

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## БЕРЛІПРИЛ® 5 (BERLIPRIL® 5)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг;

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

**Лікарська форма** Таблетки.

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

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

*Механізм дії.*

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ спричиняє зниження рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ є ідентичним до кінінази II. Таким чином, Берліприл® 5 також може блокувати розщеплення брадикініну, який є сильним вазодепресорним пептидом. Однак значення цього явища для терапевтичного ефекту препарату залишається нез'ясованим.

Механізм, завдяки якому Берліприл® 5 знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Берліприл® 5 може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування Берліприлу® 5 у випадках з артеріальною гіпертензією спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

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

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай відбувається через 2-4 години після перорального прийому одиначної дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після застосування. Тривалість ефекту залежить від дози. Однак при прийомі рекомендованих доз було продемонстровано, що антигіпертензивний і гемодинамічний ефекти підтримувались щонайменше протягом 24 годин.

*Фармакокінетика.*

При пероральному введенні еналаприл швидко всмоктується, його максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом першої години після прийому. За даними виведення із сечею, ступінь всмоктування еналаприлу малеату при прийомі таблеток становить приблизно 60%. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування перорально введеного препарату Берліприл® 5. Після всмоктування прийнятий всередину еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до

еналаприлату, потужного інгібітору АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після перорального прийому еналаприлу.

Ефективний період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

*Розподіл.*

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

*Біотрансформація.*

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

*Виведення.*

Еналаприлат виводиться, головним чином, нирками. Головними компонентами в сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40% дози, та незмінений еналаприлу малеат (приблизно 20%).

*Порушення функції нирок.*

У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. Після введення 5 мг 1 раз на добу пацієнтам з легкими і помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) АUC (площа під фармакокінетичною кривою) еналаприлату в стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) величина АUC збільшилася приблизно у 8 разів. Після багаторазового перорального застосування еналаприлату при тяжкій нирковій недостатності ефективний період його напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) подовжується, а час до досягнення стабільного стану зростає.

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

*Діти.* Було проведено фармакокінетичне дослідження із багаторазовим введенням препарату в 40 хлопчиків і дівчаток з гіпертонією віком від 2 місяців до  $\leq 16$  років за умови щоденного перорального прийому 0,07-0,14 мг/кг еналаприлу малеату. Не було виявлено ніяких серйозних відмінностей у фармакокінетиці енаприлату у дітей порівняно з дорослими. Отримані результати показали збільшення величини АUC зі збільшенням віку дітей при розрахунку дози на масу тіла і відсутність такого збільшення при розрахунку дози на площу тіла. У стабільному стані середній ефективний період напіврозпаду для накопичення енаприлату становив 14 годин.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, інших інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення ІАПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Не слід застосовувати Берліприл® 5 з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

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

*Інші антигіпертензивні препарати.*

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

*Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм.*

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо наведені вище засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію у сироватці крові.

*Діуретики (тіазидні або петльові діуретики).*

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або якщо розпочати лікування з низьких доз еналаприлу малеату.

*Притидіабетичні препарати.*

Епідеміологічні дослідження показали, що сумісне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Розвиток такої взаємодії є найбільш вірогідною протягом перших тижнів сумісного прийому та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

*Препарати літію.*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і препаратів літію повідомлялося про оборотні підвищення рівня літію в сироватці крові та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ і тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію у сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію у сироватці крові.

*Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні.*

Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів і нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

*Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.*

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

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2-інгібітори, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію сироватки крові та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища є оборотними. Зрідка може розвинутися гостра ниркова недостатність (особливо у пацієнтів похилого віку або у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію препаратів слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини і знаходитися під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS).*

Подвійну блокаду (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) слід застосовувати виключно в окремих випадках, при цьому забезпечуючи проведення ретельного контролю артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. За результатами досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом із кінцевим ураженням органів подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гостру ниркову недостатність) порівняно із такою при застосуванні одного препарату, що діє на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати Берліприл® 5 разом з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73<sup>2</sup>).

*Препарати золота.*

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

### *Симпатоміметики.*

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

### *Алкоголь.*

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

### *Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та бета-блокатори.*

Супутнє застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (в кардіологічних дозах), тромболітиками і бета-блокаторами є безпечним.

### **Особливості застосування.**

#### *Симптоматична гіпотензія.*

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

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

При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі Берліприлу® 5 не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску.

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

#### *Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.*

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

#### *Порушення функції нирок.*

Пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну і надалі – згідно з реакцією на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є здійснення регулярного контролю вмісту калію і рівня креатиніну.

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що, головним чином, спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить оборотний характер.

У деяких пацієнтів із артеріальною гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок перед початком лікування, еналаприлу малеат сумісно з діуретиками спричиняв підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідно зменшити дозу та/або відмінити діуретик. Така ситуація підвищує імовірність наявного стенозу артерії нирок.

#### *Реноваскулярна гіпертензія.*

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двостороннім стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним лікарським наглядом з уважним титруванням дози і моніторингом функції нирок.

#### *Трансплантація нирки.*

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

#### *Печінкова недостатність.*

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

#### *Нейтропенія/агранулоцитоз.*

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

#### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.*

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т.ч. Берліприл® 5, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування препаратом Берліприл® 5 і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Спостереження можна припинити лише після зникнення усіх таких симптомів. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти потребують подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім. Дуже рідко повідомлялося про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів із хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Набряк язика, глотки або гортані може бути загрозливим для життя, тому слід негайно розпочати надання екстреної медичної допомоги шляхом, наприклад, підшкірного введення 0,3-0,5 мл розчину адреналіну (розведення 1:1000) та/або проведення заходів для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ.

#### *Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих.*

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, розвивались анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозливими для життя.

Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ.

#### *Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності.*

Зрідка повідомлялося про випадки виникнення загрозливих для життя анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ-аферез) з декстрану сульфатом. Коли пацієнту призначається ЛПНЩ-аферез, призначений інгібітор АПФ треба тимчасово замінити іншими препаратами для лікування гіпертонії або серцевої недостатності.

#### *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.*

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

#### *Гіпоглікемія.*

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати та/або інсулін паралельно прийому інгібіторів АПФ, рекомендується ретельно перевіряти рівні цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців такого лікування.

#### *Кашель.*

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

#### *Проведення хірургічних операцій/анестезія.*

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

#### *Гіперкаліємія.*

Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком старше 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом і супутнім прийомом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад, гепарин). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтами з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію у крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу і будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові.

*Препарати літію.* Зазвичай комбінація літію та еналаприлу не рекомендована.

#### *Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину.*

Інгібітори АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II слід застосовувати виключно в окремих випадках, при цьому забезпечуючи проведення ретельного моніторингу функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

#### *Лактоза.*

Берліприл® 5 містить лактозу і тому його не треба призначати пацієнтам з рідкими спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції. Одна таблетка препарату Берліприл® 5 містить менш ніж 200 мг лактози.

#### *Етнічні відмінності.*

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл, менш ефективно знижує кров'яний тиск у представників негроїдної раси, у порівнянні з представниками європеїдної раси, можливо, через високу поширеність низького рівня реніну серед представників негроїдної раси, що хворіють на гіпертонію.

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

#### *Вагітність.*

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

Якщо вагітність діагностовано під час терапії, застосування інгібіторів АПФ треба негайно припинити, і розпочати лікування альтернативними засобами, якщо це необхідно.

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенезу внаслідок застосування інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не є неспростовними, однак, незначне підвищення ризику не виключається. У разі необхідності тривалої терапії інгібіторами АПФ жінкам, які планують вагітність, показане альтернативне лікування антигіпертензивними засобами, безпеку застосування яких під час вагітності доведено.

У випадку застосування інгібіторів АПФ у II та III триместрах вагітності не виключена поява ефектів фетотоксичності (погіршення ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та ефектів у новонароджених (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія та гіперкаліємія).

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

У випадку появи ефектів фетотоксичності під час терапії інгібітори АПФ у II та III триместрах вагітності пацієнткам показане ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок та стану кісток черепа. Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати на предмет артеріальної гіпотензії.

#### *Період годування груддю.*

Обмежені фармакокінетичні дані підтверджують вміст інгібіторів АПФ у молоці матері в незначній концентрації. Незважаючи на те, що незначні концентрації інгібіторів АПФ клінічного значення не мають, під час годування груддю недоношених немовлят та у перші тижні життєвостосовувати Берліприл<sup>®</sup> не рекомендується, через наявність ризику впливу на серцево-судинну систему та функцію нирок дитини, а також через недостатній досвід клінічного застосування Берліприлу. В інших випадках лікування препаратом жінок, які годують груддю, можна розглядати лише у разі нагальної потреби, і проводитися воно має під наглядом лікаря з метою контролю побічних ефектів у дитини.

#### *Фертильність.*

Дослідження стосовно ефектів Берліприлу<sup>®</sup> на фертильність людини не проводилися.

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід взяти до уваги розвиток імовірного виникнення запаморочення або втоми.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Прийом їжі не впливає на всмоктування таблеток Берліприлу<sup>®</sup> 5. Оскільки таблетка не ділиться, у разі призначення препарату в дозі менше 5 мг слід застосовувати препарати еналаприлу з можливістю такого дозування.

Дозування потрібно добирати індивідуально відповідно до стану кожного пацієнта і впливу на артеріальний тиск.

#### *Артеріальна гіпертензія.*

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Берліприл<sup>®</sup> 5 приймати 1 раз на добу. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить 5-10 мг. У пацієнтів із сильно активованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (наприклад, з реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижче, а початок лікування повинен проходити під наглядом лікаря.

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

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

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

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

Дози Берліприлу® 5 для пацієнтів з серцевою недостатністю або з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

Таблиця 1.

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

\* З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із порушенням функції нирок або тим, хто приймає діуретики.

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

*Дозування при нирковій недостатності.*

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

Таблиця 2

<i>Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв</i>	<i>Початкова доза, мг/день</i>
30 < CrCL < 80 мл/хв	5–10 мг
10 < CrCL ≤ 30 мл/хв	2,5 мг
CrCL ≤ 10 мл/хв	2,5 мг у дні діалізу**

\*\* див. розділ Особливості застосування: Пацієнти, що лікуються методом гемодіалізу. Еналаприл видаляється шляхом гемодіалізу. У дні, коли гемодіаліз не проводиться, дозування препарату залежить від ступеня зниження рівня артеріального тиску.

*Пацієнти літнього віку.*

Дозу слід коригувати в залежності від функції нирок.

*Діти.*

Досвід щодо ефективності та безпеки застосування еналаприлу малеату для лікування дітей з артеріальною гіпертензією молодше 6 років обмежений. Оскільки інформація про інші показання зовсім відсутня, препарат Берліприл® 5 не рекомендується застосовувати для лікування дітей з іншими, крім гіпертензії, захворюваннями.

Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування і маси тіла пацієнта. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг.

Берліприл® 5 приймати 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів із масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг для пацієнтів із масою тіла ≥ 50 кг пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг.

*Діти.*

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Берліприл® 5 не рекомендований дітям з рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

### **Передозування.**

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

Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенне введення ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення з піднятими доверху ногами. Крім того, можна зробити інфузію ангіотензину II та/або катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендується застосувати штучне блювання або промивання шлунка, а також прийом адсорбентів і сульфату натрію. Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу. При брадикардії, резистентній до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів і рівень креатиніну в сироватці крові.

### **Побічні реакції.**

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

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

*З боку кровоносної та лімфатичної систем.* Нечасто: анемія (включаючи апластичну і гемолітичну) Рідко: нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.

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

*Метаболічні порушення.* Нечасто: гіпоглікемія.

*З боку нервової системи і психіки.* Часто: депресія, головний біль. Нечасто: сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, вертиго. Рідко: аномальні сновидіння, розлади сну.

*З боку органів зору.* Дуже часто: затуманення зору.

*З боку серцево-судинної системи.* Дуже часто: запаморочення. Часто: гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія. Нечасто: ортостатична гіпотензія, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком.

Рідко: феномен Рейно.

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

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

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

*З боку шкіри та підшкірних тканин.* Часто: висип, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (в тому числі обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані). Нечасто: підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція. Рідко: множинна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфолюативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про розвиток складного симптомокомплексу, який може включати деякі або усі з таких проявів як: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, підвищення титру антинуклеарних антитіл, зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз. Як побічні ефекти можуть також виникати висипи, фотосенсибілізація та інші реакції з боку шкіри.

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

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

*Загальні порушення та порушення умов введення.* Дуже часто: астенія. Часто: втома. Нечасто: м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

BERLIN-CHEMIE AG

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

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.