

Состав

действующее вещество: enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата 5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, магния карбонат, натрия крахмала (тип А), желатин, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, железа оксид (E172): красный.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: слегка двояковыпуклые со скошенными краями и насечкой для деления с одной стороны, бледно-красного цвета. Таблетки можно разделить на две равные половины.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы АПФ, монокомпонентные. Код АТХ C09A A02.

Фармакодинамика

Берлиприл (эналаприла малеат) - это соль малеиновой кислоты эналаприла, являющийся производным двух аминокислот L-аланина и L-пролина.

АПФ (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 (вследствие блокировки механизма отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и к уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентично киназы 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 действия.

Механизм антигипертензивного действия препарата Берлиприл в первую очередь связан с угнетением ренин-ангиотензин-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 повышения частоты сердечных сокращений.

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

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

Исследование гемодинамики у больных эссенциальной АГ показали, что снижение артериального давления сопровождалось уменьшением периферического сопротивления в артериях и увеличением минутного объема крови, но частота сердечных сокращений почти не менялась. После применения Берлиприла® кровообращение в почках увеличивалось; степень клубочковой фильтрации оставался неизменным. Признаки задержки натрия и воды не наблюдалось. 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 малеата наблюдалось уменьшение альбуминурии, а также уменьшение выведения с мочой IgG и общего белка.

При одновременном применении диуретиков группы тиазидов антигипертензивное действие Берлиприла® имеет аддитивный характер. Берлиприл может уменьшить или предупредить проявления гипокалиемии, индуцированной тиазидами.

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих препараты наперстянки и диуретики, 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, определенные по критериям Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, улучшились. При длительном лечении эти эффекты сохраняются.

У пациентов с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести эналаприл замедлял прогрессирование дилатации увеличение сердца и сердечной недостаточности, определенных по убыванию конечного диастолического и систолического объемов в левом желудочке и за улучшением фракции выброса.

Клиническая эффективность и безопасность.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD, исследования 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 двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD, исследования лечения) изучали популяцию пациентов с клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции (фракция выброса <35%). 2569 пациентов, получавших традиционное лечение сердечной недостаточности, были рандомизированы разделены на группы приема плацебо (n = 1284) или эналаприла малеата (n = 1285). В группе плацебо было зарегистрировано 510 летальных случаев (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 недостаточности (251 случай в группе плацебо по сравнению с 209 случаями в группе эналаприла (снижение риска: 22%, 95% ДИ: 6-35%). Несколько пациентов умерли или были госпитализированы из-за прогрессирования сердечной недостаточности (736 пациентов в группе плацебо и 613 - в группе 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% ДИ: 11- 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/Текущее международное исследование применения тельмизартана отдельно и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Исследования лечения диабетической нефропатии)) изучалось применение ингибитора АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводили среди пациентов, имевших сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания в анамнезе, или сахарный диабет 2-го типа, 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 было выявлено незначительно благоприятный эффект в отношении результатов почечных и/или сердечно-сосудистых нарушений и снижения летальности, тогда как наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая похожие фармакодинамические свойства, эти результаты также касаются и других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Именно 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/Применение алискиреном при диабете 2-го типа, с использованием сердечно-почечных конечных точек) была смоделирована с целью определения преимуществ добавления алискиреном к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек или сердечно-сосудистым заболеванием, или обоими. Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного риска возникновения нежелательных явлений. Летальный случай по причине сердечно-сосудистого заболевания или инсульта чаще возникали в группе алискиреном, чем в группе плацебо, а также серьезные нежелательные явления, которые являются предметом исследования (гиперкалиемия, гипотензия и почечная дисфункция).

Дети

Существует ограниченный опыт применения препарата у детей 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 артериальное давление в зависимости от дозы. Дозозависимый антигипертензивный эффект наблюдался во всех подгруппах (по возрасту, стадией Таннера, полу, расе). Однако при применении самых 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 препарата изучали в ходе исследования, составила 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз ежедневно. Профиль нежелательных явлений у детей был аналогичным тому, который наблюдался у взрослых пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема эналаприла малеат быстро всасывается и его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час. После приема внутрь таблетки эналаприла малеата всасывание, которое определяется по степени повторного определения в моче, составляет примерно 60%. Прием пищи в желудочно-кишечном тракте не влияет на всасывание Берлиприла® при пероральном применении. После всасывания эналаприла малеат, принятая внутрь, подвергается быстрому и полномасштабному гидролизу до эналаприлата, мощного ингибитора ангиотензинперетворюваль-фермента. Пик концентрации эналаприлата в плазме крови достигается через 4 часа после приема внутрь таблетки эналаприла.

Эффективный период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 в человека связывания с белками плазмы крови не превышает 60%.

Метаболизм. Кроме преобразования в эналаприлат, данных о дальнейшем значимом метаболизме эналаприла малеата нет.

Вывод. Эналаприлат выводится преимущественно почками. Основным компонентом в моче является эналаприлат, количество которого составляет 40% от принятой дозы, и неизмененный эналаприла малеат (примерно 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) значения AUC (площади под кривой) эналаприлата при постоянном применении 5 мг/сутки 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 эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла малеата удлиняется, а достижения 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 в 40 детей, мальчиков и девочек, с артериальной гипертензией в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, принимавших эналаприл малеат внутрь 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 средней эффективный период нполунакопления эналаприлата составил 14 часов.

Кормление грудью

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

Максимальная концентрация эналаприлата в грудном молоке составляла 1,7 мкг/л (диапазон 1,2 - 2,3 мкг/л); пики концентраций наблюдались в разное время в течение до 24-часового периода. Исходя из значений максимальной концентрации в грудном молоке, максимальный объем потребления ребенком, находится исключительно на грудном вскармливании, составляет 0,16% от материнской дозы.

Максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке женщины, внутрь принимала эналаприл в дозе 10 мг в сутки в течение 11 месяцев, составила 2

мкг/л через 4 часа после приема, а максимальная концентрация эналаприлата - 0,75 мкг/л - примерно через 9: часов после приема дозы. Общее количество эналаприла и эналаприлата в грудном молоке измеряли в течение суток, составляла 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л соответственно.

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

Показания

1. Лечение артериальной гипертензии.
2. Лечение сердечной недостаточности с имеющимися симптомами.
3. Профилактика симптоматической сердечной недостаточности у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$).

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к эналаприл малеату, к любому из вспомогательных веществ или других ингибиторов АПФ (ИАПФ).
2. Наличие в анамнезе ангионевротического отека, который развился вследствие назначения терапии ингибиторами АПФ.
3. Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
4. Противопоказано беременным и женщинам, планирующим беременность (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
5. Противопоказано назначать Берлиприл одновременно с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом и нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Калийсберегающие диуретики или препараты калия

Ингибиторы АПФ уменьшают вызванные диуретиками потери калия.

Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препараты калия или калийсодержащими соли могут привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если из-за обнаруженной гипокалиемии одновременное применение все же необходимо, то их следует применять очень осторожно и при регулярном контроле уровня калия сыворотки крови (см раздел «Особенности применения»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)

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

Диуретики (тиазидового ряда или петлевые диуретики)

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

Тромболитиков

Сообщалось о повышенном риске возникновения ангионевротического отека у пациентов, при применении алтеплазы сопутствующее принимают ингибиторы АПФ, включая эналаприл (см. «Особенности применения»).

Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, попутно принимают ингибиторы mTOR, могут находиться под повышенным риском возникновения ангионевротического отека (см. «Особенности применения»).

Комбинация триметоприма и сульфаметоксазола

Пациенты, одновременно применяют комбинированные лекарственные средства триметоприма и сульфаметоксазола, могут находиться под повышенным риском возникновения гиперкалиемии (см. «Особенности применения»).

Другие антигипертензивные препараты

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

Литий

Были сообщения о преходящем повышении концентрации лития в сыворотке крови и о 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 осуществлять 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 артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

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

Постоянное применение НПВП может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

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

Поэтому следует с осторожностью назначать такую комбинацию лекарств 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 золота

В редких случаях зарегистрировано возникновения нитритоидных реакций (симптомы, включающие приливы к лицу, тошноту, рвоту и артериальной гипотензии) у больных, получавших лечение инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и сопутствующее применяли терапию ингибиторами АПФ, в том числе эналаприлом.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Противодиабетические лекарственные средства

Результаты эпидемиологических исследований указывают, что

при одновременном применении ингибиторов АПФ и противодиабетических 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 со снижением функции почек (см. раздел «Особенности применения»).

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, β -блокаторы

Эналаприл 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 в результате применения диуретиков, употребление пищи с малым содержанием соли, проведение гемодиализа, диареи или рвоты у больных артериальной гипертензией при лечении Берлиприлом® симптоматическая артериальная гипотензия развивается чаще (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий », «Побочные реакции »). У больных с сердечной недостаточностью, сопровождающейся почечной недостаточностью или без нее, также может наблюдаться артериальная гипотензия. Чаще всего это возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне применения больших доз петлевых диуретиков, 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, в случае необходимости, 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 артериальным давлением под влиянием Берлиприла® может наблюдаться

дополнительное снижение артериального давления. Такой эффект полностью ожидаемым и обычно не является поводом для отмены препарата. Если артериальная гипотензия симптоматической то 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 приема следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушение функции почек.

У пациентов со снижением функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальная доза эналаприла малеата следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина у пациента (см. раздел «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 является рутинным 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, которые были первопричиной заболевания, в том числе со стенозом почечных артерий. Такая почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом малеатом, носит обратимый характер при условии ее своевременной диагностики и соответствующего лечения.

У некоторых больных 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 возникнуть необходимость в уменьшении дозы эналаприла малеата и/или отмене 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 почки при лечении ингибиторами АПФ существует высокий риск снижения артериального давления или развития почечной недостаточности. При этом может возникнуть потеря функции почек, которая проявляется лишь незначительными изменениями показателей креатинина сыворотки крови. Лечение этих пациентов нужно начинать с низких доз и под наблюдением врача, тщательно титруя дозу и контролируя функцию почек.

Трансплантация почек.

Опыт применения Берлиприлу® пациентам, которые недавно перенесли трансплантацию почки, отсутствует, поэтому лечение таких пациентов этим препаратом не рекомендуется.

Нарушение функции печени.

При лечении ингибиторами АПФ изредка наблюдался синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует 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 возникает редко. Эналаприл назначают очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессивную терапию, лечение аллопурином или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. В некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, иногда не подвергались интенсивной антибиотикотерапии. Если эналаприла малеат применяется в таких пациентов, им рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов крови, а пациенты обязаны информировать врача обо всех признаках любой инфекции.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек.

Были зарегистрированы сообщения о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами ангиотензинпревращательного фермента, включая Берлиприл. Эти явления могут появиться во время лечения в любой момент. В таких случаях, Берлиприл надо немедленно отменить и установить с пациентом тщательное наблюдение того, чтобы к выписке из больницы убедиться в полном обратном развитии симптомов. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут потребовать удлиненного наблюдения, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Были также зарегистрированы сообщения о единичных летальных случаях 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 привлечении 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 обеспечения проходимости дыхательных путей.

У представителей негроидной расы по сравнению с другими расами зарегистрировано большую частоту случаев ангионевротического отека при терапии ингибиторами АПФ.

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

При сопутствующей терапии ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус), альтеплазы (тромболитическая терапия), обнаружено повышенный риск возникновения ангионевротического отека (например отек дыхательных путей или языка с респираторным нарушением или без него).

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии, направленной против яда перепончатокрылых.

Изредка при проведении десенсибилизирующей терапии против яда перепончатокрылых и одновременном применении ингибиторов АПФ наблюдались анафилактоидные реакции, представляющие угрозу для жизни. Эти реакции можно избежать, временно отменив ингибиторы АПФ до начала десенсибилизирующей терапии.

Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности.

При одновременном применении ингибиторов АПФ во время проведения плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с применением декстрансульфатом изредка имели место анафилактоидные реакции, представляющие угрозу для жизни. Если ЛПНП-афереза показана, то ингибиторы АПФ также следует временно заменить другими средствами для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Пациенты, которые лечатся методом гемодиализа.

Сообщалось о анафилактоидных реакциях у пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран с высокой плотностью потока (например, «AN 69®») и одновременно ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует рассматривать

применение диализных мембран другого типа или гипотензивного средства другой группы.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом.

Пациентам с сахарным диабетом, получающих лечение пероральными гипогликемическими лекарственными средствами или инсулином, и каким дополнительно назначили ингибиторы АПФ, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца комбинированного применения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмами »).

Кашель.

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный устойчивый характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Оперативные вмешательства/анестезия.

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением средств, которые вызывают гипотензию, эналаприла малеат блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом возникает артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она может быть откорректирована путем увеличения объема жидкости.

Гиперкалиемия.

У некоторых пациентов при лечении ингибиторами АПФ, в том числе эналаприлом, наблюдалось повышение концентрации уровня калия в сыворотке крови. Факторами риска развития гиперкалиемии являются: почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, гипоальдостеронизм, интеркуррентные факторы, в частности, дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков препаратов (например спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид) применение препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли; а также других активных веществ, которые способны повышать уровень калия в сыворотке крови (например гепарин, комбинация триметоприма/сульфаметоксазола) применение калийсберегающих лекарственных средств, пищевых добавок с содержанием калия или калийсодержащих заменителей соли у пациентов с нарушением функции почек. Гиперкалиемия способна привести к развитию тяжелых аритмий, иногда с летальным исходом. Если применение этих препаратов одновременно с эналаприлом считается целесообразным, то лечение следует

проводить с осторожностью, при этом рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Литий.

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС).

Существуют доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижает функцию почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому осуществлять двойную блокаду РААС с помощью комбинированной терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические»).

Если двойная блокада считается абсолютно необходимым, проводить терапию следует под наблюдением врача и осуществлять периодический мониторинг функции почек, уровня 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 препарата Берлиприл содержит менее 200 мг лактозы в таблетке.

Применение детям.

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 в возрасте от 2 месяцев ограничены. Берлиприл предназначен 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. Раздел «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 кормления грудью»).

Этнические различия.

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл менее эффективно снижает артериальное давление у чернокожих пациентов чем в нечорношких 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 механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Противопоказано применять препарат беременным женщинам и женщинам, планирующим 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 относительно риска тератогенеза результате применения ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности были убедительными, однако незначительное повышение риска не исключается. В случае необходимости длительной терапии ингибиторами АПФ женщинам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение антигипертензивными средствами, безопасность применения которых в период беременности определено.

Терапия ингибиторами АПФ во время II и III триместра беременности вызывает

фетотоксичность (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

У матери существует риск возникновения олигогидрамнион, что может привести к снижению функции почек плода и контрактуры мышц конечностей, деформации костей черепа и лица, развитие гипоплазии легких.

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

Детей, матери которых в период беременности 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 концентрации (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически значимыми, применение Берлиприла® не рекомендуется в период кормления грудью недоношенных и новорожденных 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, которые кормят грудью, можно рассматривать только если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать относительно появления каких-либо побочных эффектов.

Фертильность.

Исследования по эффектам Берлиприлу® на фертильность человека не проводились.

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

Способ применения и дозы

Дозу препарата 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 Берлиприлу®.

Артериальная гипертензия

Начальная доза Берлиприлу® составляет от 5 мг до 20 мг в зависимости от степени тяжести гипертензии и состояния пациента (см. Далее). Препарат

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-(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 артериального давления. У таких пациентов лечение следует начинать с дозы 5 мг или с меньшей дозы и под наблюдением врача.

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

Обычная поддерживающая доза - 20 мг один раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки.

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

Рекомендуемое титрования дозы Берлиприл у пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка.

Неделя	Дозировка, мг/сутки
--------	------------------------

Неделя 1	Дни 1-3: 2,5 мг/сутки* разово Дни 4-7: 5 мг/сутки за 2 приёма
Неделя 2	10 мг/сутки разово или за 2 приёма
Неделя 3 та 4	20 мг/сутки разово или за 2 приёма

*Следует соблюдать особую осторожность при пациентов с нарушением функции почек и пациентов, принимающих диуретики 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 почечную недостаточность. Перед началом лечения Берлиприл, по возможности, уменьшать дозу диуретиков, применяют пациенты. Проявление гипотензии в начале лечения Берлиприлом® не является признаком ее развития при длительном лечении и не исключает дальнейшее применение лекарственного средства. Также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функции почек.

Почечная недостаточность

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

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Начальная доза, мг/сутки
30 < КК < 80 мл/мин	5-10 мг
10 < КК ≤ 30 мл/мин	2,5 мг

КК $\leq$ 10 мл/мин	2,5 мг в дни проведения диализа*
------------------------	--

* см. «Особенности применения».

Пациенты, которые лечатся методом гемодиализа.

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

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», «Фармакологические свойства»).

Если пациент способен глотать таблетки, дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от его 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 кг 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 / $1,73 \text{ м}^2$ 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 в возрасте старше 2 месяцев ограничены. Берлиприл предназначен 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 ренин-ангиотензин, и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, усиленное сердцебиение, брадикардия, 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 показатели, наблюдавшиеся при применении препарата в терапевтических дозах.

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

Также возможно инфузионная введение ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Если препарат был принят недавно, следует принять меры по выводу эналаприла малеата (например, вызывание рвоты, промывание желудка, назначение адсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат удаляется из общего кровообращения путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения» Пациенты, которые лечатся 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 в результате применения эналаприла, используют следующую классификацию: очень часто $\geq 1/10$, часто: $\geq 1/100 - <1/10$; нечасто $\geq 1/1000 - <1/100$; редко $\geq 1/10000 - <1/1000$; очень редко $<1/10000$ и неизвестна: отсутствие возможности оценки по имеющимся данным.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - анемия (апластическая и гемолитическая в том числе) редко - нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны эндокринной системы: неизвестно - синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH).

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто - 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 органа зрения: очень часто - нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - головокружение часто - артериальная гипотензия (ортостатическая гипотензия в том числе), обмороки, боли в грудной клетке, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия нечасто ортостатическая гипотензия, тахикардия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистые приступы (частота возникновения сопоставима с показателями в группе плацебо, а также в группах активного контроля в клинических исследованиях), вероятно, вследствие вторичного снижения артериального давления у пациентов с наличием высоких факторов риска (см. раздел «Особенности применения»); редко синдром Рейно.

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

Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота; часто - диарея, боль в животе, изменение вкуса; нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, язва; редко - стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко - ангионевротический отек кишечника.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, реакции гиперчувствительности/ангионевротического отека 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, васкулитом, миалгия/миозит, артралгией/артритом, положительный тест на антинуклеарные антитела (ANA), повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилией и лейкоцитозом. Может возникать сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

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

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - импотенция, редко - гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - астения часто - повышенная утомляемость; нечасто - мышечные судороги, приливы, шум в ушах, ощущение 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.

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

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Упаковка

Блистер по 10 таблеток; 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](#).