

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Берлиприл® 5 (Berlipril® 5)
Берлиприл® 10 (Berlipril® 10)
Берлиприл® 20 (Berlipril® 20)
Таблетка

Активно вещество: еналаприлов малеат (enalapril maleate).

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Berlipril® 5

Всяка таблетка съдържа 5 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Berlipril® 10

Всяка таблетка съдържа 10 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Berlipril® 20

Всяка таблетка съдържа 20 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.

За пълен списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с делителна черта.

Berlipril® 5: почти бели, леко двойно изпъкнали таблетки със скосени краища и делителна черта от едната страна.

Berlipril® 10: светло кафяви, леко двойно изпъкнали таблетки със скосени краища и делителна черта от едната страна.

Berlipril® 20: светло червени, леко двойно изпъкнали таблетки със скосени краища и делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност
- Профилактика на симптоматична сърдечна недостатъчност при пациенти с асимптоматична левокамерна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване [ЛКФИ] $\leq 35\%$).

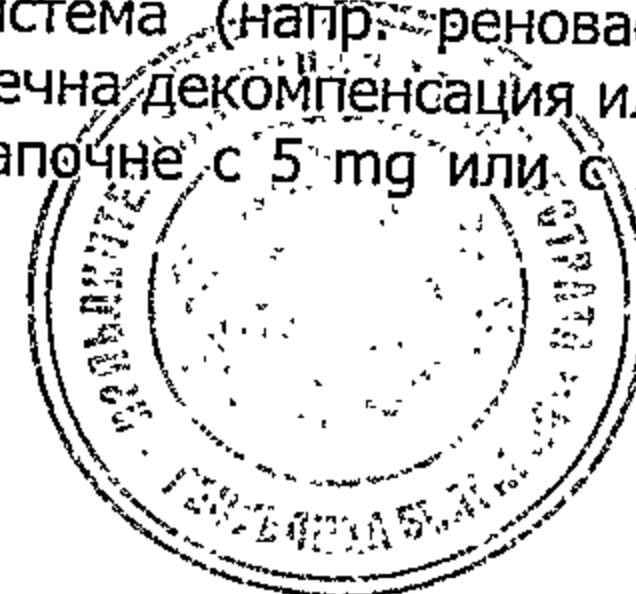
4.2 Дозировка и начин на приложение

Резорбцията на еналаприлов малеат не се повлиява от приема на храна.

Дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от състоянието на пациента и от ефекта върху кръвното налягане.

Хипертония

Началната доза е от 5 mg до максимално 20 mg еналаприлов малеат, в зависимост от тежестта на хипертонията и състоянието на пациента. Berlipril® се прилага веднъж дневно. При лека хипертония препоръчителна начална доза е 5-10 mg. В началото на лечението може да се прояви рязко понижение на кръвното налягане при пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, недостиг на соли и/или воден дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония). При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg или с по-ниска доза и да бъде под пряко лекарско наблюдение.



Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до дефицит на течности и риск от хипотония в началото на лечението с еналаприлов малеат. При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg или с по-ниска доза. При възможност приложението на диуретици трябва да се преустанови 2-3 дни преди започване на лечение с Berlipril®. Трябва да се проследява бъбречната функция и нивата на серумния калий.

Обичайната поддържаща доза е 20 mg еналаприлов малеат дневно. Максималната поддържаща доза е 40 mg еналаприлов малеат дневно.

Сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция

При лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност Berlipril® се прилага като допълнение към диуретици и, ако е показано, към дигиталис или бета-блокери. Началната доза еналаприлов малеат е 2,5 mg при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна дисфункция. Лечението трябва да започне под пряк лекарски контрол, за да се определи началния ефект върху кръвното налягане. Ако след започване на лечение с еналаприлов малеат при сърдечна недостатъчност не настъпи симптоматична хипотония или ако ефективно се коригира, дозата трябва да се увеличи постепенно до обичайна поддържаща доза от 20 mg. Поддържащата доза може да се дава еднократно дневно или разделена на два приема в зависимост от поносимостта на пациента. Това титриране на дозата трябва да се осъществява за период от 2-4 седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена на два приема.

Препоръчително титриране на дозата Berlipril® при пациенти със сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция:

<i>Седмица</i>	<i>Доза (mg/ден)</i>	
1. седмица	1. – 3. ден	2,5 mg/ден* един път дневно
	4. – 7. ден	5 mg/ден разделена на два приема
2. седмица	10 mg/ден един път дневно или разделена на два приема	
3. и 4. седмица	20 mg/ден един път дневно или разделена на два приема	

*Трябва да се вземат предвид специални предпазни мерки за пациенти с нарушена бъбречна функция или пациенти, които приемат диуретици (вж. т. 4.4).

Преди и след началото на лечение с Berlipril® трябва да се проследят кръвното налягане и бъбречната функция (вж. т. 4.4), тъй като има данни за хипотония и (по-рядко) последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти, които се лекуват с диуретици, ако е възможно, дозата трябва да се понижи преди лечението с еналаприлов малеат. Проявата на хипотония след началната доза Berlipril® не означава, че хипотония ще се проявява при продължително лечение с Berlipril® и не налага преустановяване на по-нататъшното лечение с Berlipril®. Серумният калий и бъбречната функция трябва също да се проследяват.

Дозировка при бъбречна недостатъчност

По принцип интервалите между приложението на еналаприлов малеат трябва да се удължават и/или дозата трябва да бъде намалена.

<i>Креатининов клиънс (CrCl) ml/min</i>	<i>Начална доза (mg/ден)</i>
30 < CrCl < 80 ml/min	5 -10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg в дните на диализа*



*Вж. т. 4.4 Пациенти на хемодиализа.

Еналаприлат (enalaprilat) е диализабилен. Дозата се определя от понижението на кръвното налягане в дните без диализа.

Приложение в напреднала възраст

Дозата се определя от бъбречната функция на пациента в напреднала възраст (вж. т. 4.4 Нарушена бъбречна функция).

Приложение при деца

Данните от клиничните изпитвания за приложение на Berlipril® при деца с хипертония са ограничени (вж. т.4.4, 5.1, както и 5.2).

При пациенти, които могат да приемат таблетки, дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от профила на пациента и от понижението на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза е 2,5 mg за пациенти с телесно тегло от 20 до <50 kg и 5 mg за пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg. Berlipril® се прилага еднократно дневно. Дозата се определя от нуждите на пациента, но не трябва да се превишават максимални дози 20 mg/ден за пациенти с телесно тегло от 20 до <50 kg и от 40 mg/ден за пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg (вж. т. 4.4).

Berlipril® не се препоръчва при новородени и деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m², поради липса на данни при тези групи пациенти.

4.3 Противопоказания

Berlipril® не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към еналаприлов малеат, друг ACE инхибитор или някое от помощните вещества на лекарственния продукт;
- анамнеза за ангиоедем, предизвикан от ACE инхибитор при предшестващо лечение;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- 2. и 3. триместър на бременността (вж. т. 4.6).

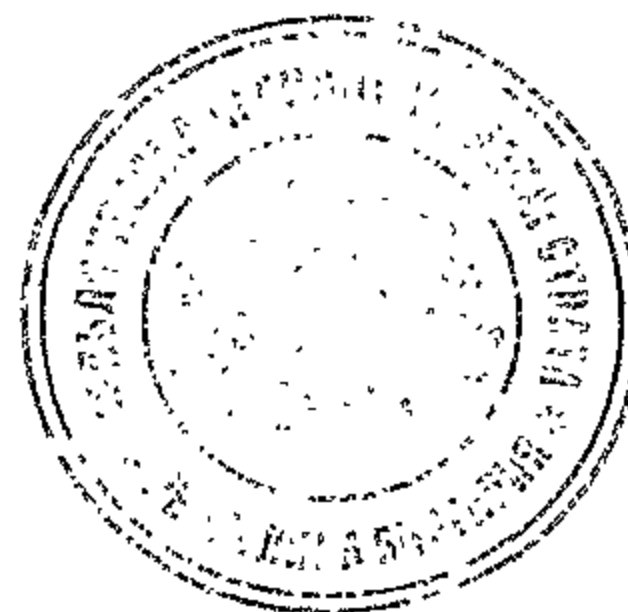
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения.

При хипертензивни пациенти, лекувани с Berlipril®, симптоматична хипотония може да се прояви при дефицит на течности, като напр. след диуретична терапия, нискосолева диета, диализа, диария или повръщане (вж. т. 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност – с или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. От това могат да се засегнат особено пациенти с по-тежка степен сърдечна недостатъчност, в резултат на приложение на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При тези пациенти лечението започва под лекарски контрол и продължава да се проследява при по-нататъшно адаптиране на дозата на Berlipril® и/или диуретик. Това се има предвид и при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдови заболявания, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчно-съдов инцидент.

При проява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор хлорид. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение, което обикновено може да се продължи без проблеми след повишение на кръвното налягане с обемозаместителна терапия.



При някои пациенти със сърдечна недостатъчност с нормално или ниско кръвно налягане при приложение на Verlipril® системното кръвно налягане може допълнително да се понижи. Този ефект може да се очаква и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако понижението на кръвното налягане е симптоматично, може да се наложи понижение на дозата и/или преустановяване на приложението на диуретик и/или Verlipril®.

Стеноза на аортната или митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ инхибиторите, подобно на всички вазодилататори, трябва да се използват с внимание при пациенти с обструкция на клапата на лявата камера или на кръвотока на левокамерния изход. Приложението трябва да се избягва при кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

Нарушена бъбречна функция

При нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min), началната доза еналаприлов малеат се определя според креатининовия клирънс на пациента (вж. т. 4.2), а след това - от отговора на пациента към лечението. Редовното проследяване на калия и креатинина е част от обичайната лекарска практика за тези пациенти.

Има данни за бъбречна недостатъчност във връзка с приложението на еналаприлов малеат, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. Бъбречната недостатъчност при приложение на еналаприлов малеат обикновено е обратима, когато е диагностицирана веднага и е приложено подходящо лечение.

При някои хипертоници без предшестващо бъбречно заболяване се наблюдава повишение на нивата на урея и креатинин в кръвта при комбиниране на еналаприлов малеат с диуретик. Може да се наложи намаление на дозата еналаприлов малеат и/или преустановяване на диуретика. В тези случаи трябва да се има предвид вероятна подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. т. 4.4 Реноваскуларна хипотония).

Реноваскуларна хипертония

Пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията при единствен функциониращ бъбрек са с повишен риск за хипотония или бъбречна недостатъчност при приложение на АСЕ инхибитор. Може да настъпи загуба на бъбречната функция при много леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под пряк лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и с проследяване на бъбречната функция.

Бъбречна трансплантация

Няма опит относно лечението с Verlipril® при пациенти с наскоро претърпяна бъбречна трансплантация. Поради това лечението с Verlipril® не се препоръчва при тези пациенти.

Чернодробна недостатъчност

Рядко при приложение на АСЕ инхибитор е наблюдаван синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и може да прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) с летален изход. Механизмът на този синдром не е известен. Пациенти, които при лечение с АСЕ инхибитори развиват жълтеница или значително повишение на чернодробните ензими трябва да преустановят лечението с АСЕ инхибитор и да се приложи съответното лечение.

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщавани при лечение с АСЕ инхибитори. Неутропения възниква рядко при пациенти с нормална



бъбречна функция и без други усложняващи рискови фактори еналаприлов малеат трябва да се използва с особено внимание при пациенти със съдови колагенози, при имunosупресивно лечение, лечение с алопуринол, прокаинамид или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено при нарушена бъбречна функция. При някои от тези пациенти възникват тежки инфекции, които понякога не отговарят на интензивно лечение с антибиотици. При приложение на еналаприлов малеат при тези пациенти се препоръчва редовно проследяване на броя на левкоцитите и пациентите трябва да са уведомени да съобщават на лекаря си всеки признак на инфекция.

Свърхчувствителност/ангионевротичен оток

Ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително и на Berlipril®. Това може да се наблюдава по всяко време на лечението. В тези случаи приложението на Berlipril® трябва незабавно да се преустанови и да се проведе подходящо проследяване, за да е сигурно, че симптомите напълно са изчезнали преди изписването. В случай на ограничен оток на лицето и устните, симптомите отшумяват в повечето случаи без лечение, а антихистамините имат благоприятен ефект за облекчаването им.

Ангионевротичен оток, свързан с оток на ларинкса, може да е фатален. При засягане на езика, глотиса и ларинкса и риск от дихателна обструкция, веднага трябва да се започне адекватно лечение, което включва например подкожно приложение на 0,3–0,5 ml адреналин (разреден 1:1000) и/или мерки за осигуряване проходимост на дихателните пътища.

При чернокожи пациенти се наблюдава по-висока честота на ангионевротичен оток при приложение на АСЕ инхибитори, в сравнение с не-чернокожи пациенти.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, който не е предизвикан от АСЕ инхибитор, са с по-висок риск за ангионевротичен оток при приложение на АСЕ инхибитор (вж. също т. 4.3).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиращо лечение срещу отрова на ципокрили

Рядко са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на десенсибилизиращо лечение срещу отрова на ципокрили и едновременно приложение на АСЕ инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор преди всяко десенсибилизиращо лечение.

Анафилактични реакции по време на LDL - афереза

Рядко са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на LDL-афереза (липопротеини с ниска плътност-афереза) с декстран сулфат и едновременно приложение на АСЕ инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат с временно преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

Анафилактични реакции са съобщавани при пациенти на диализа с високо-флуксни мембрани (напр. AN 69) и едновременно лечение с АСЕ инхибитор. Ето защо при тези пациенти трябва да се използва или друг тип диализна мембрана, или различен клас антихипертензивни лекарства.

Диабетици

При диабетици, които се лекуват с перорални антидиабетни средства или инсулин, през първия месец от приложението на АСЕ инхибитор е необходимо строго проследяване на гликемичния контрол (вж. т. 4.5 Антидиабетни лекарства).



Кашлица

Съобщавана е кашлица при приложение на ACE инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, персистираща и отшумява при преустановяване на лечението. Кашлица, предизвикана от ACE инхибитор трябва да се има предвид при диференциална диагноза на кашлица.

Хирургични интервенции/анестезия

При пациенти, претърпели по-голяма хирургична интервенция или по време на анестезия с вещества, водещи до хипотония, еналаприлов малеат инхибира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторната ренинова секреция. При възникване на хипотония, която се обяснява с този механизъм, тя може да се коригирана с обемна заместителна терапия.

Хиперкалиемия

При някои пациенти при приложение на ACE инхибитор, включително и еналаприлов малеат, се наблюдава увеличение на серумния калий. Рискови фактори за хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви препарати или калий-съдържащи соли заместители, както и едновременно приложение на други лекарства, които могат да доведат до увеличение на нивата на серумния калий (напр. хепарин). Ако е показано едновременното приложение с някое от горе-споменатите вещества се препоръчва редовно проследяване на серумния калий.

Литий

По принцип не се препоръчва комбинирането на литий и еналаприлов малеат (вж. т. 4.5).

Приложение при деца

Има ограничени данни за ефективността и поносимостта при деца над 6 години с хипертония. Няма данни за другите показания. Налице са ограничени фармакокинетични данни при деца над 2 месеца (вж. също т. 4.2, 5.1 и 5.2). Berlipril® не се препоръчва за приложение при деца освен за показанието хипертония.

Еналаприлов малеат не се препоръчва за новородени и за деца със скорост на гломерулна филтрация $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, тъй като няма налични такива данни (вж. т. 4.2).

Бременност и кърмене

Еналаприлов малеат не трябва да се прилага по време на първи триместър на бременността. Berlipril® е противопоказан по време на втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.3). При установяване на бременност, приложението на еналаприлов малеат трябва да се преустанови възможно най-бързо (вж. т. 4.6).

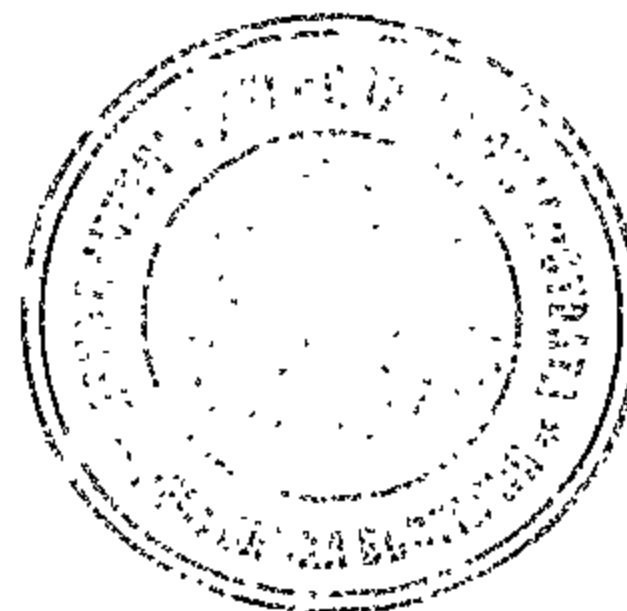
Приложението на enalapril maleate не се препоръчва по време на кърмене.

Расови различия

Подобно на други ACE инхибитори, еналаприлов малеат е по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане у чернокожи пациенти, в сравнение с останалите, може би защото чернокожите пациенти с хипертония често са с по-ниски плазмени нива на ренина.

Други

Berlipril® съдържа лактоза и поради това не трябва да се прилага при пациенти с дефицит на лактаза, галактоземия или синдром на малабсорбция на глюкоза/галактоза.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви препарати

АСЕ инхибиторите намаляват загубата на калий от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите препарати или калий-съдържащите соли заместители могат да доведат до значително увеличение на серумния калий. Ако е показана едновременната употреба при доказана хипокалиемия, приложението трябва да се извърши внимателно и при често проследяване на серумния калий (вж. т. 4.4).

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшествващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и до риск от хипотония в началото на лечението с еналаприлов малеат (вж. т. 4.4). Хипотоничният ефект може да се намали с преустановяване на диуретиците, увеличен прием на течности и соли или чрез започване на лечението с еналаприлов малеат в ниски дози.

Други антихипертензивни лекарства

Едновременното приложение на тези лекарства може да усилва хипотензивния ефект на еналаприлов малеат. Едновременното приложение на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори също може допълнително да понижи кръвното налягане.

Литий

Обратимо повишение на концентрациите на серумния литий и токсични ефекти са съобщавани при едновременното приложение на АСЕ инхибитори и литий. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може допълнително да увеличи концентрациите на серумния литий и токсичността на лития при лечение с АСЕ инхибитори. Не се препоръчва приложението на еналаприлов малеат с литий; но ако тази комбинация е наложителна трябва внимателно да се контролират серумните концентрации на лития (вж. т. 4.4).

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително намаление на кръвното налягане (вж. т. 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Продължителното лечение с НСПВС може да понижи антихипертензивния ефект на АСЕ инхибитора.

НСПВС и АСЕ инхибиторите могат да имат адитивен ефект по отношение на серумния калий и това може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Остра бъбречна недостатъчност може да възникне рядко, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, напр. при напреднала възраст или дехидратация.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетни

Епидемиологичните проучвания предполагат, че при едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични



средства) може да се усили понижаващият кръвната захар ефект с риск от хипогликемия. Тези случаи възникват особено през първите седмици от комбинираното лечение, както и при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Алкохол

Алкохолът усилва хипотензивния ефект на ACE инхибиторите.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и бета-блокери

Еналаприлов малеат може без проблеми да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози, препоръчителни за сърдечно-съдова профилактика), тромболитици и бета-блокери.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Еналаприлов малеат не трябва да се прилага през първия триместър на бременността. Ако се планира или е диагностицирана бременност, възможно най-рано трябва да се премине на друго лечение. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с ACE инхибитори върху хора по време на бременност. Въпреки това в ограничен брой случаи на експозиция през първия триместър не се проявяват малформации в плода в резултат на фетотоксичност у хора, описани по-долу.

Enalapril е противопоказан по време на 2. и 3. триместър на бременността.

Продължителна експозиция на еналаприлов малеат през 2. и 3. триместър оказва фетотоксичност у хора (влошаване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия (вж. също т. 5.3).

При експозиция на enalapril през 2. триместър се препоръчват ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали Verlipril®, трябва да се проследяват много внимателно за хипотония, олигоурия и хиперкалиемия. Еналаприлов малеат, който преминава през плацентата, може да се отстрани от кръвообращението на новороденото чрез перитонеална диализа с добър клиничен ефект, а теоретично може да се отстрани с обменно кръвопреливане.

Кърмене

Еналаприлов малеат и enalaprilat преминават в майчиното мляко, но не са проучвани ефектите им върху кърмачетата. Ето защо не се препоръчва приложението на еналаприлов малеат при майки-кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид че при активно участие в уличното движение и при работа с машини понякога може да възникне замаяност и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Като основа за оценка на нежеланите ефекти се взема следната честота:

Много чести: $\geq 1/10$

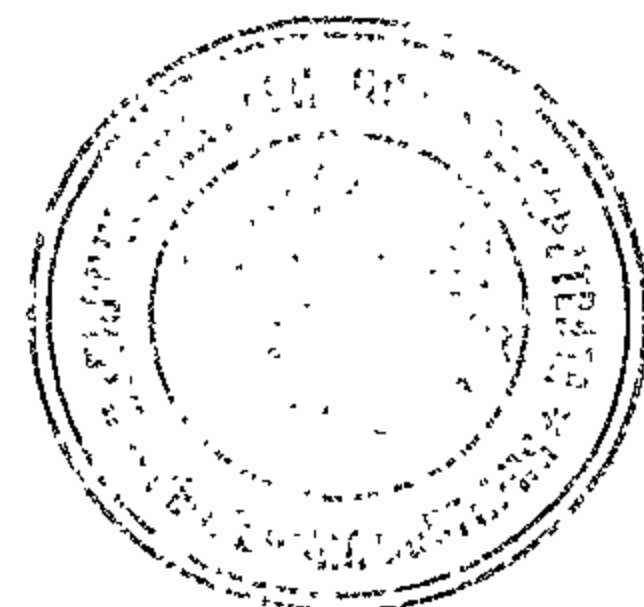
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Много редки: $< 1/10\ 000$, неизвестни (не могат да се изчислят от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система



Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична анемия).
Редки: неутропения, понижениe на хемоглобина, понижениe на хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза, подтискане на костно-мозъчната функция, панцитопения, лимфаденопатия, аутоимунни заболявания.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипогликемия (вж.т. 4.4).

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, депресия.
Нечести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго.
Редки: необичайни сънища, нарушения на съня.

Нарушения на очите

Много чести: замъглено зрение.

Сърдечни и съдови нарушения

Много чести: замаяност.
Чести: хипотония (включително ортостатична хипотония), синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, вероятно причинен от рязка хипотония при високорискови пациенти (вж. т.4.4), болка в гърдите, нарушения на сърдечния ритъм, ангина пекторис, тахикардия.
Нечести: ортостатична хипотония, палпитации.
Редки: феномен на Рейно.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: кашлица.
Чести: задух.
Нечести: ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма.
Редки: белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

Стомашно-чревни нарушения

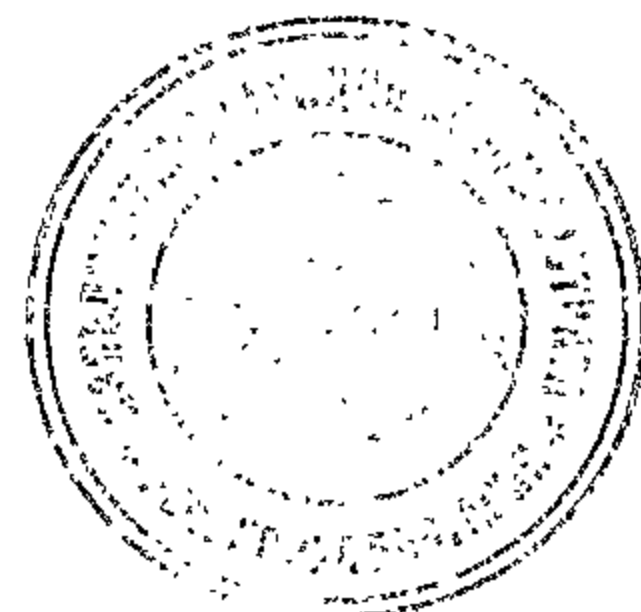
Много чести: гадене.
Чести: диария, болка в корема, промени във вкуса.
Нечести: илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, безапетитие, разстроен стомах, сухота в устата, пептична язва.
Редки: стоматит/афтозни улцерации, глосит.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит - хепатоцелуларен или холестатичен, включително чернодробна некроза, холестаза (включително жълтеница).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, свръхчувствителност/ангионевротичен оток: има данни за ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. т. 4.4).
Нечести: диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция.



Редки: еритема мултиформе, синдром на Ствънс-Джонсън, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродермия.

Съобщаван е симптомокомплекс, който може да включва някоя или всички от следните нежелани ефекти: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA титър, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се проявят кожен обрив, фоточувствителност или други кожни изяви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: нарушения на бъбречната функция, бъбречна недостатъчност, протеинурия.

Редки: олигоурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: астения.

Чести: умора.

Нечести: мускулни крампи, зачервяване, шум в ушите, обща слабост, повишена температура.

Изследвания

Чести: хиперкалиемия, повишение на серумния креатинин.

Нечести: повишение на серумната урея, хипонатриемия.

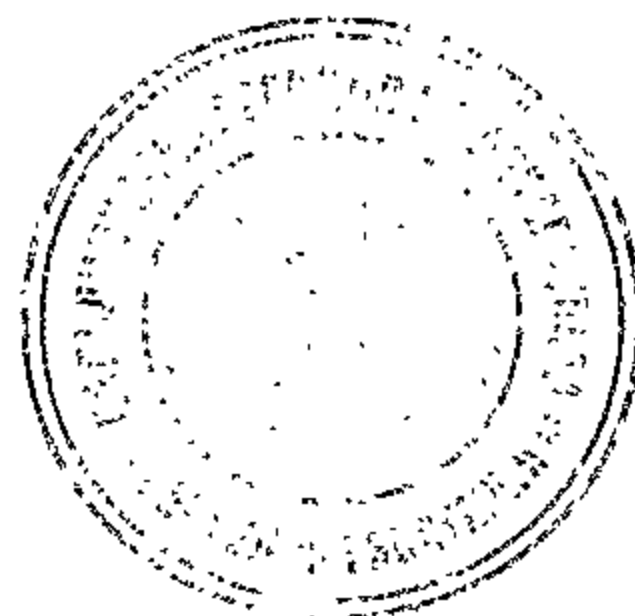
Редки: повишение на чернодробните ензими, повишение на серумния билирубин.

4.9 Предозиране

За предозиране у хора са налице ограничени данни. Най-характерните симптоми при предозиране, наблюдавани засега са изразена хипотония, която започва около 6 часа след прием на таблетките, с едновременно блокиране на ренин-ангиотензиновата система и ступор. В резултат от предозиране на ACE инхибитор могат да се проявят симптоми като циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица.

След прием на 300 mg или 440 mg еналаприлов малеат се определят серумни концентрации на enalaprilat около 100- до 200 пъти по-високи от тези при терапевтични дози.

За лечение на предозиране се препоръчва интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. При възникване на хипотония, пациентът се поставя в антишоково положение. При наличие може да се има предвид приложение на инфузия на ангиотензин II и/или интравенозна инфузия на катехоламини. Ако таблетките са приети наскоро, трябва да се предприемат мерки за елиминиране на еналаприлов малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на абсорбенти или натриев сулфат). Enalaprilat може да се отстрани от системната циркулация чрез хемодиализа (вж. т. 4.4 Пациенти на хемодиализа). При резистентна на лечение брадикардия е показан пейсмейкър. Виталните показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина в серума трябва постоянно да се мониторира.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим

АТС код: C09AA02, АСЕ инхибитори, Enalapril

Berlipril® (еналаприлов малеат) е малеатна сол на еналаприл (enalapril), производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторното вещество ангиотензин II. След резорбцията, еналаприлов малеат се хидролизира до enalaprilat, който инхибира АСЕ. Инхибирането на АСЕ води до намаление на ангиотензин II в плазмата. Това води до увеличение на активността на ренина в плазмата (поради отстраняването на отрицателната обратна връзка върху секрецията на ренин) и намалена секреция на алдостерона.

АСЕ е идентичен с кининаза II. Поради това е възможно Berlipril® също да инхибира разграждането на брадикинина, мощен вазодепресорен пептид. Ролята на този механизъм по отношение терапевтичните ефекти на еналаприлов малеат остава да бъде изяснена.

Въпреки че понижаваният кръвното налягане ефект на Berlipril® се определя основно от инхибирането на ренин-ангиотензин алдостероновата система, еналаприлов малеат оказва антихипертензивен ефект дори и при хипертония с ниски нива на ренина.

Приложението на Berlipril® води до понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение при пациенти с хипертония без значително повишение на сърдечната честота.

Рядко възниква симптоматична ортостатична хипотония. При някои пациенти може да са необходими няколко седмици лечение за достигане на оптимално понижаване на кръвното налягане. Внезапното преустановяване на приложението на Berlipril® не води до рязко повишение на кръвното налягане.

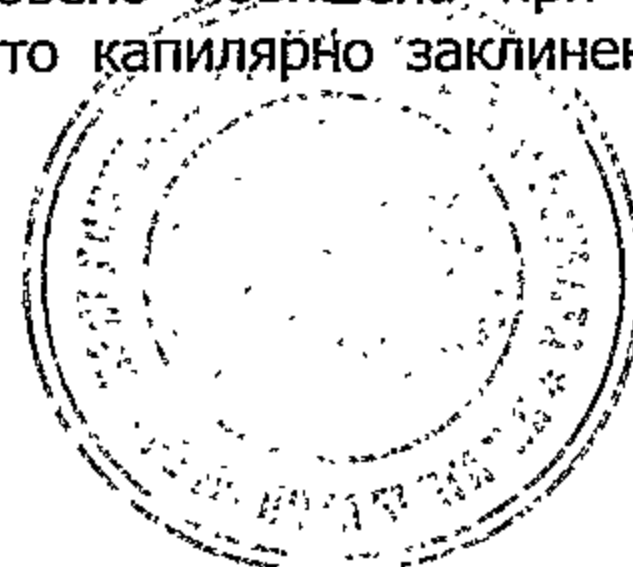
Ефективното инхибиране на АСЕ-активността обикновено настъпва 2-4 часа след перорален прием на единична доза еналаприлов малеат. Началото на антихипертензивния ефект се наблюдава в повечето случаи след 1 час, а максималното понижаване на кръвното налягане – 4-6 часа след приема. Продължителността на действие зависи от дозата. При препоръчителните дози обаче, антихипертензивният и хемодинамичният ефект се поддържат поне 24 часа.

Хемодинамичните проучвания при пациенти с есенциална хипертония показват, че понижаването на кръвното налягане се съпровожда от намаление на периферното съдово съпротивление и увеличение на сърдечния минутен обем, но с малка или без промяна в сърдечната честота. След прием на Berlipril® се повишава бъбречният кръвоток, а скоростта на гломерулната филтрация остава непроменена. Няма признаци на задръжка на натрий и вода. Обаче при пациенти с ниска скорост на гломерулна филтрация преди лечението, тази скорост обикновено се увеличава.

В клинични краткосрочни проучвания при пациенти с бъбречни заболявания с или без диабет след прием на enalapril се наблюдава намаление на албуминурията, както и на секрецията на IgG и на протеини с урината.

При комбинирано приложение с тиазидни диуретици, понижаваният кръвното налягане ефект на Berlipril® е най-малкото адитивен. Berlipril® може да намали или предпази от проявата на тиазид-индуцирана хипокалиемия.

Приложението на еналаприлов малеат (перорално или интравенозно) при пациенти със сърдечна недостатъчност на лечение с дигиталис и диуретици, води до намаление на периферното съпротивление и кръвното налягане. Сърдечният минутен обем се повишава, а сърдечната честота (обикновено повишена при пациенти с артериална хипертония), се понижава. Белодробното капилярно заклинено налягане



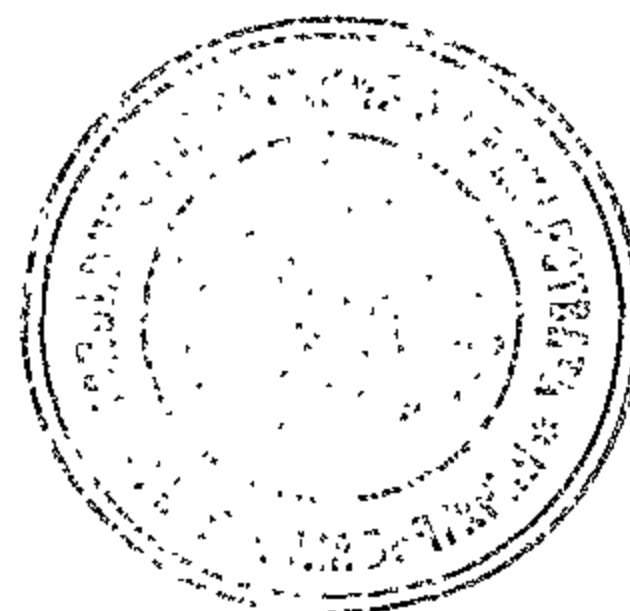
също се понижава. Физическата издръжливост и тежестта на сърдечна недостатъчност (според критериите на New York Heart Association) също се подобряват. Тези ефекти се запазват при дългосрочно лечение.

Еналаприлов малеат забавя прогресията на дилатация/увеличение на сърцето и сърдечната недостатъчност при пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност, което се обяснява с намаление на левокамерния краен диастолен и систолен обем и увеличение на фракцията на изтласкване.

Популация с асимптоматична левокамерна дисфункция (ЛКФИ < 35 %) е проучена в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучването SOLVD Prevention). 4228 пациента са рандомизирани на плацебо (n=2117) или enalapril (n=2111). В плацебо-групата се наблюдават 818 случая на сърдечна недостатъчност или смъртен изход (38,6%); за разлика от това, в еналаприлов малеат групата се наблюдават 630 случая (29,8%) (намаление на риска: 29%; 95% поверителен интервал: 21-36%; p<0,001). 518 пациента от плацебо-групата (24,5%) и 434 от еналаприлов малеат групата (20,6%) умират или са хоспитализирани по повод новопроявило се влошаване на сърдечната недостатъчност (намаление на риска: 20%; 95 % поверителен интервал: 9-30%; p<0,001).

Популация със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (ФИ < 35 %) е проучена в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучването SOLVD treatment). 2569 пациенти, лекувани конвенционално за сърдечна недостатъчност, са рандомизирани на плацебо (n=1284) или на enalapril (n=1285). В плацебо групата са наблюдавани 510 смъртни случая (39,7%), в сравнение с 452 (35,2%) в групата на enalapril (намаление на риска: 16%; 95% поверителен интервал: 5-26%; p=0,0036). В плацебо групата са наблюдавани 461 смъртни случая от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с 399 случая в групата на enalapril (намаление на риска: 18%, 95% поверителен интервал: 6-28%; p<0,002); това се обяснява най-вече с намаление на смъртните случаи по повод напреднала сърдечна недостатъчност (251 в плацебо-групата спрямо 209 в групата с enalapril, намаление на риска 22%, 95% поверителен интервал: 6-35 %). По-малка част от пациентите умират или са хоспитализирани по повод влошаване на сърдечната недостатъчност (736 в плацебо-групата и 613 в enalapril групата; намаление на риска 26%; 95% поверителен интервал: 18-34%; p<0,0001). Като общо, еналаприлов малеат намалява риска от инфаркт на миокарда с 23% (95% поверителен интервал: 11-34%; p<0,001) и риска от хоспитализиране по повод нестабилна ангина пекторис с 20% (95% поверителен интервал: 9-29%, p<0,001) в проучването SOLVD при пациенти с левокамерна дисфункция.

Налице са ограничени данни за приложението при деца над 6 години с хипертония. В клинично проучване със 110 деца с хипертония на възраст 6-16 години, телесно тегло ≥ 20 kg и скорост на гломерулна филтрация >30 ml/min/1,73 m², пациентите с тегло < 50 kg получават 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg еналаприлов малеат на ден, а пациентите с телесно тегло ≥ 50 kg получават 1,25, 5 или 40 mg еналаприлов малеат на ден. Приложението на еналаприлов малеат еднократно дневно понижава кръвното налягане в зависимост от дозата. Дозозависимият антихипертензивен ефект на еналаприлов малеат е значителен при всички подгрупи (възраст, стадий по Танер, пол, расова принадлежност). Най-ниските проучвани дози обаче, 0,625 mg и 1,25 mg, които съответстват на средно 0,02 mg/kg веднъж дневно, не демонстрират значителна антихипертензивна ефикасност. Максималната проучвана доза е 0,58 mg/kg (до 40 mg) веднъж дневно. Профилът на нежеланите ефекти при деца не се различава от този при възрастни.



5.2 Фармакокинетични свойства

Еналаприл се резорбира бързо след перорално приложение, а максимални плазмени концентрации еналаприлов малеат се достигат в рамките на един час. На базата на откриване в урината, при перорален прием на еналаприлов малеат под формата на таблетки, степента на резорбция на еналаприлов малеат е около 60 %. Резорбцията на еналаприлов малеат при перорален прием не се повлиява от наличието на храна в стомашно-чревния тракт.

След резорбцията, перорално приложен еналаприлов малеат се хидролизира бързо и във висока степен до enalaprilat, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Максималните плазмени концентрации enalaprilat се достигат около 4 часа след перорално приложение на enalapril под формата на таблетки. Ефективното акумулативно време на полуживот на enalaprilat е 11 часа след многократно перорално приложение. Серумните концентрации на enalaprilat в стационарно състояние се достигат около 4 дни след началото на лечението при пациенти с нормална бъбречна функция.

В рамките на терапевтично-значими концентрации, свързването на enalaprilat с плазмените протеини е не повече от 60 %.

Освен превръщането в enalaprilat, няма други данни за значителен метаболизъм на еналаприлов малеат.

Екскрецията на enalaprilat се осъществява главно с бъбреците. Основните компоненти в урината са enalaprilat, който съставлява около 40 % от дозата, и непроменен еналаприлов малеат (около 20 %).

Бъбречно увреждане

Експозицията към еналаприлов малеат и enalaprilat се увеличава при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), steady-state AUC на enalaprilat е около два пъти по-висока от тази при пациенти с нормална бъбречна функция при приложение на 5 mg веднъж дневно. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс \leq 30 ml/min), AUC е повишена около 8 пъти. Ефективното време на полуживот enalaprilat след многократно дозиране на еналаприлов малеат се удължава до това ниво при бъбречна недостатъчност, а времето за достигане на стационарно състояние се удължава (вж. т. 4.2.).

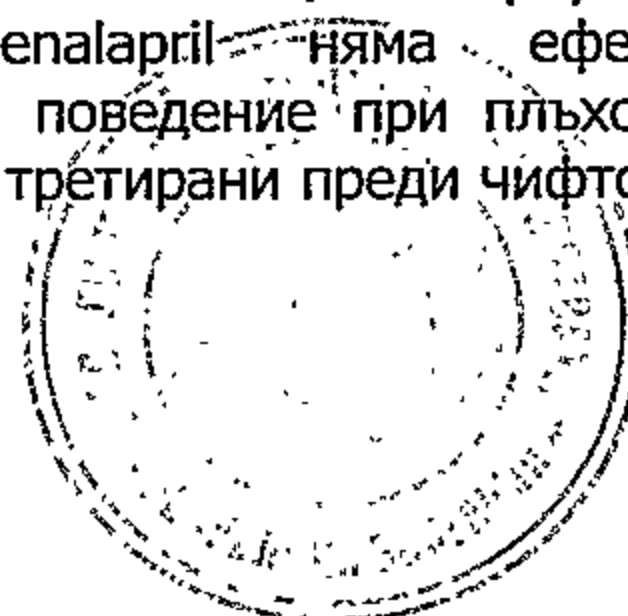
Enalaprilat може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

Деца и юноши

Фармакокинетично проучване с многократно дозиране е проведено при 40 деца, момичета и момчета, с хипертония на възраст 2 месеца до \leq 16 години след перорално приложение 0,07 до 0,14 mg/kg еналаприлов малеат дневно. Няма големи разлики във фармакокинетиката на enalaprilat у деца, в сравнение с наличните данни за възрастни. Данните показват нарастване в AUC (нормализирано според доза на телесно тегло) с увеличаване на възрастта. Когато обаче данните се нормализират според телесна повърхност, не се наблюдава нарастване в AUC. При стационарно състояние, средното ефективно време на полуживот за акумулация на enalaprilat е 14 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват особени рискове за хора, базирайки се на конвенционални проучвания от фармакология на безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност предполагат, че enalaprilat няма ефект върху възпроизводителната способност и репродуктивното поведение при плъхове и не е тератогенен. В проучване, в което женски плъхове са третирани преди чифтосване и по



време на бременността, по време на лактацията се наблюдава повишена смъртност на поколенията пълхове. Демонстрирано е, че веществото преминава през плацентата и се секретира в млякото. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, са демонстрирали фетотоксичност (чрез засягане и/или смърт на плода), когато се прилагат през втори или трети триместър на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин, лактоза монохидрат, магнезиев старат, лек магнезиев карбонат, колоидален безводен силициев диоксид, натриев нишестен гликолат (тип А).

Berlipril® 10 съдържа допълнително: железен оксид кафяв (E 172).

Berlipril® 20 съдържа допълнително: железен оксид кафяв (E 172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни до момента.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на *Berlipril*® 5/10/20 е 3 години в интактна опаковка.

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Berlipril® 5 и *Berlipril*® 20

Да се съхранява под 30 °C!

Berlipril® 10

Да се съхранява под 25 °C!

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в алуминиеви блистери запечатани с твърдо алуминиево фолио.

Оригинални опаковки с:

20 таблетки

30 таблетки

50 таблетки

100 таблетки

6.6 Инструкции за употреба

Berlipril® 5/10/20 е по лекарско предписание.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Германия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Berlipril® 5 - 9600019

Berlipril® 10 - 20020460

Berlipril® 20 – 20020461

9 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

05.06.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2006

