

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Берліприл плюс
(Berlipril® plus)

Склад.

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 10 мг еналаприлу малеату та 25 мг гідрохлортіазиду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; магнію карбонат легкий; натрію крохмальгліколят (тип А); желатин; кремнію діоксид колоїдний, безводний; магнію стеарат; заліза оксиду гідрат (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Еналаприл і діуретики. Код АТС С09В А02.

Клінічні характеристики.

Показання. Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання. Підвищена чутливість до еналаприлу або до інших інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), тіазидам і сульфонамідам або до одного з інших компонентів препарату. Ангіоневротичний набряк в анамнезі (наприклад як результат раніше проведеної терапії ІАПФ) а також спадкового ангіоневротичного/ідіопатичного набряку. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) і лікування методом діалізу. Наявність клінічно значущих порушень електролітного складу (гіперкальціємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія). Стеноз ниркових артерій (двобічний або єдиної нирки). Стан після трансплантації нирки. Аортальний стеноз, мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія, що мають значення для гемодинаміки. Тяжкі порушення функції печінки (прекома або кома). Вагітність і період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Застосування препарату треба починати після попереднього індивідуального підбору дози діючих речовин окремо. Звичайна добова доза препарату становить 1 таблетка на добу. Таблетку приймають незалежно від вживання їжі вранці і запивають достатньою кількістю рідини, наприклад склянкою води.

Побічні реакції. Для оцінки частоти виникнення побічних дій використовується така класифікація: дуже часто: > 1/10; часто: > 1/100 і < 1/10; іноді: > 1/1000 і < 1/100; рідко: > 1/10000 і < 1/1000; дуже рідко: < 1/10000, у тому числі повідомлення про поодинокі випадки.

Серцево-судинна система. Часто, зокрема на початку терапії, а також у хворих з дефіцитом в організмі солей і/або рідини (наприклад, попереднє лікування діуретиками, блювання, пронос), при серцевій недостатності, тяжкій артеріальній або ренальній гіпертензії може мати місце, значне падіння артеріального тиску (гіпотензія, ортостатична гіпотонія), що супроводжується такими симптомами, як запаморочення, відчуття загальної слабкості, порушення зору, а також іноді втрата зору. Внаслідок наявності в препараті гідрохлортіазиду можуть мати місце, через гіпокаліємію, зміни на ЕКГ і порушення ритму серця. Є повідомлення про окремі випадки таких побічних дій, що пов'язані з падінням артеріального тиску: тахікардія, посилене серцебиття, порушення ритму серця, біль у грудях, стенокардія, інфаркт міокарда, транзиторні ішемічні порушення мозкового кровообігу, церебральний інсульт. **Нирки.** Часто можуть з'являтися або посилюватись порушення функції нирок, в окремих випадках в результаті гіповолемії і/або гіпотонії – аж до гострої ниркової недостатності. Іноді спостерігалась протеїнурія, частково з одночасним погіршенням функції нирок. Через наявність в

препараті гідрохлортіазиду може мати місце асептичний інтерстиціальний нефрит. *Дихальні шляхи.* Часто виникає сухий рефлекторний кашель (внаслідок подразнення дихальних шляхів), біль у горлі, осиплість і бронхіт, іноді – задишка, синусит, риніт, у поодиноких випадках – бронхоспазм/астма, пульмональні інфільтрати, стоматит, глосит, сухість у роті і спрага. У поодиноких випадках описувався алергічний альвеоліт (еозинофільна пневмонія). Через наявність в препараті гідрохлортіазиду іноді мала місце інтерстиціальна пневмонія. У поодиноких випадках описувався раптовий набряк легень, що супроводжувався шоком. Вважається, що це прояви алергічної реакції на гідрохлортіазид. Ангіоневротичні набряки, викликані препаратами, що містять ІАПФ, у поодиноких випадках супроводжувались набряком гортані, глотки і/або язика. *Травний тракт.* Часто можуть з'являтися нудота, скарги на біль в епігастрії і порушення травлення, іноді блювання, пронос, запор, відсутність апетиту, панкреатит і, особливо при наявному холестазі, – гострий холецистит. Іноді, при лікуванні ІАПФ, спостерігався синдром, який починається з жовтяниці і, прогресуючи, може призвести до гепатонекрозу, іноді з летальним кінцем. Описувались окремі випадки розладу функції печінки, гепатиту і часткової кишкової непрохідності. *Шкіра і судини.* Часто можуть з'являтися алергічні шкірні реакції у вигляді екзантеми, іноді – кропив'янка, шкірний свербіж, еритема і пурпура, а також ангіоневротичний набряк, що поширюється на губи, обличчя і/або кінцівки. Описувались окремі випадки тяжких форм шкірних реакцій, таких як пухирчатка, мультиформна ексудативна еритема, генералізований ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, а також шкірна форма червоного вовчака (під впливом гідрохлортіазиду). Зміни шкіри можуть супроводжуватись пропасницею, міалгіями, артралгіями, артритом, васкулітами, еозинофілією, лейкоцитозом, підвищенням ШОЕ і/або підвищенням титрів антитіл ANA (антинуклеарні антитіла). Іноді при застосуванні високих доз гідрохлортіазиду, що може призвести до згущення крові, можуть мати місце, зокрема у хворих літнього віку і за наявності захворювання вен, – тромбоз і емболія. Через наявність в препараті гідрохлортіазиду може мати місце обмежене утворення слізної рідини. В окремих випадках при терапії ІАПФ спостерігались псоріазоформні зміни шкіри, фотосенсибілізація, почервоніння, діафорез (підвищення секреції поту), алопеція, оніхоліз (відділення від нігтьового ложа або повна втрата всього нігтя або його частини) і поглиблення симптоматики синдрому Рейно. *Нервова система.* Часто можуть мати місце головний біль, загальна втомлюваність, сонливість, загальна слабкість, апатія і нервозність. Іноді – оглушення, депресія, розлад сну, імпотенція, периферична нейропатія з парестезіями, порушення відчуття рівноваги, сплутання свідомості, шум у вухах, розмитість зору, а також зміна смакового сприйняття і його часткова втрата. При масивному діурезі іноді можуть мати місце судоми, оглушеність і сплутаність свідомості. *Руховий апарат.* Тіазидовий компонент препарату часто може викликати м'язовий біль і м'язові судоми, наприклад ікроножних м'язів. Внаслідок можливої гіпокаліємії можуть мати місце слабкість м'язів і парези. *Лабораторні показники.* Часто можуть знижуватись гемоглобін, гематокрит, кількість лейкоцитів і тромбоцитів. Іноді, зокрема у хворих з обмеженою функцією нирок, колагенозами і при одночасному лікуванні алопуринолом, прокаїнамідом або лікарськими засобами, що пригнічують захисні реакції організму, можуть розвиватися анемія, лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, частіше – тромбоцитопенія і в окремих випадках – апластична анемія, агранулоцитоз або панцитопенія. Тіазидовий компонент препарату дуже часто, особливо при тривалому застосуванні, може викликати порушення водно-сольового балансу з розвитком метаболічного алкалозу. Спостерігалось підвищення рівня цукру в крові, холестерину, тригліцеридів і амілази. Дуже часто розвивається гіперурикемія, що може призвести до розвитку нападів подагри у хворих, схильних до неї. Часто у хворих із порушенням функції нирок або хворих на цукровий діабет в плазмі підвищується рівень сечовини, креатиніну і калію і знижується рівень натрію. Може мати місце підвищення виділення білку із сечею. В поодиноких випадках можуть підвищитись в плазмі рівень білірубину і печінкових ферментів.

Передозування. Залежно від ступеня передозування можлива поява таких симптомів: затяжний діурез, порушення електролітного складу, тяжка артеріальна гіпотензія, порушення свідомості аж до розвитку коми, судоми, парези, порушення серцевого ритму, брадикардія, судинний колапс, ниркова недостатність, паралітична кишкова непрохідність. Поруч із загальними заходами з елімінації препарату (промивання шлунка, уведення адсорбентів і натрію сульфату протягом перших 30 хв. після

прийому ліків), необхідно в умовах інтенсивної терапії контролювати життєво важливі функції і, у разі необхідності, коригувати їх. Еналаприл піддається діалізу. При гіпотензії спочатку слід ліквідувати гіпонатріємію і нестачу об'єму рідини. При негативній реакції – додатково внутрішньовенно вводять катехоламіни. Можна обдумати питання про застосування ангіотензину II. При резистентній до терапії брадикардії слід застосувати штучний водій ритму серця. При гіпокаліємії – необхідно його поповнити. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Застосування препарату припиняють перед початком вагітності, а під час його застосування – вживають необхідні запобіжні заходи.

Діти. Інформація стосовно ефективності і безпеки застосування еналаприлу у дітей відсутня, тому застосовувати його у дітей не рекомендується.

Особливі заходи безпеки. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Особливості застосування. Перед початком лікування препаратом необхідно перевірити стан ниркової функції і поповнити дефіцит солей і рідини в організмі. Зокрема, на початку лікування, у випадку приналежності хворих до групи ризику (порушення ниркової функції, цукровий діабет, похилий вік, колагенози) і при лікуванні імунодепресантами, цитостатиками, алопуринолом, прокаїнамідом, глікозидами групи наперстянки, глюкокортикоїдами і лаксантинами показаний обов'язковий контроль вмісту електролітів і креатиніну сироватки крові, цукру крові, а також картини крові. Берліприл плюс, особливо на початку лікування або при переведенні з монотерапії еналаприлом на комбінований препарат, може викликати значну гіпотензію. Вона частіше розвивається у хворих з дефіцитом електролітів і рідини в організмі. Тому лікування хворих з гіповолемією цим препаратом повинно проводитись після розгляду питання “ризик/користь” і під ретельним наглядом лікаря. Особливої обережності вимагають і хворі з ішемічною хворобою серця і/або цереброваскулярною оклюзією, в яких внаслідок значного падіння артеріального тиску можуть розвинути інфаркт або інсульт. Треба пам'ятати, що у хворих з реноваскулярною гіпертензією є підвищений ризик значного падіння артеріального тиску і виникнення ниркової недостатності. Тому вони також потребують ретельного нагляду лікаря на початку лікування препаратом. Треба ретельно зважити ризик і користь від можливого застосування препарату у хворих з обмеженою функцією нирок (кліренс креатиніну 30 – 60 мл/хв.) і проводити лікування під ретельним контролем ниркової функції. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або захворюванням нирок (стеноз ниркових артерій у тому числі) існує загроза розвитку ниркової недостатності під впливом ІАПФ. Під час лікування препаратом “Берліприл плюс” треба регулярно контролювати рівень електролітів крові. Препарат не застосовують у хворих на первинний альдостеронізм, через відсутність у них позитивної реакції на ІАПФ. Треба пам'ятати про можливість розвитку протеїнурії у хворих з порушенням функції нирок і при застосуванні високих доз ІАПФ. Треба зважити можливий ризик і користь від застосування препарату при появі клінічно значущої протеїнурії (більше 1 г на добу). Пацієнтам віком понад 65 років лікування препаратом проводиться з обережністю і під регулярним контролем артеріального тиску і ниркової функції. При проведенні процедури плазмаферезу ліпопротеїнів низької щільності або десенсибілізуючої терапії із застосуванням декстрансульфату у пацієнтів, що приймають Берліприл плюс, можуть розвинути загрози для життя анафілактоїдні реакції, що супроводжуються падінням артеріального тиску, задихом, блюванням, шкірними алергічними реакціями. Тому застосування препарату треба тимчасово припинити і використовувати антигіпертензивні препарати інших груп. При лікуванні ІАПФ у хворих можуть розвинути поодинокі випадки нейтропенія і агранулоцитоз. Частіше це спостерігається при одночасному захворюванні нирок, судинної системи і сполучнотканинної системи, при одночасній імуносупресивній терапії. Тому у таких хворих треба зважити можливі ризик і користь від застосування препарату перед його призначенням. Це саме стосується і хворих, які одночасно приймають алопуринол, прокаїнамід або препарати літію. Якщо препарат їм призначений, то потрібне регулярне спостереження за їх лабораторно-хімічними показниками. Якщо під час лікування препаратом “Берліприл плюс” з'являються пропасниця, припухання лімфатичних вузлів і/або запальні явища в горлі, то необхідно негайно перевірити картину білої крові. Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати хворим із спадковою непереносимістю галактози, недостатністю в організмі лактази або синдромі малабсорбції глюкози і галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Особливості індивідуального характеру можуть настільки змінити реакцію, що може порушитись здатність до активної участі у вуличному русі, обслуговуванні машин і роботі на висоті.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Натрію хлорид – ослаблення антигіпертензивної дії. Антигіпертензивні препарати інших груп, нітрати, вазодилататори, барбітурати, феногіазини, трициклічні антидепресанти, алкоголь – посилення антигіпертензивної дії. Аналгетики, протизапальні засоби – ослаблення антигіпертензивної дії, а при наявності гіповолемії може розвинути гостра ниркова недостатність. Саліцилати у високих дозах – гідрохлортіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему. Калій, калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, амілорид, тріамтерен) та/або інші препарати, що підвищують рівень калію в крові (гепарин) – еналаприл підвищує рівень калію в крові. Калійуретичні діуретики (фуросемід), глюкокортикоїди, АКТГ, карбенексолон, амфотерицин В, пеніцилін G, саліцилати або лаксатини (при зловживанні) – гідрохлортіазид збільшує втрати калію і магнію. Препарати літію – підвищення концентрації літію в крові (регулярний контроль) і можливе посилення його кардіо- і нейротоксичної дії. Алкоголь – посилення його дії. Глікозиди групи наперстянки – посилення їх токсичної дії при наявній гіпокаліємії і гіпомагніємії. Катехоламіни (епінефрин) – гідрохлортіазид послаблює їх дію. Гіпнотичні, наркотичні, анестезуючі засоби – посилення антигіпертензивної дії (повідомити анестезіолога). Алопуринол, імунодепресанти, глюкокортикоїди системної дії, прокаїнамід – розвиток лейкопенії. Цитостатики (циклофосфамід, фторурацил, метотрексат) – гідрохлортіазид посилює їх токсичний вплив на кістковий мозок (гранулоцитопенія). Пероральні антидіабетичні засоби (сульфонілсечовина, бігуаніди), інсулін – гідрохлортіазид послаблює їх дію. Холестирамін, холестипол – зменшують всмоктування гідрохлортіазиду. Курареподібні міорелаксанти – гідрохлортіазид посилює або подовжує їх дію (повідомити анестезіолога). Метилдофа – поодинокі випадки гемолізу внаслідок утворення антитіл до гідрохлортіазиду.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Препарат Берліприл плюс має антигіпертензивну і діуретичну дію. Еналаприл і гідрохлортіазид використовуються для лікування артеріальної гіпертензії окремо і в комбінації – тоді їх антигіпертензивні ефекти поєднуються. Еналаприл може зменшувати втрати калію, викликані гідрохлортіазидом. *Еналаприл.* Еналаприлу малеат – це проліки, що піддаються гідролізу в печінці до утворення активного еналаприлату, який і є інгібітором АПФ. АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II – субстанцію, що має вазоконстрикторну дію. Пригнічення АПФ призводить до зменшення утворення в тканинах і плазмі ангіотензину II, що призводить до вазодилатації, зменшення секреції альдостерону, підвищення концентрації калію в крові і підвищення активності реніну плазми. Оскільки АПФ розщеплює брадикінін, який має вазодилатуючу дію, то наслідком пригнічення АПФ є підвищення активності калікреїн-кінінових систем і, таким чином, активація простагландинової системи. Вірогідно, що цей механізм також бере участь в антигіпертензивній дії ІАПФ і викликає їх деякі побічні дії. У хворих на артеріальну гіпертензію еналаприл призводить до пониження артеріального тиску лежачи і стоячи без компенсаторної тахікардії. Еналаприл зменшує периферичний опір артерій, що, як правило, не має клінічно значущого впливу на ренальний кровоток і клубочкову фільтрацію. Після його перорального прийому гіпотензивна дія з'являється через 1 годину, а максимальна антигіпертензивна дія триває протягом 4 – 6 годин. Максимальний гіпотензивний ефект встановленої дози еналаприлу спостерігався через 3 – 4 тижні. При рекомендованій добовій дозі антигіпертензивна дія зберігається під час тривалої терапії. Короткочасна відміна еналаприлу не призводить до швидкого, надмірного підйому артеріального тиску. *Гідрохлортіазид.* Тіазиди безпосередньо впливають на електронейтральний транспорт натрію і хлору через пластинку клітинних мембран у дистальному відділі ниркових каналів, що посилює виведення натрію хлориду з організму і пов'язане з цим, виведення води. Виведення калію і магнію збільшується, а кальцію зменшується. Механізм антигіпертензивної дії гідрохлортіазиду можливо пов'язаний зі зменшенням вмісту натрію, об'єму екстрацелюлярної води і плазми, зміні судинного опору в нирках та зменшенням

реакції на норепінефрин і ангіотензин II. Виведення електролітів і води починається через 2 години після перорального прийому гідрохлортіазиду, через 3 – 6 годин досягається максимум дії, що триває 6 – 12 годин. Гіпотензивний ефект розвивається через 3 – 4 доби і може утримуватися до одного тижня після припинення прийому.

Фармакокінетика. *Еналаприл.* Після перорального прийому всмоктується 50 – 70 % еналаприлату малеату. Одночасний прийом їжі не впливає на його всмоктування. Максимальна концентрація еналаприлату в плазмі досягається через 3 – 4 години. Зв'язування з білками плазми – 50 %. Елімінація еналаприлату переважно ниркова. Період напівнакопичення (ефективний напівперіод) еналаприлату після багаторазового прийому еналаприлу малеату становить 11 годин. Період напіввиведення еналаприлату становить 35 годин. При обмеженій функції нирок виведення еналаприлату зменшується відповідно до ступеня цього обмеження. Еналаприлат піддається гемодіалізу, який знижує його концентрацію в плазмі до 46 %. Еналаприлат можна видалити також шляхом перитонеального діалізу. *Гідрохлортіазид.* Після перорального прийому всмоктується 60 – 80 % гідрохлортіазиду. Після перорального прийому його 12,5 мг максимальна концентрація в плазмі досягається через 1,5 – 4 години, а після 25 мг – через 2 – 5 годин. Зв'язування з білками плазми – 65 %, відносний об'єм розподілу – 0,5 - 1,1 л/кг. Гідрохлортіазид майже весь виводиться через нирки у незмінному стані (> 95 %), після перорального прийому одної дози 50 – 70 % цієї дози виводиться протягом 24 годин. Час напіввиведення становить 6 – 8 годин. При нирковій недостатності знижується виведення і подовжується час напіввиведення. Нирковий кліренс гідрохлортіазиду тісно корелює з нирковим кліренсом креатиніну. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) гідрохлортіазид практично неефективний і навіть шкідливий.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Світло-жовті таблетки з плоскими поверхнями, скошеними краями і насічкою для поділу з одного боку.

Несумісність. Невідомо.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С! Для захисту від попадання вологи, препарат зберігати в оригінальній упаковці! Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності!

Упаковка. 10 таблеток у блістері; 2 або 3, або 5, або 10 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/Власник реєстрації.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП).

Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.