

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Берлиприл 5 mg таблетки  
Berlipril 5 mg tablets

Берлиприл 10 mg таблетки  
Berlipril 10 mg tablets

Берлиприл 20 mg таблетки  
Berlipril 20 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9600019/20020460/61
Разрешение №	64783-5, 28-02-2024
VG/MA/MP	/
Одобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Берлиприл 5 mg

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

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 171 mg лактоза монохидрат.

### Берлиприл 10 mg

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

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 166 mg лактоза монохидрат.

### Берлиприл 20 mg

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

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 156 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

### Берлиприл 5 mg

Почти бяла, леко двойно изпъкнала таблетка със скосени ръбове и делителна черта от едната страна.

### Берлиприл 10 mg

Светло кафява, леко двойно изпъкнала таблетка със скосени ръбове и делителна черта от едната страна.

### Берлиприл 20 mg

Светло червена, леко двойно изпъкнала таблетка със скосени ръбове и делителна черта от едната страна.

Таблетките може да бъдат разделени на две равни дози.



## 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

#### Дозировка

Дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от профила на пациента (вж. точка 4.4) и отговора на кръвното налягане.

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

#### Хипертония

Началната доза е от 5 mg до максимално 20 mg, в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента (вж. по-долу). Берлиприл<sup>1</sup> се прилага веднъж дневно. При лека хипертония препоръчваната начална доза е 5 до 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 течности, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония). При тези пациенти се препоръчва начална доза 5 mg или с по-ниска доза, като лечението трябва да започне под лекарско наблюдение.

Предшествващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до дефицит на течности и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл. При тези пациенти се препоръчва доза 5 mg или по-ниска доза. Ако е възможно, диуретичната терапия трябва да се преустанови за 2 до 3 дни преди започване на лечение с Берлиприл. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумния калий.

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

#### Сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция

При лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, Берлиприл се прилага обикновено като допълнение към диуретици и, когато е подходящо, към дигиталис или бета-блокери.

Началната доза Берлиприл при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна дисфункция е 2,5 mg и трябва да се прилага под пряк лекарски контрол, за да се определи началния ефект върху кръвното налягане. При отсъствие на симптоматична хипотония или след ефективното ѝ овладяване след започване на лечение с Берлиприл при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да се увеличи постепенно до обичайна поддържаща доза от 20 mg, която се дава еднократно дневно или разделена на два приема в зависимост от поносимостта на пациента. Препоръчва се това титриране на дозата да се осъществява за период от 2 до 4 седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена на два приема.

*Препоръчително титриране на дозата Берлиприл при пациенти със сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция:*

<sup>1</sup> Цялата информация, дадена за Берлиприл, се отнася за Берлиприл 5 mg, Берлиприл 10 mg и Берлиприл 20 mg.



Седмица	Доза (mg/ден)	
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 получаващи диуретици (вж. т. 4.4).

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва да се проследяват внимателно както преди, така и след започване на лечението на Берлиприл (вж. т. 4.4), тъй като са съобщавани 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 Берлиприл. Появата на хипотония след началната доза Берлиприл не означава, че ще възникне хипотония при продължително лечение с Берлиприл и не изключва продължително лечение с този лекарствен продукт. Серумният калий и бъбречната функция трябва също да се проследяват.

#### *Дозировка при бъбречна недостатъчност*

По принцип интервалите между приложението на еналаприл трябва да бъдат удължени и/или дозата намалена.

Креатининов клирънс (CrCl) ml/min	Начална доза (mg/ден)
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

Еналаприлат се диализира. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

#### *Старческа възраст*

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациента в старческа възраст (вж. т. 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Има ограничен опит от клиничните изпитвания за приложение на Берлиприл при деца с хипертония (вж. т. 4.4, 5.1, както и 5.2).

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от профила на пациента и отговора на кръвното налягане. Препоръчаната начална доза е 2,5 mg за пациенти с тегло от 20 до <50 kg и 5 mg за пациенти с тегло ≥50 kg. Берлиприл се прилага еднократно дневно. Дозата трябва да се адаптира според нуждите на пациента до максимално 20 mg/ден за пациенти с телесно тегло от 20 до <50 kg и 40 mg/ден за пациенти с телесно тегло ≥50 kg (вж. т. 4.4).

Берлиприл не се препоръчва при новородени и педиатрични пациенти със скорост на гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, поради липса на данни.

#### **Начин на приложение**

Перорално приложение

#### **4.3 Противопоказания**



- свръхчувствителност към активното вещество, към някои от помощните вещества, изброени в т. 6.1 или към друг АСЕ инхибитор;
- анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитор;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- едновременната употреба на Берлиприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. т. 4.5 и 5.1);
- втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6).
- Съпътстваща употреба при лечение със сакубитрил/валсартан: Берлиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

#### 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, получаващи Берлиприл, е по-вероятно да възникне симптоматична хипотония при пациенти с дефицит на течности, като напр. при диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диализа, диария или повръщане (вж. т. 4.5 и 4.8).

Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без асоциирана бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен сърдечна недостатъчност, в резултат на приложение на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарски контрол и пациентите да продължават да се проследяват при по-нататъшно адаптиране на дозата на Берлиприл и/или диуретика. Подобни съображения трябва се имат 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 легнал по гръб и, ако е необходимо, да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. 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 Берлиприл системното кръвно налягане може допълнително да се понижи. Този ефект може да се очаква и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи понижение на дозата и/или преустановяване на приложението на диуретик и/или Берлиприл.

##### *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.

##### *Увреждане на бъбречната функция*

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 80 \text{ ml/min}$ ), началната доза еналаприлов малеат трябва да бъде коригирана според креатининовия клирънс на пациента (вж. т. 4.2), а след това - според отговора на пациента към лечението. Рутинното мониториране на калия и креатинина е част от обичайната лекарска практика при 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, свързана с лечението с еналаприлов малеат, обикновено е обратима, когато е диагностицирана веднага и е включено подходящо лечение.





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

#### *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 само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под пряк лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

#### *Бъбречна трансплантация*

Няма опит относно приложението на Берлиприл при пациенти с наскоро претърпяна бъбречна трансплантация. Поради това лечението с Берлиприл не се препоръчва.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Рядко АСЕ инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и 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 получат подходящо лекарско проследяване след това.

#### *Неутропения/агранулоцитоза*

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщавани при пациенти, лекувани 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 предшестваща нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които понякога не отговарят на интензивно лечение с антибиотици. При приложение на еналаприлов малеат при тези пациенти се препоръчва периодично мониториране на броя на левкоцитите и пациентите трябва да са уведомени да съобщават на лекаря си всеки признак на инфекция.

#### *Свръхчувствителност/ангиоедем*

Ангиоедем, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително и с Берлиприл. Това може да се наблюдава по всяко време на лечението. В тези случаи приложението на Берлиприл трябва незабавно да се преустанови и да се проведе подходящо проследяване, за да се осигури пълно отзвучаване на симптомите преди изписването на пациента. Дори и в случаите, при които отокът обхваща само езика, без респираторен дистрес, може да е необходимо продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко са докладвани фатални случаи поради ангиоедем, свързан с ларингеален оток или оток на езика. Пациенти, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса, е вероятно да получат дихателна обструкция, особено при тези с прекарана операция на дихателните пътища. При засягане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до дихателна обструкция, веднага трябва да се започне подходящо лечение, което включва например подкожно приложение на разтвор на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.



При чернокожи пациенти се съобщава по-висока честота на ангиоедем при приложение на ACE инхибитори, в сравнение с нечернокожи пациенти.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с ACE инхибитор, може да са с по-висок риск за ангиоедем при приложение на ACE инхибитор (вж. също т. 4.3).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза Берлиприл. Лечение с Берлиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациенти, който вече приемат ACE инхибитор.

*Анафилактични реакции при десенсибилизиращо лечение към цитокрили насекоми*  
Рядко при пациенти, получаващи ACE-инхибитор по време на десенсибилизиращо лечение към цитокрили насекоми, са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избягвани чрез временно спиране на ACE инхибитори преди всяка десенсибилизация.

*Анафилактични реакции по време на LDL-афереза*  
Рядко при пациенти, получаващи ACE-инхибитор по време на липопротеини с ниска плътност (LDL, low density lipoprotein)-афереза с декстран сулфат, са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции. Ако е назначена LDL-афереза, ACE инхибиторът трябва временно да се замени с други лекарствени продукти за хипертония или сърдечна недостатъчност.

*Пациенти на хемодиализа*  
Анафилактични реакции са съобщавани при пациенти на диализа с високо-флуксни мембрани (напр. AN 69®) и едновременно лечение с ACE инхибитор. Ето защо при тези пациенти трябва да се обърне внимание за използването или друг тип диализна мембрана, или различен клас антихипертензивни лекарства.

*Пациенти, страдащи от диабет*  
При диабетици, които се лекуват с перорални антидиабетни средства или инсулин, в началото на приложението на ACE инхибитор, трябва да бъдат посъветвани стриктно да проследяват за хипогликемия, особено през първия месец на едновременното приложение (вж. т. 4.5).

*Кашлица*  
Съобщавана е кашлица при употреба 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.

*Хирургия/анестезия*  
При пациенти, подложени на 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 коригира с обемна заместителна терапия.



### *Серумен калий*

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5)

### *Литий*

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

### *Двойно блокиране на ренинин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

### *Лактоза*

Това лекарство съдържа лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или малабсорбция на глюкоза/галактоза не трябва да приемат това лекарство.

### *Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### *Употреба при деца*

Има ограничен опит за ефикасност и безопасност при деца над 6 години с хипертония, но няма опит за другите показания. Налице са ограничени фармакокинетични данни при деца над 2 месеца (вж. също т. 4.2, т. 5.1 и т. 5.2). Берлиприл не се препоръчва при деца за други показания освен за хипертония.

Еналаприл не се препоръчва за новородени и за деца със скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, тъй като няма налични такива данни (вж. т. 4.2).

### *Бременност*

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност.

Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитори не е от съществена важност, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да се промени на други антихипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност при употреба по време на бременност.

При установяване на бременност, приложението на АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно, и, ако е уместно, трябва да се започне друга терапия (вж. т. 4.3 и т. 4.6).

### *Расови различия*

Подобно на други АСЕ инхибитори, еналаприл е явно 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 ниски нива на ренина.





## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### *Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем*

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем ( виж точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

### *Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта.*

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с еналаприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамптерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато еналаприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на еналаприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий

### *Циклоспорин*

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий

### *Хепарин*

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

### *Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)*

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и до риск от хипотония в началото на лечението с еналаприл (вж. т. 4.4). Хипотензивните ефекти могат да се намалят с преустановяване на диуретика, увеличен прием на течности и соли или чрез започване на лечението с еналаприл в ниски дози.

### *Тромболитици*

Съобщава се за повишен риск от ангиоедем при пациенти, приемащи едновременно алтеплаза с АСЕ инхибитори, включително еналаприл (вж. т. 4.4).

### *mTOR инхибитори (например сиролимус, еверолимус, темсиролимус)*

Пациентите, които получават съпътстващо лечение с mTOR инхибитори, могат да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. т. 4.4).

### *Ко-тримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол)*



Пациентите, приемащи едновременно ко-тримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол), могат да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. т. 4.4).

#### *Други антихипертензивни лекарства*

Едновременното приложение на тези лекарства може да усилва хипотензивните ефекти на еналаприл. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори също може допълнително да понижи кръвното налягане.

#### *Литий*

Обратимо повишение на концентрациите на серумния литий и токсичност са съобщавани при едновременното приложение на АСЕ инхибитори и литий. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може допълнително да увеличи нивата на лития и риска от литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Не се препоръчва приложението на еналаприл с литий, но ако тази комбинация е наложителна, трябва внимателно да се проследяват серумните нива 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 (включително COX-2 инхибитори) и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект върху повишението на серумния калий и това може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. при пациенти в старческа възраст или при пациенти с обемен дефицит, включително и тези на диуретична терапия). Пациентите трябва адекватно да се хидратират и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция при започване на едновременна терапия и периодично след това.

#### *Злато*

Рядко са докладвани нитритоидни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти на терапия с инжекционна форма, съдържаща злато (натриев ауротиомалат) и едновременно лечение с АСЕ инхибитори, включително еналаприл.

#### *Симпатикомиметици*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

#### *Антидиабетни*

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да доведе до усилващият кръвната захар ефект с риск от хипогликемия. Този феномен възниква особено през първите седмици от комбинираното лечение, както и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. т. 4.4 и 4.8).

#### *Алкохол*

Алкохолът усилва хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### *Ацетилсалицилова киселина и бета-блокери*

Еналаприл може да се прилага безопасно едновременно с ацетилсалицилова киселина (в терапевтични и кардиологични дози) и бета-блокери.



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. т. 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана през втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.3 и 4.4)

Епидемиологични данни относно риск от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това не може да се изключи леко повишаване на риска.

Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитори не е от съществена важност, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да се промени на други антихипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност при употреба по време на бременност.

При установяване на бременност, приложението на АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно, и, ако е уместно, трябва да се започне друга терапия.

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибитори през втори и трети триместър оказва фетотоксичност у хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също т. 5.3).

Олигохидрамнион при майката, вероятно вследствие на намалена фетална бъбречна функция, се появява и може да доведе до контрактури на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипопластично развитие на белия дроб.

При експозиция на АСЕ инхибитор през втори триместър на бременността се препоръчват ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да се проследяват много внимателно за хипотония (вж. също т. 4.3 и 4.4).

### Кърмене

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. т. 5.2).

Въпреки че тези концентрации изглежда нямат клинична значимост, употребата на Берлиприл по време на кърмене не се препоръчва при преждевременно родени кърмачета и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичен риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липсата на достатъчно клиничен опит.

При по-големи кърмачета, употребата на Берлиприл от кърмещата майка може да се има предвид, ако лечението е необходимо за майката и ако детето се наблюдава за всякакви нежелани ефекти.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на Берлиприл върху фертилитета при хора. Проучванията за репродуктивна токсичност показват, че еналаприл няма ефект върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид че при шофиране или при работа с машини понякога може да възникне замаяване или отпадналост.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции



Използва се следната честота за класифициране на нежелани лекарствени реакции:

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:	$< 1/10\ 000$ ,
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

<i>Нечести:</i>	Анемия (включително апластична и хемолитична)
<i>Редки:</i>	Неутропения, понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза, подтискане на костно-мозъчната функция, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

#### Нарушения на ендокринната система:

<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
------------------------------	---

#### Нарушения на метаболизма и храненето

<i>Нечести:</i>	Хипогликемия (вж. т. 4.4)
-----------------	---------------------------

#### Нарушения на нервната система и психични нарушения

<i>Много чести:</i>	Замайване
<i>Чести:</i>	Главоболие, депресия, синкоп, промяна на вкуса
<i>Нечести:</i>	Объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго
<i>Редки:</i>	Необичайни сънища, нарушен сън

#### Нарушения на очите

<i>Много чести:</i>	Замъглено виждане
---------------------	-------------------

#### Нарушение на ухото и лабиринта

<i>Нечести:</i>	Шум в ушите
-----------------	-------------

#### Сърдечни и съдови нарушения

<i>Чести:</i>	Хипотония (включително ортостатична хипотония), болка в гърдите, ритъмни нарушения, ангина пекторис, тахикардия
<i>Нечести:</i>	Ортостатична хипотония, зачервяване, палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент <sup>2</sup> , вероятно причинен от ексцесивна хипотония при високо-рискови пациенти (вж. т. 4.4)
<i>Редки:</i>	Феномен на Рейно

<sup>2</sup> Честотата е сравнима с тази при плацебо групите и групите с активни контроли в клиничните проучвания.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

<i>Много чести:</i>	Кашлица
<i>Чести:</i>	Задух
<i>Нечести:</i>	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

*Нечести:* Илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва

*Редки:* Стоматит/афтозни улцерации, глосит

*Много редки:* Чревен ангиоедем

#### Хепато-билиарни нарушения

*Редки:* Чернодробна недостатъчност, хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен, хепатит, който включващ некроза, холестаза (включително жълтеница)

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Чести:* Обрив, свръхчувствителност/ангиоедем: има данни за ангиоедем, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. т. 4.4)

*Нечести:* Диафореза, сърбеж, уртикария, алоpecia

*Редки:* Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродермия

*С неизвестна честота:* Съобщаван е симптомокомплекс, който може да включва някой или всички от следните: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителни ANA, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да възникнат обрив, фоточувствителност или други кожни изяви.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Нечести:* Мускулни крампи

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

*Нечести:* Нарушена бъбречна 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:* Общо нерзположение, повишена температура

#### Изследвания

*Чести:* Хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

*Нечести:* Повишена кръвна урея, хипонатриемия

*Редки:* Повишение на чернодробните ензими, повишение на серумния билирубин

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск.





лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

#### 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. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори, могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица.

След прием на 300 mg и 440 mg еналаприлов малеат се определят серумни нива на еналаприлат съответно около 100- до 200 пъти по-високи от обичайните при терапевтични дози.

Препоръчаното лечение на предозиране е интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. При възникване на хипотония, пациентът се поставя в антишоково положение. При наличие може да се има предвид и 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). Еналаприлат може да се отстрани от системната циркулация чрез хемодиализа (вж. т. 4.4). При резистентна на лечение брадикардия е показан пейсмейкър. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина в серума трябва постоянно да се мониторира.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим  
АТС код: C09AA02

Берлиприл (еналаприлов малеат) е малеатна сол на еналаприл, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертиращият ензим (ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторното вещество ангиотензин II. След резорбцията, еналаприлов малеат се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ACE. Инхибирането на ACE 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.

ACE е идентичен с кининаза II. Поради това е възможно Берлиприл също да инхибира разграждането на брадикинина, мощен вазодепресорен пептид. Ролята на този механизъм по отношение терапевтичните ефекти на еналаприл остава да бъде изяснена.

#### Механизъм на действие

Въпреки че се счита, че механизмът, по който Берлиприл понижава кръвното налягане е първично инхибиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система, еналаприл оказва антихипертензивен ефект дори и при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

#### Фармакодинамични ефекти

Приложението на Берлиприл води до понижаване на кръвното налягане както в лежачо, 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 Берлиприл не води до рязко повишение на кръвното налягане.

Ефективното инхибиране на АСЕ активността обикновено настъпва 2 до 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 до 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 артериално съпротивление и увеличение на сърдечния минутен обем, но с малка или без промяна в сърдечната честота. След прием на Берлиприл 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 еналаприлов малеат се наблюдава намаление на албуминурията, както и на екскрецията на IgG и на протеини с урината.

При комбинирано приложение с тиазидни диуретици, понижаваният кръвното налягане ефект на Берлиприл е най-малкото адитивен. Берлиприл 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 със сърдечна недостатъчност), 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 хронично лечение.

Еналаприл 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.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

Популация със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (фракция на изтласкване < 35%) е проучена в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучването SOLVD treatment). 2569 пациенти, лекувани конвенционално за сърдечна недостатъчност, са рандомизирани да получават плацебо (n=1284) или на еналаприл (n=1285). В плацебо групата са наблюдавани 510 смъртни случая (39,7%) в сравнение с 452 (35,2%) в групата с еналаприлов малеат (намаление на риска: 16%; 95% доверителен 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 с еналаприлов малеат (намаление на риска: 18%, 95% доверителен интервал: 6-28%; p<0,002); това се обяснява вече с намаление на смъртните случаи по повод напреднала сърдечна недостатъчност (234 в плацебо-групата спрямо 209 в групата с еналаприлов малеат; намаление на риска 20%



доверителен 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 групата с еналаприлов малеат (намаление на риска 26%; 95% доверителен интервал: 18-34%;  $p < 0,0001$ ). Като общо, еналаприлов малеат намалява риска от инфаркт на миокарда с 23% (95% доверителен интервал: 11-34%;  $p < 0,001$ ) и риска от хоспитализиране по повод нестабилна ангина пекторис с 20% (95% доверителен интервал: 9-29%,  $p < 0,001$ ) в проучването SOLVD при пациенти с левокамерна дисфункция.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

### Педиатрична популация

Налице са ограничени данни за приложението при деца над 6 години с хипертония. В клинично проучване със 110 деца с хипертония на възраст 6 до 16 години, телесно тегло  $\geq 20$  kg и скорост на гломерулна филтрация  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, пациентите с тегло  $< 50$  kg получават 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg еналаприлов малеат на ден, а пациентите с телесно тегло  $\geq 50$  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. Дозозависимата антихипертензивна ефикасност на еналаприл е значителна при всички подгрупи (възраст, стадий по Танер, пол, раса). 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**

### Абсорбция

Еналаприл се абсорбира бързо след перорално приложение, а максимални плазмени концентрации на еналаприл 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 абсорбция на еналаприлов малеат е около 60%. Абсорбцията на Берлиприл при перорален прием не се повлиява от наличието на храна в стомашно-чревния тракт.





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

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

#### Бъбречно увреждане

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

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), AUC на еналаприлат в равновесно състояние 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 на еналаприлат след многократно дозиране на еналаприлов малеат се удължава до това ниво при бъбречна недостатъчност, а времето за достигане на равновесно състояние се удължава (вж. т. 4.2.).

Еналаприлат може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа.

Диализният клирънс е 62 ml/min.

#### Педиатрична популация

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 еналаприлат при 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 равновесно състояние, средното ефективно време на полуживот за акумулация на еналаприлат е 14 часа.

#### Кърмене

След перорално приложение на еднократна доза от 20 mg при пет жени в следродилния период, средното максимално ниво на еналаприл в кърмата е 1,7  $\mu\text{g/l}$  (в рамките на 0,54 до 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) на 4. и 6. час след приемане на дозата.

Средното максимално ниво на еналаприлат е 1,7  $\mu\text{g/l}$  (в рамките на 1,2 до 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); максимално ниво се достига в различно време през 24-часовия период. Като се имат предвид данните за максимални нива в кърмата, максималният прием от кърмаче, което се храни само с кърма, ще бъде около 0,16% от коригирана според теглото на майката доза.

Жена, която е приемала перорално 10 mg еналаприл дневно за 11 месеца, има максимални нива на еналаприл в кърмата 2  $\mu\text{g/l}$  4 часа след прием на дозата и максимални нива на еналаприлат 0,75  $\mu\text{g/l}$  около 9 часа след прием на дозата. Общото количество на еналаприл и еналаприлов малеат в кърмата, измерено за 24 часов период, е съответно 1,44  $\mu\text{g/l}$  и 0,63  $\mu\text{g/l}$ .



Нива на еналаприлат в кърмата не се отчитат ( $<0,2 \mu\text{g/l}$ ) 4 часа след прием на енокрантна доза 5 mg еналаприл при една майка и 10 mg при две майки; нивата на еналаприл не са определени.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни не разкриват особени рискове за хора, базирайки се на конвенционални проучвания от фармакология на безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Проучванията за репродуктивна токсичност предполагат, че еналаприлов малеат 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 поколението плъхове. 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

#### Берлиприл 5 mg

Желатин, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (Ph. Eur.) [растителен], лек магнезиев карбонат, колоиден безводен силициев диоксид, натриев нишестен гликолат (тип А) (Ph. Eur.).

#### Берлиприл 10 mg

Лактоза монохидрат, лек магнезиев карбонат, желатин, колоиден безводен силициев диоксид, натриев нишестен гликолат (тип А) (Ph. Eur.), магнезиев стеарат (Ph. Eur.) [растителен], железен (II, III) оксид (кафяв, E 172).

#### Берлиприл 20 mg

Лактоза монохидрат, лек магнезиев карбонат, желатин, колоиден безводен силициев диоксид, натриев нишестен гликолат (тип А) (Ph. Eur.), магнезиев стеарат (Ph. Eur.) [растителен], железен (III) оксид (червен, E 172).

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

#### Берлиприл 5 mg и Берлиприл 10 mg

3 години в интактна опаковка.

#### Берлиприл 20 mg

2 години в интактна опаковка.

### 6.4 Специални условия на съхранение

#### Берлиприл 5 mg, Берлиприл 10 mg, Берлиприл 20 mg

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.





## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери, изготвени от покрито алуминиево фолио, запечатано с алуминиево фолио, картонена кутия.

Оригинални опаковки с: 20, 30, 50 и 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Берлиприл 5 mg – 9600019  
Берлиприл 10 mg – 20020460  
Берлиприл 20 mg – 20020461

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

Берлиприл 5 mg – 26.01.1996 г.

Берлиприл 10 mg и Берлиприл 20 mg – 05.06.2002 г

Дата на последно подновяване: 06.07.2007 г

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2023

