лікування

захворювання.

Гідрохлортіазид також не рекомендовано застосовувати для лікування первинної артеріальної гіпертензії у вагітних, крім рідкісних випадків, коли не можна використовувати інші препарати.

Годування груддю. Препарат Берліприл® плюс 10/25 протипоказаний у період годування груддю.

У людини еналаприл та гідрохлортіазид проникають у грудне молоко. Застосування діуретичних засобів групи тіазидів у період годування груддю у годуючих матерів супроводжувалося зменшенням або припиненням продукування молока. Через можливі серйозні побічні реакції у немовлят на обидва активні компоненти цього препарату його застосування слід припинити у період годування груддю. В іншому випадку жінкам рекомендується відмовитися від годування дитини груддю.

Еналаприл

Дані з фармакокінетики показують дуже низькі концентрації еналаприлу у грудному молоці. Хоча незначні концентрації інгібіторів АПФ не мають клінічного значення, через наявний ризик виникнення побічних реакцій у немовлят (вплив на серцево-судинну систему та функцію нирок), а також у зв'язку з недостатністю досвіду клінічного застосування Берліприл® плюс 10/25, проводити лікування еналаприлом пацієнток – у випадку недоношеності дітей або у перші тижні їх життя – не рекомендується, якщо дитина знаходиться на грудному годуванні. При грудному годуванні у більш старшому віці застосування еналаприлу матір'ю допускається тільки у випадку крайньої необхідності і при умові медичного спостереження за немовлям на предмет побічних реакцій.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид у невеликих кількостях проникає у грудне молоко. У високих дозах тіазиди значно збільшують діурез, і тим самим пригнічують лактацію.

Фертильність. Досліджень щодо впливу препарату Берліприл® плюс 10/25 на фертильність не проводили.

Еналаприл

Результати досліджень щодо токсичності відносно репродуктивної функції, що проводили на щурах, дають можливість припустити, що еналаприл не впливає на фертильність і функцію репродуктивної системи.

Гідрохлортіазид

У дослідженнях токсичності гідрохлортіазиду на репродуктивну функцію, що проводилися на мишах та щурах, випадків негативного впливу на фертильність тварин обох статей зафіксовано не було.

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

У деяких пацієнтів під час застосування препарату Берліприл® плюс 10/25 можлива зміна

швидкості реакції, що перешкоджає керуванню автотранспортом та роботі з іншими механізмами або роботі в умовах нестійкої рівноваги. Це найвірогідніше на початку лікування, при підвищенні дози або зміні препарату, а також при застосуванні алкоголю під час лікування. Слід пам'ятати, що застосування препарату Берліприл® плюс 10/25 може супроводжуватися запамороченням та втомою.

Спосіб застосування та дози.

Берліприл® плюс 10/25 не показаний для початкового лікування есенціальної гіпертензії. На перших етапах слід підбирати оптимальні дози його окремих компонентів. У разі необхідності пацієнту слід призначити застосування комбінованого препарату з фіксованими дозами діючих речовин замість монотерапії.

Стандартна доза препарату становить 1 таблетку на добу. Таблетку приймати незалежно від вживання їжі, вранці, і запивати достатньою кількістю рідини, наприклад 1 склянкою води.

При переведенні пацієнтів з монотерапії еналаприлу малеатом на препарат

Берліприл® плюс 10/25, особливо пацієнтів з водно-електролітними порушеннями (наприклад після блювання, діареї, лікування діуретичними засобами), з тяжкою серцевою недостатністю, тяжкою формою артеріальної гіпертензії, у тому числі ниркового походження, можливе значне зниження артеріального тиску, тому такі пацієнти повинні перебувати під наглядом приблизно 8 годин після застосування першої дози.

Дозування при порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну – 30-80 мл/хв)

Берліприл® плюс 10/25 протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю. Його призначення можливе пацієнтам, у яких кліренс креатиніну становить > 30 та < 80 мл/хв, але тільки після підбору діючих речовин окремо. У таких пацієнтів рекомендована початкова доза еналаприлу малеату при монотерапії становить 5-10 мг.

Пацієнти літнього віку. Дані про взаємозв'язок ефективності та безпеки препарату з віком пацієнта відсутні. При застосуванні препарату треба враховувати функцію нирок.

Діти.

Не слід застосовувати препарат дітям через відсутність інформації щодо його ефективності та безпеки при застосуванні цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

Спеціальних вказівок щодо лікування пацієнтів із передозуванням препарату

Берліприл® плюс 10/25 немає. Лікування носить симптоматичний та підтримуючий характер. Застосування препарату Берліприл® плюс 10/25 слід припинити і ретельно обстежити пацієнта.

Лікування. Можливими заходами з усунення передозування є штучне блювання, застосування активованого вугілля та проносних засобів у тому випадку, коли препарат було прийнято

нещодавно, а також боротьба зі зневодненням, порушенням електролітного балансу та артеріальною гіпотензією за допомогою загальноприйнятих методів.

Еналаприлу малеат. Дотепер найчастішою ознакою передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що розпочинається приблизно через 6 годин після застосування таблеток та супроводжується блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ступором. При передозуванні інгібіторами АПФ можуть розвиватися такі симптоми: гостра судинна недостатність, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія, запаморочення, стан тривожності та кашель. Були повідомлення про випадки перорального застосування 300 мг та 400 мг еналаприлу малеату, що призвело відповідно до підвищення рівня еналаприлату в сироватці крові у 100 та 200 разів порівняно з рівнями, що зазвичай спостерігаються при застосуванні терапевтичних доз.

Лікування. Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенна інфузія 0,9 % розчину натрію хлориду. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід перевести у горизонтальне положення. Можливе проведення внутрішньовенної інфузії ангіотензину II та/або препаратів катехоламінової групи. Якщо застосування еналаприлу малеату відбулося нещодавно, показані такі заходи щодо його виведення з організму: штучне блювання, промивання шлунка, застосування адсорбентів та сульфату натрію. Еналаприлат піддається виведенню із загального кровотоку за допомогою гемодіалізу. При стійкій брадикардії показане застосування кардіостимулятора, при цьому слід проводити безперервний контроль життєвих показників організму, концентрації креатиніну та рівня електролітів у сироватці крові.

Гідрохлортіазид. Найчастішими ознаками передозування є симптоми, зумовлені зниженням рівня електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія), а також зневоднення, що виникає внаслідок надмірного діурезу. У випадку застосування серцевих глікозидів гіпокаліємія здатна призвести до збільшення серцевих аритмій.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень або після виходу препарату на ринок повідомлялося про наведені нижче побічні реакції, що спостерігалися внаслідок застосування препарату Берліприл® плюс 10/25, окремо еналаприлу або окремо гідрохлортіазиду.

Для оцінки частоти виникнення побічних дій використовується така класифікація:

Дуже часто: $\geq 1/10$;

Часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Іноді: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Рідко: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;

Дуже рідко: < 1/10000;

Невідомо: частота невідома (за наявними даними частоту встановити неможливо).

Інфекції та інвазії.

Рідко: сіалoadеніт.

Доброякісні, злоякісні та неідентифіковані новоутворення (у тому числі кісти та поліпи).

Невідомо: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинний рак).

З боку крові та лімфатичної системи.

Іноді: анемія, у тому числі апластична та гемолітична.

Рідко: нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

З боку ендокринної системи.

Невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку системи травлення та обміну речовин.

Часто: гіпокаліємія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіперурикемія.

Іноді: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпомагніємія, подагра.

Рідко: гіперглікемія, глюкозурія.

Дуже рідко: метаболічний алкалоз, гіперкальціємія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи та психічні порушення.

Дуже часто: запаморочення.

Часто: головний біль, депресія, втрата свідомості, зміни смакового сприйняття.

Іноді: сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, підвищена збудливість, парестезії, головокружіння, зниження лібідо.

Рідко: незвичні сновидіння, порушення сну, парези (внаслідок гіпокаліємії).

З боку органів зору.

Дуже часто: розпливчатість зору.

Іноді: ксантопсія.

Невідомо: хоріоїдальний випіт, гостра закритокутова глаукома.

З боку вуха та лабіринту.

Іноді: шум у вухах.

З боку серця та судинної системи.

Часто: артеріальна гіпотензія, у тому числі ортостатична, порушення ритму серця, стенокардія, тахікардія.

Іноді: припливи, пальпітація, інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу, вірогідно, на тлі тяжкої артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: синдром Рейно, некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Дуже часто: кашель.

Часто: задишка.

Іноді: ринорея, біль у горлі або осиплість голосу, бронхоспазм/астма.

Рідко: інфільтрати в легенях, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

Дуже рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку травного тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: діарея, біль у животі.

Іноді: кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспептичні розлади, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, метеоризм.

Рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит.

Дуже рідко: ангіонабряк кишечника.

З боку гепатобіліарної системи.

Рідко: печінкова недостатність, некроз печінки (іноді з летальним наслідком), гепатит, холестатична жовтяниця, холецистит, зокрема у пацієнтів з діагностованим холелітіазом.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: висипання (екзантема), гіперчутливість/ангіонабряк (були повідомлення про ангіонабряк обличчя, кінцівок, губ, язика, надгортанника та/або гортані) (див. розділ «Особливості застосування»).

Іноді: посилене потовиділення, шкірний свербіж, кропив'янка, алопеція, фотосенсибілізація.

Рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний

епідермальний некроліз, пурпура, шкірна форма системного червоного вовчака і вовчакоподібні реакції, пухирчатка, еритродермія, анафілактичні реакції.

Невідомо: описаний симптомокомплекс, який включає такі явища: підвищення температури (гарячка), серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний титр АНА (антиядерних антитіл), підвищення ШОЕ, еозинофілію, лейкоцитоз. Також можливі висипання, фотосенсибілізація та інші шкірні реакції.

З боку опорно-рухового апарату.

Часто: судом м'язів.

Іноді: артралгії.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Іноді: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія.

Рідко: олігурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Іноді: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

Системні порушення та ускладнення у місці введення.

Дуже часто: астенія.

Часто: підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці.

Іноді: загальне нездужання, підвищення температури тіла (гарячка).

Додаткові методи дослідження.

Часто: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

Іноді: підвищення рівня сечовини у крові, гіпонатріємія.

Рідко: підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну у сироватці крові.

Опис окремих побічних реакцій.

Немеланомний рак шкіри: на підставі доступних даних епідеміологічних досліджень виявлено зв'язок між сукупною дозою гідрохлортіазиду та НМРШ (див. також розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграє важливу роль. Це дозволяє продовжувати нагляд за співвідношенням користь/ризик відносно

даного лікарського засобу.

Від працівників закладів охорони здоров'я вимагається повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему оповіщення.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Для захисту від попадання вологи препарат зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток у блістері; по 2 або по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження заявника.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.