Состав

действующее вещество: enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг;

другие составляющие: лактозы моногидрат, магния карбонат легкий, натрия крахмальгликолят (тип А), желатин, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, железа оксид (Е 172): коричневый.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физически-химические свойства: слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями и насечкой для разделения с одной стороны, бледно-коричневого цвета.

Таблетки можно разделить на равные половины.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, монокомпонентные. Код АТХ С09А А02.

Фармакодинамика

Берлиприл® (эналаприла малеат) – это соль малеиновой кислоты эналаприла, производной двух аминокислот, L-аланина и L-пролина.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является пептидилдипептидазой, которая катализирует превращение ангиотензина I в прессорное вещество ангиотензин II. После всасывания эналаприла малеат подвергается гидролизу с образованием эналаприлата, который ингибирует АПФ. В результате такого угнетения АПФ концентрация ангиотензина II в плазме крови уменьшается, что в свою очередь приводит к повышению активности ренина в плазме крови (в результате блокирования механизма отрицательной обратной связи высвобождения ренина), и к уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентичен киназе II. Таким образом, Берлиприл может также блокировать распад брадикинина, мощного вазодепрессорного пептида. Однако роль, которую играет данный эффект в терапевтическом действии препарата, остается неизученной.

Механизм деяния

Механизм антигипертензивного действия препарата Берлиприл в первую очередь связан с угнетением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эналаприл может снижать артериальное давление даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Фармакодинамические эффекты

Применение Берлиприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления и в горизонтальном, и в вертикальном положении, без значительного повышения частоты сердечных сокращений.

Редко возникает симптоматическая ортостатическая гипотензия. У некоторых пациентов оптимальное снижение АД возникает лишь через несколько недель терапии. Резкое прекращение терапии Берлиприлом не связано с резким повышением артериального давления.

Эффективное угнетение активности АПФ обычно наступает через 2-4 ч после перорального применения индивидуальной дозы эналаприла малеата. Антигипертензивное действие, как правило, отмечают уже через 1 час после применения, а максимальное снижение АД достигается через 4-6 часов после приема препарата. Продолжительность действия зависит от дозы. Однако при рекомендованных дозах антигипертензивное и гемодинамическое действие длится не менее 24 часов.

Исследования гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией доказали, что снижение АД сопровождалось уменьшением периферического сопротивления в артериях и увеличением минутного объема крови, но частота сердечных сокращений почти не изменялась. После применения Берлиприла кровообращение в почках увеличивалось; степень клубочковой фильтрации оставалась неизменной. Признаки задержки натрия и воды не наблюдались. Однако у пациентов, у которых скорость клубочковой фильтрации до начала терапии была низкой, этот показатель, как правило, повышался.

В краткосрочных клинических исследованиях у пациентов с диабетом и без него с заболеванием почек после приема эналаприла малиата наблюдалось уменьшение альбуминурии, а также уменьшение выведения с мочой IgG и общего белка.

При одновременном применении диуретических средств группы тиазидов антигипертензивное действие Берлиприла имеет аддитивный характер. Берлиприл может уменьшить или предотвратить проявления гипокалиемии,

индуцированной тиазидом.

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих препараты наперстянки и диуретические средства, после перорального или внутривенного применения эналаприла малеата наблюдалось уменьшение периферического сопротивления и снижение артериального давления. Минутный объем крови увеличивался, тогда как частота сердечных сокращений (которая у пациентов с сердечной недостаточностью обычно повышена) наоборот уменьшалась. Так же снижалось давление в конечных легочных капиллярах. Переносимость физической нагрузки и степень сердечной недостаточности, определяемые по критериям Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, улучшились. При продолжительном лечении эти эффекты сохраняются.

У пациентов с сердечной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести эналаприл замедлял прогрессирование дилатации/увеличения сердца и сердечной недостаточности, определенных по уменьшению конечного диастолического и систолического объемов в левом желудочке и улучшению фракции выброса.

Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровом рандомизированном слепом двойном плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD, исследование профилактики) изучали популяцию пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса < 35%). 4228 пациентов были рандомизированы в группы приема плацебо (n=2117) или эналаприла малеата (n=2111). В группе плацебо 818 человек имели сердечную недостаточность или умерли (38,6%), по сравнению с 630 пациентами в группе эналаприла малеата (29,8%) (снижение риска: 29%; 95% ДИ: 21-36%; p<0,001).

518 пациентов в группе плацебо (24,5%) и 434 в группе эналаприла малеата (20,6%) умерли или были госпитализированы из-за развития сердечной недостаточности или осложнения уже существующего заболевания (снижение риска 20%; 95% ДИ: 9-30%) ;p<0,001).

В многоцентровом рандомизированном слепом двойном плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD, исследование лечения) изучали популяцию пациентов с клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции (фракция выброса < 35%). 2569 пациентов, получавших традиционное лечение сердечной недостаточности, были рандомизировано разделены на группы приема плацебо (n=1284) или эналаприла малеата (n=1285). В группе плацебо было зарегистрировано 510 летальных исходов (39,7%) по сравнению с 452 случаями в

группе эналаприла (35,2%) (снижение риска: 16%; 95% ДИ: 5-26%; p=0,0036). В группе плацебо было зарегистрировано 461 летальный случай из-за сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с 399 случаями в группе эналаприла (снижение риска: 18 %, 95 % ДИ: 6-28 %, p < 0,002) главным образом вследствие уменьшения летальности от прогрессивной сердечной 251 случай в группе плацебо по сравнению с 209 случаями в группе эналаприла (снижение риска: 22%, 95% ДИ: 6-35%). эналаприла (снижение риска: 26%; 95% ДИ, 18-34%; p<0,0001) В целом у пациентов с дисфункцией левого желудочка в исследовании SOLVD эналаприл снижал риск инфаркта миокарда на 23% (95% Д 34%;p<0,001), а также риск госпитализации по поводу нестабильной стенокардии на 20% (95% ДИ: 9-29%; p<0,001).

В двух масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и Текущее международное исследование применения телмисартана отдельно и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изучалось применение ингибитора АПФ в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследования ONTARGET проводились среди пациентов, которые имели сердечно-сосудистое или церебро-васкулярное заболевание в анамнезе, или сахарный диабет 2-го типа, что сопровождалось признаками повреждения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D участвовали пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией. В ходе этих исследований был обнаружен незначительный благоприятный эффект относительно результатов почечных и/или сердечно-сосудистых нарушений и снижения летальности, в то время как наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая схожие фармакодинамические свойства, эти результаты относятся также к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) II для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек или сердечно-сосудистым заболеванием или обоими. Исследование было прекращено из-за повышенного риска возникновения нежелательных явлений. Летальный случай вследствие сердечно-сосудистого заболевания или инсульт чаще возникали в группе алискирена, чем в группе плацебо, а также серьезные нежелательные явления, являющиеся

предметом исследования (гиперкалиемия, гипотензия и почечная дисфункция).

Дети

Существует ограниченный опыт применения препарата детям с артериальной гипертензией в возрасте > 6 лет. В клинических исследованиях с участием 110 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет, у которых масса тела составляла ≥ 20 кг, а скорость клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м2, пациенты, масса тела которых была < 50 кг. получали 0,625 мг; 2,5 мг или 20 мг эналаприла малеата ежедневно, а пациенты с массой тела более ≥ 50 кг получали 1,25 мг; 5 мг или 40 мг эналаприла малеата ежедневно. При приеме 1 раз в сутки эналаприла малеат снижал АД в зависимости от дозы. Дозозависимый антигипертензивный эффект наблюдался во всех подгруппах (по возрасту, стадии Таннера, полу, расе). Однако при применении наименьших исследуемых доз 0,625 мг и

1,25 мг, что соответствует в среднем 0,02 мг/кг 1 раз в сутки, не было выявлено соответствующей антигипертензивной эффективности. Максимальная доза, изучаемая во время исследования, составляла 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз ежедневно. Профиль нежелательных явлений у детей был аналогичным тому, что наблюдался у взрослых пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема эналаприла малеат быстро всасывается и его максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1 час. После перорального применения таблетки эналаприла малеата всасывания, определяемого по степени повторного определения в моче, составляет примерно 60%. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте не влияет на всасывание Берлиприла при пероральном применении. После всасывания эналаприла малеат, примененный перорально, подвергается быстрому и полномасштабному гидролизу к эналаприлату, мощному ингибитору ангиотензинпреобразовательного фермента. Пик концентрации эналаприлата в плазме крови достигается через 4 ч после приема пероральной дозы таблетки эналаприла.

Эффективный период полувыведения (Т½) эналаприлата после многократного перорального применения составляет 11 часов. У людей с нормальной функцией почек стабильная концентрация эналаприлата в сыворотке крови достигалась после четырех дней лечения.

Распределение. В диапазоне терапевтически значимых концентраций у человека связывание с протеинами плазмы крови не превышает 60%.

Биотрансформация. Кроме превращения в эналаприлат, данных о дальнейшем значимом метаболизме эналаприла малеата нет.

Вывод. Эналаприлат выводится преимущественно почками. Основным компонентом мочи является эналаприлат, количество которого составляет 40% от принятой дозы, и неизмененный эналаприла малеат (приблизительно 20%).

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью экспозиция эналаприла малеата и эналаприлата в организме повышена. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) значение AUC (площади под кривой) эналаприлата при постоянном применении 5 мг/сут было примерно в 2 раза выше, чем у больных с нормальной функцией почек. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) это значение AUC увеличилось примерно в 8 раз. На этой стадии почечной недостаточности эффективен период полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла малеата удлиняется, а достижение стационарного уровня замедляется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эналаприлат можно удалить из крови с помощью гемодиализа. Степень его диализации составляет 62 мл/мин.

Дети

Были проведены исследования фармакокинетики с применением многократных доз у 40 детей, мальчиков и девочек с артериальной гипертензией в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, принимавших эналаприл малеат перорально в дозе от 0,07 до 0,14 мг/кг в сутки. В фармакокинетике эналаприлата больших разногласий между детьми и взрослыми не обнаружено. Результаты свидетельствуют об увеличении AUC (при нормировании доз в расчете на массу тела) с возрастом, однако такое увеличение AUC не наблюдалось, если дозы нормировались в расчете на площадь тела. В стационарном состоянии средний эффективный период полунакопления эналаприлата составлял 14 часов.

Кормление грудью

Через 4-6 часов после приема однократной пероральной дозы 20 мг у пяти женщин после родов средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке была равна 1,7 мкг/л (диапазон 0,54–5,9 мкг/л).

Средняя максимальная концентрация эналаприлата в грудном молоке составила 1,7 мкг/л (диапазон 1,2 – 2,3 мкг/л); пики концентраций наблюдались в разное время в течение 24-часового периода. Исходя из значений максимальной концентрации в грудном молоке, максимальный объем потребления ребенком,

который находится исключительно на грудном кормлении, составляет 0,16% материнской дозы.

Максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке женщины, которая перорально принимала эналаприл в дозе 10 мг/сут в течение 11 месяцев, составляла 2 мкг/л через 4 часа после приема дозы, а максимальная концентрация эналаприлата – 0,75 мкг/л – примерно через 9 часов. после приема дозы. Общее количество эналаприла и эналаприлата в грудном молоке, которые измеряли в течение суток, составляло 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л соответственно.

Невозможно было определить концентрацию эналаприлата в грудном молоке (< 0,2 мкг/л) через 4 ч после приема однократной дозы эналаприла 5 мг у одной матери и дозы 10 мг у двух матерей; концентрации эналаприла не были определены.

Показания

- Лечение артериальной гипертензии.
- лечение сердечной недостаточности с имеющимися симптомами.
- профилактика симптоматической сердечной недостаточности у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 35%).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу малеата, любому из вспомогательных веществ или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).
- наличие в анамнезе ангиоотека, развившегося вследствие назначения терапии ингибиторами АПФ.
- наследственный или идиопатический ангионабряк.
- Беременность и планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормление грудью»)
- ·Одновременное применение Берлиприла®10 с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом и нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2) (см. разделы «Фармакодинамика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») средствами и другими видами взаимодействий»).
- Одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном: лечение Берлиприлом не следует начинать раньше чем через 36 часов после последнего приема сакубитрила/валсартана (см. также разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Препараты повышающие риск возникновения ангионаотека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск возникновения ангиона отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Сопутствующий прием ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может повышать риск возникновения ангиона отека (см. раздел «Особенности применения»).

Калийсберегающие диуретики или добавки с калием или солевые заменители, содержащие калий.

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих терапию эналаприлом, может возникнуть гиперкалиемия.

Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки или солевые заменители, содержащие калий, могут приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении Берлиприла с другими веществами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик амилорид. Поэтому комбинация Берлиприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендована. Если сопутствующий прием показан, их следует применять с осторожностью и при регулярном контроле уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и гепарина может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что по сравнению с применением монокомпонентных средств, оказывающих влияние на РААС, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременном применении с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышенной возникновение нежелательных явлений, таких как, например, гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе ОПН) (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции», «Особенности применения»).

Диуретические средства (тиазидный ряд или петлевые диуретики)

Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может в начале терапии эналаприла малеатом привести к гиповолемии и таким образом повысить риск развития гипотензии (см. «Особенности применения»). Гипотензивный эффект можно снизить, если отменить диуретик, компенсировать недостаток жидкости или солей в организме, если начать терапию эналаприлом с его низких доз.

Тромболитики

Сообщалось о повышенном риске возникновения ангиоотека у пациентов, которые при применении альтеплазы сопутствуют ингибиторам АПФ, включая эналаприл (см. раздел «Особенности применения»).

Прочие антигипертензивные препараты

Одновременное применение этих средств может усугублять гипотензивный эффект эналаприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может приводить к дальнейшему снижению артериального давления.

Литий

Были сообщения о преходящем повышении концентрации лития в сыворотке крови и его токсических эффектах при одновременном применении с ингибиторами АПФ. При одновременном применении диуретиков тиазидного ряда и ингибиторов АПФ может повыситься концентрация лития в сыворотке крови и тем самым риск интоксикации литием. Поэтому одновременное применение эналаприла малеата и лития не рекомендуется; если эта комбинация все же необходима, то рекомендуется тщательный контроль уровня сывороточного лития (см. раздел «Особенности применения»).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для анестезии и наркоза.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с определенными анестетиками, трициклическими антидепрессантами и нейролептиками может привести к дальнейшему снижению АД (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Постоянное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

При одновременном применении НПВЛ, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 и антагонисты рецепторов ангиотензина II или ингибиторы АПФ, эффекты повышения уровня калия в сыворотке крови повышаются и могут привести к ухудшению функции почек. Эти явления, как правило, носят обратимый характер. В единичных случаях может иметь место ОПН, особенно у пациентов со снижением почечной функции (например, пациенты пожилого возраста или больные со снижением количества жидкости в организме, в том числе вследствие применения диуретических средств).

Поэтому следует с осторожностью назначать такую комбинацию лекарства пациентам с нарушенной функцией почек. Как в начале лечения одновременно с указанными средствами, так и периодически после окончания их применения пациенту необходимо обеспечить соответствующее поступление жидкости в организм и контроль функции почек.

Препараты золотые

В единичных случаях зарегистрировано возникновение нитритоидных реакций (симптомы, включающие приливы к лицу, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию) у больных, получавших лечение инъекционными препаратами золота (ауротиомалат натрия) и сопутствующим применением терапии ингибиторами АПФ.

Симпатомиметические средства

Симпатомиметические средства могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Антидиабетические лекарственные средства

Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что при одновременном применении ингибиторов АПФ и антидиабетических средств

(инсулин, пероральные гипогликемические средства) возможно усиление гипогликемического действия с риском гипогликемии. Очевидно, такие случаи имеют место, в частности, в первые недели комбинированного лечения, а также у пациентов с снижением функции почек (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов.

ОПФ

Ацетилсалициловая кислота, β-блокаторы.

Еналаприл можно безопасно применить одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в дозах, применяемых в кардиологии) и β-блокаторами.

Особенности применения

Симптоматическая артериальная гипотензия

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией артериальная гипотензия наблюдается редко. При недостатке жидкости в организме, например вследствие применения диуретических средств, употребления пищи с малым содержанием соли, проведения гемодиализа, диареи или рвоты у больных артериальной гипертензией при лечении Берлиприлом® симптоматическая артериальная гипотензия развивается чаще (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции»). У больных с сердечной недостаточностью, сопровождающейся почечной или без нее, также может наблюдаться артериальная гипотензия. Чаще это возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне применения больших доз петлевых диуретических средств, гипонатриемии или функционального почечного нарушения. У таких пациентов начинать терапию Берлиприлом следует под наблюдением врача, который контролирует подбор дозы Берлиприла и/или диуретика. Так же можно поступать с больными ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной патологией, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или к инсульту. В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и провести при необходимости внутривенную инфузию раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия при применении Берлиприла не является противопоказанием для дальнейшего лечения, которое можно продолжить после нормализации артериального давления, благодаря компенсации объема

циркулирующей крови. У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным АД под влиянием Берлиприла может наблюдаться дополнительное снижение АД. Такой эффект полностью ожидаем и обычно не является поводом для отмены лекарственного средства. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может возникнуть необходимость уменьшения дозы и/или отмены диуретика и/или Берлиприла.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока; их прием следует избегать при кардиогенном шоке и гемодинамически значительной обструкции.

Нарушение функции почек

У пациентов с понижением функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу эналаприла малеата следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина у пациента (см. Способ применения и дозы), а затем поддерживающую дозу подбирать в зависимости от реакции пациента на лечение. . У таких пациентов контроль калия и креатинина сыворотки крови рутин в рамках обычного медицинского наблюдения.

В частности, были сообщения о развитии почечной недостаточности при применении эналаприла малеата, преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с заболеваниями почек, первопричиной заболевания, в том числе со стенозом почечных артерий. Такая почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом малеатом, носит обратимый характер при условии своевременной диагностики и соответствующего лечения.

У некоторых больных с артериальной гипертензией, не имевших ранее явного заболевания почек, комбинация эналаприла малеата с диуретическим средством может привести к повышению уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться уменьшение дозы эналаприла малеата и/или отмены диуретика. В такой ситуации следует рассмотреть возможность стеноза почечных артерий как причину этих явлений (см. раздел «Особенности применения: Реноваскулярная гипертензия»).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки при лечении ингибиторами АПФ существует высокий риск снижения АД или развития почечной недостаточности. При этом может возникнуть утрата функции почек,

проявляющаяся лишь незначительными изменениями показателей креатинина сыворотки крови. Лечение этих пациентов следует начинать с низких доз и под пристальным наблюдением врача, тщательно титруя дозу и контролируя почечную функцию.

Трансплантация почек

Опыт применения Берлиприла пациентам, недавно перенесшим трансплантацию почки, отсутствует, поэтому лечение таких пациентов этим препаратом не рекомендуется.

Нарушение функции печени

При лечении ингибиторами АПФ изредка наблюдался синдром, начинающийся с холестатической желтухи и прогрессирующий вплоть до молниеносного печеночного некроза (иногда) с летальным исходом. Патогенез этого синдрома неясен. В случае пациентов, у которых при лечении ингибиторами АПФ наблюдается желтуха или выраженное повышение уровня печеночных ферментов, необходимо прекратить терапию ингибиторами АПФ и назначить соответствующее лечение.

Нейтропения/Агранулоцитоз

Были сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших терапию ингибиторами АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без особых факторов риска нейтропения появляется редко. Еналаприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно если существует нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, иногда не подвергавшиеся интенсивной антибиотикотерапии. Если эналаприл малеат применяется у таких пациентов, им рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов крови, а пациенты обязаны информировать врача обо всех признаках любой инфекции.

Гиперчувствительность/ангионабряк

Были зарегистрированы сообщения о развитии ангиоотека лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, включая Берлиприл. Эти явления могут появиться при лечении в любой момент. В таких случаях Берлиприл следует немедленно отменить и установить за пациентом тщательный надзор того, чтобы до выписки из больницы убедиться в полном обратном

развитии симптомов. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут нуждаться в удлиненном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Были также зарегистрированы сообщения об единичных летальных исходах на фоне развития отека гортани и языка. При отеке языка, надгортанника или гортани существует повышенный риск возникновения обструкции дыхательных путей, особенно у больных, перенесших операцию на дыхательных путях. При вовлечении языка, голосовых связок или гортани с появлением угрозы обструкции дыхательных путей необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение, например, подкожное введение раствора адреналина в соотношении 1:1000 (0,3-0,5 мл), и/или принять меры для обеспечение проходимости дыхательных путей

У представителей негроидной расы по сравнению с другими расами зарегистрирована большая частота случаев ангионабряков при терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов с наличием в анамнезе ангиоотека, вызванного не ингибиторами АПФ, возможно, повышен риск его развития при применении ингибиторов АПФ (также см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска возникновения ангиона отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать раньше, чем через 36 ч после применения последней дозы Берлиприла. Терапию Берлиприлом нельзя начинать раньше чем через 36 ч после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки при лечении ингибиторами АПФ существует высокий риск снижения АД или развития почечной недостаточности. При этом может возникнуть утрата функции почек, проявляющаяся лишь незначительными изменениями показателей креатинина сыворотки крови. Лечение этих пациентов следует начинать с низких доз и под пристальным наблюдением врача, тщательно титруя дозу и контролируя почечную функцию.

Трансплантация почек

Опыт применения Берлиприла пациентам, недавно перенесшим трансплантацию почки, отсутствует, поэтому лечение таких пациентов этим препаратом не рекомендуется.

Нарушение функции печени

При лечении ингибиторами АПФ изредка наблюдался синдром, начинающийся с холестатической желтухи и прогрессирующий до молниеносного печеночного некроза (иногда) с летальным исходом. Патогенез этого синдрома неясен. В случае пациентов, у которых при лечении ингибиторами АПФ наблюдается желтуха или выраженное повышение уровня печеночных ферментов, необходимо прекратить терапию ингибиторами АПФ и назначить соответствующее лечение.

Нейтропения/Агранулоцитоз

Были сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших терапию ингибиторами АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без особых факторов риска нейтропения появляется редко. Еналаприл следует назначать очень осторожно для пациентов с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно если существует нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, иногда не подвергавшиеся интенсивной антибиотикотерапии. Если эналаприл малеат используется у таких пациентов, им рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов крови, а пациенты обязаны информировать врача обо всех признаках любой инфекции.

Гиперчувствительность/ангионаотек

Были зарегистрированы сообщения о развитии ангиоотека лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, включая Берлиприл. Эти явления могут возникнуть при лечении в хоть какой момент. В таких случаях Берлиприл следует немедленно отменить и установить за пациентом тщательный надзор для того, чтобы до выписки из больницы убедиться в полном обратном развитии симптомов. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут нуждаться в удлиненном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Были также зарегистрированы сообщения о единичных летальных исходах на фоне развития отека гортани и языка. При отеке языка, надгортанника или

гортани существует повышенный риск возникновения обструкции дыхательных путей, особенно у больных, перенесших операцию на дыхательных путях. При вовлечении языка, голосовых связок или гортани с появлением угрозы обструкции дыхательных путей необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение, например, подкожное введение раствора адреналина в соотношении 1:1000 (0,3-0,5 мл), и/или принимать меры для обеспечения проходимости дыхательных путей

У представителей негроидной расы в сравнении с другими расами зарегистрирована большая частота случаев ангионабряков при терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов с наличием в анамнезе ангиоотека, вызванного не ингибиторами АПФ, может быть повышен риск его развития при применении ингибиторов АПФ (также см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска появления ангиона отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать раньше чем через 36 ч после применения последней дозы Берлиприла. Терапию Берлиприлом нельзя начинать раньше чем через 36 ч после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

В целом препараты лития не рекомендуется комбинировать с эналаприлом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Есть доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижает функцию почек (в том числе ОПН). Поэтому проводить двойную блокаду РААС с помощью комбинированной терапии с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, проводить терапию следует под наблюдением врача и проводить периодический мониторинг функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

У пациентов с диабетической нефропатией не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Лактоза

Берлиприл содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы этот препарат применять не следует. Содержание лактозы в 1 таблетке Берлиприл содержит менее 200 мг лактозы в таблетке.

Применение детей

Данные по эффективности и безопасности применения эналаприла малеата у детей от 6 лет, страдающих артериальной гипертензией, ограничены, а опыт применения при других показаниях отсутствует. Фармакокинетические данные по применению препарата у детей от 2 месяцев ограничены (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»). Берлиприл назначен только детям с артериальной гипертензией, но он не рекомендуется для применения при других показаниях.

Из-за отсутствия соответствующей информации не рекомендуется применять эналаприл детям с показателем клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м2 (см. «Способ применения и дозы»).

Беременность

Не следует начинать лечение ингибиторами АПФ в период беременности.

В случае необходимости длительной терапии ингибиторами АПФ женщинам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение антигипертензивными средствами, профиль безопасности применения которых в период беременности установлен (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Если диагностирована беременность, то лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных (см. разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормление грудью»).

Этнические отличия

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл менее эффективно снижает артериальное давление у чернокожих пациентов, чем у нечернокожих пациентов, возможно, из-за высокой распространенности низкого уровня ренина среди представителей чернокожей популяции, страдающих гипертонией.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При управлении автотранспортом и работе с другими механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Противопоказано к применению препарата беременным женщинам и женщинам, которые планируют беременность.

Если беременность подтверждена во время терапии этим лекарственным средством, его применение следует немедленно прекратить и начать лечение альтернативными средствами, если это необходимо.

Эпидемиологические данные по риску тератогенеза вследствие применения ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не были убедительными, однако незначительное повышение риска не исключается. При необходимости длительной терапии ингибиторами АПФ женщинам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение антигипертензивными средствами, безопасность применения которых в период беременности определена.

Терапия ингибиторами АПФ во время II и III триместра беременности вызывает фетотоксичность (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

У матери существует риск возникновения олигогидрамниона, что может повлечь за собой снижение функции почек плода и контрактуру мышц конечностей, деформации костей черепа и лица, развитие гипоплазии легких.

Если прием ингибиторов АПФ проходил в течение второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование почек и черепа.

Детей, матери которых в период беременности применяли ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Период кормления грудью

Ограниченные фармакокинетические данные подтверждают содержание ингибиторов АПФ в молоке матери в незначительной концентрации (см. раздел Фармакокинетика). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначимыми, применение Берлиприла не рекомендуется в период кормления грудью недоношенных и младенцев в первые несколько недель после рождения, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта в этом вопросе. Если новорожденный ребенок старше, тогда в таких случаях лечение Берлиприлом женщин, кормящих грудью, можно рассматривать только если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать по появлению любых побочных эффектов.

Фертильность

Исследования по эффектам Берлиприла на фертильность человека не проводились.

Результаты исследований репродуктивной токсичности свидетельствуют, что эналаприл не оказывает влияния на фертильность и репродуктивные характеристики у крыс.

Способ применения и дозы

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от состояния пациента (см. раздел «Особенности применения») и от действия препарата на артериальное давление.

Прием пищи не влияет на процесс всасывания Берлиприла.

Артериальная гипертензия

Начальная доза Берлиприла составляет от 5 до 20 мг в зависимости от степени тяжести гипертензии и состояния пациента (см. далее). Берлиприл принимать 1 раз в сутки.

При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг.

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например при реноваскулярной гипертензии, нарушением солевого и/или жидкостного баланса, декомпенсации сердечной деятельности или тяжелой артериальной гипертензии) после приема начальной дозы может иметь место значительное снижение АД. У таких пациентов лечение следует начинать с дозы 5 мг или с меньшей дозы и под тщательным наблюдением врача.

При предварительной терапии диуретиками в высоких дозах может развиваться дефицит жидкости и риск развития артериальной гипотензии в начале лечения эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется исходная доза 5 мг или ниже. При возможности лечения диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения Берлиприлом. Следует проверять функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Обычная поддерживающая доза – 20 мг один раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг/сут.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка.

При лечении симптоматической сердечной недостаточности (СН) Берлиприл назначать дополнительно к диуретикам, а при необходимости к препаратам наперстянки или бета-адреноблокаторам. Начальная доза Берлиприл для пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка (БДЛП) составляет 2,5 мг, и для того чтобы установить первичное влияние препарата на артериальное давление, терапию следует начинать под тщательным наблюдением врача. Если после начала лечения Берлиприл при сердечной недостаточности симптоматическая гипотензия не возникает или устраняется, дозу препарата следует постепенно повышать до общепринятой поддерживающей дозы 20 мг, которую принимать однократно или, в зависимости от переносимости пациента, распределять на 2 приема. Такое титрование дозы рекомендуется проводить в течение 2-4 недель терапии. Максимальная доза составляет 40 мг эналаприла в сутки, которую следует делить на два приема.

Рекомендуемое титрование дозы Берлиприла у пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка.

Неделя	Дозировка, мг/сутки
Неделя 1	Дни 1-3: 2,5 мг/сут* однократно Дни 4-7: 5 мг/сутки в 2 приема
Неделя 2	10 мг/сут однократно или за 2 приема

Недели 3 и 4	20 мг/сут однократно или за 2 приема

* - Следует соблюдать особую осторожность в отношении пациентов с нарушением функции почек и пациентов, принимающих диуретические лекарственные средства (см. раздел «Особенности применения»).

Перед и после начала терапии препаратом Берлиприл следует провести тщательный контроль АД и почечной функции (см. раздел «Особенности применения»), поскольку были зарегистрированы сообщения о гипотензии и (реже) как следствие почечной недостаточности. Перед началом лечения препаратом Берлиприл, при возможности, уменьшать дозу диуретиков, применяемых пациентами. Проявление гипотензии в начале лечения Берлиприлом не является признаком ее развития при длительном лечении, и не исключает дальнейшего применения лекарственного средства. Также следует проводить контроль уровня калия сыворотки и функции почек.

Дозировка при почечной недостаточности

Как правило, следует увеличить интервалы между приемами препарата и/или снизить его дозу.

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Начальная доза, мг/сут
30 < УК < 80 мл/мин	5-10 мг
10 < УК £ 30 мл/мин	2,5 мг
УК £ 10 мл/мин	2,5 мг в дни проведения диализа*

* - см. См. раздел «Особенности применения». Пациенты, лечащиеся методом гемодиализа.

Эналаприлат подвергается диализу. Дозу в дни, в которые диализ не проводится, корректировать в зависимости от степени снижения АД.

Пациенты пожилого возраста

Дозу следует подбирать в соответствии с почечным состоянием пациента (см. раздел «Особенности применения»).

Дети с артериальной гипертензией в возрасте > 6 лет.

Клинические данные по применению Берлиприла у больных педиатрического профиля с артериальной гипертензией ограничены (см. разделы «Особенности применения», «Фармакодинамика»).

Если пациент способен глотать таблетки, дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от состояния, степени снижения артериального давления и массы тела. Детям с массой тела от 20 до < 50 кг рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг, а для пациентов с массой тела ≥ 50 кг – 5 мг. Берлиприл назначать 1 раз в сутки. Дозу следует подбирать в зависимости от потребностей пациента. Не следует превышать максимальную суточную 20 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 40 мг для пациентов с массой тела более 50 кг (см. раздел «Особенности применения»).

Берлиприл не рекомендуется детям с показателем клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м2 из-за отсутствия соответствующей информации.

Способ применения: для орального применения.

Дети

Берлиприл® противопоказан детям младше 6 лет. Данные по эффективности и безопасности применения эналаприла малеата у детей старше 6 лет, страдающих артериальной гипертензией, ограничены, а опыт применения при других показаниях отсутствует. Фармакокинетические данные по применению препарата у детей старше 2 месяцев ограничены. Берлиприл назначен только детям с артериальной гипертензией, но он не рекомендуется для применения при других показаниях.

Из-за отсутствия соответствующей информации не рекомендуется применять Берлиприл детям с показателем клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м2.

Передозировка

Сведения о передозировке у человека ограничены. Наиболее вероятными признаками передозировки до сих пор считаются выраженная артериальная гипотензия, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и совпадает с блокадой системы ренин-ангиотензин и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать

циркуляторный шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, усиленное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель. После применения 300 мг и 440 мг эналаприла малеата в сыворотке крови были определены концентрации эналаприлата в 100 и 200 раз соответственно выше показателей, которые наблюдались при применении препарата в терапевтических дозах.

Для лечения передозировки рекомендуется внутривенная инфузия раствора хлорида натрия. При появлении артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение.

Также возможно инфузионное введение ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Если препарат был принят недавно, следует принять меры по выведению эналаприла малеата (например, вызывание рвоты, промывание желудка, назначение адсорбентов и сульфата натрия). Эналаприлат удаляется из общего кровообращения путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»: Пациенты, лечащиеся методом гемодиализа). При резистентной брадикардии показан электрокардиостимулятор. Необходимо постоянно контролировать жизненно важные показатели, уровень электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Для оценки частоты возникновения побочных явлений, развившихся вследствие применения эналаприла, используют следующую классификацию: очень часто: ≥ 1/10, часто: ≥ 1/100 − < 1/10; нечасто: ≥ 1/1000 − < 1/100; редко: ≥ 1/10000 – < 1/1000; очень редко: < 1/10000 и неизвестно: отсутствие возможности оценки по имеющимся данным.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – анемия (апластическая и гемолитическая из них); редко – нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны эндокринной системы: неизвестно синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Со стороны обмена веществ и питания: редко – гипогликемия (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы и психические расстройства: часто головная боль, депрессия; нечасто – спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, головокружение; редко: нарушение сна, аномальные

сновидения.

Со стороны органов зрения: очень часто – размытость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – головокружение; часто – артериальная гипотензия (ортостатическая гипотензия из них), синкопе, боль в грудной клетке, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; нечасто: ортостатическая гипотензия, усиленное сердцебиение, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистые приступы (частота возникновения сравнима с показателями в группе плацебо, а также в группах активного контроля в клинических исследованиях), вероятно, вследствие вторичного снижения артериального давления у пациентов с наличием (см. раздел «Особенности применения»); редко: синдром Рейно.

Со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; часто – диспное; нечасто – ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/астма; редко – легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозильнофильная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: очень часто – тошнота; часто – диарея, абдоминальная боль, изменение вкусового восприятия; нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептическая язва; редко – стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко – ангионаотек кишечника.

Со стороны печени и желчевыводящей системы: редко – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный или холестатический гепатит (печеночный некроз в том числе), холестаз (желтуха в том числе).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, реакции гиперчувствительности/ангионабряк лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»); нечасто – потливость, зуд, крапивница, алопеция; редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Были зарегистрированы сообщения о комплексе симптомов, который может сопровождаться некоторыми или всеми следующими явлениями: лихорадкой, серозитом, васкулите, миалгией/миозитом, артралгией/артритом, положительным тестом на антинуклеарные антитела (ANA), повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) . Может возникать сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – почечная недостаточность, нарушение функции почек, протеинурия; редко – олигурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – импотенция; редко – гинекомастия.

Общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто – астения; часто – повышенная утомляемость; нечасто – мышечные судороги, приливы, шум в ушах, чувство дискомфорта, лихорадка.

Данные лабораторного обследования: часто гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови; нечасто – повышение уровня мочевины сыворотки крови, гипонатриемия; редко – повышение уровня печеночных ферментов, повышение показателей билирубина сыворотки крови.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях, возникших при применении лекарственного средства в послерегистрационный период, чрезвычайно важно. Это позволяет продолжать мониторинг по соотношению польза/риск лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Блистер по 10 таблеткам; по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Берлин-Хеми аг.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.