ЛП-N=(004458)-(РГ-RU) от 31.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Берлиприл 20, 20 мг, таблетки.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эналаприл.
Каждая таблетка содержит 20,0 мг эналаприла (в виде малеата).
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.
Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки бледно-розового цвета, со скошенными кромками и насечкой для деления на одной стороне, возможны вкрапления белого и темно-розового цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Берлиприл 20 показан к применению у взрослых старше 18 лет.

- Эссенциальная гипертензия любой степени тяжести.
- Реноваскулярная гипертензия.
- Сердечная недостаточность любой степени тяжести.
  У пациентов с наличием клинических проявлений сердечной недостаточности препарат Берлиприл 20 также показан для:
- повышения выживаемости пациентов;
- замедления прогрессирования сердечной недостаточности;
- снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.
- Профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности.
  У пациентов без клинических симптомов сердечной недостаточности с дисфункцией левого желудочка препарат Берлиприл 20 показан для:
- замедления развития клинических проявлений сердечной недостаточности;
- снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.
- Профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.
  Препарат Берлиприл 20 показан для:
- уменьшения частоты развития инфаркта миокарда;
- снижения частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза ингибитора АПФ должна быть подобрана индивидуально с учетом особенностей пациента и ответа на терапию. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата, содержащую 5 мг, 10 мг или 20 мг эналаприла (возможно применение препаратов Берлиприл 5, Берлиприл 10, Берлиприл 20, соответственно).

*Эссенциальная гипертензия*

Начальная доза составляет 10-20 мг эналаприла в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии (АГ) 1 раз в сутки. При легкой степени артериальной гипертензии рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг эналаприла 1 раз в сутки. При других степенях артериальной гипертензии рекомендованная начальная доза составляет 20 мг эналаприла 1 раз в сутки. Поддерживающая доза 20 мг эналаприла 1 раз в сутки.

Дозировка подбирается индивидуально для каждого пациента, максимальная доза не должна превышать 40 мг в сутки.

*Реноваскулярная гипертензия*

Поскольку у пациентов данной группы артериальное давление (АД) и почечная функция могут быть особенно чувствительны к ингибированию АПФ, терапию следует начинать с низкой начальной дозы эналаприла - 5 мг или менее. Затем доза подбирается в соответствии с потребностями и состоянием пациента. Как правило, эффективной считается доза 20 мг эналаприла 1 раз в сутки при ежедневном приеме. Следует соблюдать осторожность при применении эналаприла у пациентов, которые незадолго до этого принимали диуретики (см. «Одновременное лечение АГ диуретиками»).

*Одновременное лечение АГ диуретиками*

После первого приема эналаприла может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов, которые принимают диуретики. Препарат рекомендуется применять с осторожностью, так как у данных пациентов может наблюдаться нарушение водно-электролитного баланса. Прием диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения эналаприлом. Если это невозможно, то начальную дозу эналаприла следует снизить (до 5 мг или менее) для оценки первичного эффекта препарата на АД. Далее дозировку следует подбирать с учетом потребности и состояния пациента.

*Применение при почечной недостаточности*

Следует увеличить интервал между приемами и/или уменьшить дозу препарата.

| **Клиренс креатинина, мл/мин** | **Начальная доза, мг/сутки** |
|---|---|
| 30 < КК < 80 мл/мин | 5-10 мг |
| 10 < КК ≤ 30 мл/мин | 2,5 мг |
| КК ≤ 10 мл/мин | 2,5 мг в дни диализа* |

* Эналаприл подвергается диализу. Коррекция дозы в дни, когда диализ не проводится, должна осуществляться в зависимости от уровня АД.

*Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка*

Начальная доза эналаприла у пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью (СН) или с бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг (при необходимости приема данной дозы пациентам может быть рекомендован прием ½ таблетки препарата, содержащего эналаприла в дозировке 5 мг), при этом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применение препарата должно проводиться под тщательным врачебным контролем для оценки первичного эффекта препарата на АД. Препарат Берлиприл 20 может применяться для лечения СН с выраженными клиническими проявлениями обычно одновременно с диуретиками и, когда необходимо, с сердечными гликозидами. В случае отсутствия симптоматической артериальной гипотензии (в начале применения препарата Берлиприл 20 при СН), или после ее коррекции, дозу препарата следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы 20 мг эналаприла, которая применяется однократно, либо делится на 2 приема в зависимости от переносимости препарата пациентом. Подбор дозы может проводиться в течение 2-4 недель или в более короткие сроки, если имеются остаточные признаки и симптомы СН. Такой терапевтический режим эффективно снижает показатели смертности пациентов с клинически выраженной СН. Максимальная суточная доза составляет 40 мг, разделенная на два приема.

Дети
Безопасность и эффективность препарата Берлиприл 20 у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения
Препарат Берлиприл 20 принимают внутрь, независимо от приема пищи.

*Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним.*
Как до, так и после начала лечения препаратом Берлиприл 20 следует проводить регулярный контроль АД и функции почек, поскольку сообщалось о развитии в результате применения препарата артериальной гипотензии с последующим (более редко) возникновением почечной недостаточности. У пациентов, принимающих диуретики, доза диуретиков по возможности должна быть снижена до начала лечения препаратом Берлиприл 20. Развитие артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата Берлиприл 20 не означает, что артериальная гипотензия повторно возникнет при длительном лечении, и не указывает на необходимость прекращения приема препарата. При лечении препаратом Берлиприл 20 следует также контролировать содержание калия в плазме крови.

**4.3. Противопоказания**
- Гиперчувствительность к эналаприлу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность и период грудного вскармливания;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания; почечная недостаточность; реноваскулярная гипертензия; угнетение костномозгового кроветворения; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), иммуносупрессивная терапия, лечение с применением аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза); печеночная недостаточность; сахарный диабет; гиперкалиемия; при одновременном применении с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли и препаратами лития; при проведении процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте); во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как АК 69®); у пациентов после больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; у пациентов негроидной расы; артериальная гипотензия.

*Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной АГ. У пациентов с АГ, принимающих препарат Берлиприл 20, артериальная гипотензия развивается чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой (см. разделы 4.8, 4.5). Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась и у пациентов с СН, сопровождающейся почечной недостаточностью или без нее. Артериальная гипотензия развивается чаще у пациентов с более тяжелой степенью СН с гипонатриемией или нарушениями функции почек, у которых применяются более высокие дозы «петлевых» диуретиков. У данных пациентов лечение препаратом Берлиприл 20 следует начинать под врачебным контролем, который должен быть особенно тщательным при изменении дозы препарата Берлиприл 20 и/или диуретика. Аналогичным образом следует наблюдать за пациентами с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить и в случае необходимости ввести 0,9% раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата Берлиприл 20 не является противопоказанием к дальнейшему применению и увеличению дозы препарата, которое может быть продолжено после восполнения объема жидкости и нормализации АД.

У некоторых пациентов с СН и с нормальным или сниженным АД препарат Берлиприл 20 может вызвать дополнительное снижение АД. Данная реакция на прием препарата ожидаема и не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или препаратом Берлиприл 20.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

*Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*
Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией пути оттока из левого желудочка.
*Нарушение функции почек*
У некоторых пациентов артериальная гипотензия, развивающаяся после начала лечения ингибиторами АПФ, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В некоторых случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимого характера.
У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы и/или частоты приема препарата (см. раздел 4.2). У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки наблюдалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Изменения обычно носили обратимый характер, и показатели возвращались к исходным значениям после прекращения лечения. Данный характер изменений наиболее вероятен у пациентов с почечной недостаточностью.
У некоторых пациентов, у которых не обнаруживалось заболеваний почек до начала лечения, препарат Берлиприл 20 в сочетании с диуретиками вызывал обычно незначительное и транзиторное повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или препарата Берлиприл 20.
*Трансплантация почки*
Нет опыта применения у пациентов после трансплантации почки, поэтому лечение препаратом Берлиприл 20 не рекомендуется у пациентов после трансплантации почки.
*Печеночная недостаточность*
Применение ингибиторов АПФ было связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита, и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ следует отменить прием препарата и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.
*Нейтропения/агранулоцитоз*
Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Нейтропения возникает редко у пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, или комбинацией указанных осложняющих факторов, особенно если уже есть существующие нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. Если у таких пациентов применяется эналаприл, рекомендуется проведение регулярного контроля количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови и пациентов следует предупредить о необходимости сообщать о любых признаках инфекционного заболевания.
*Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек*
При применении ингибиторов АПФ, включая препарат Берлиприл 20, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, возникавшие в разные периоды лечения. В очень редких случаях сообщалось о развитии интестинального отека. В таких случаях следует немедленно прекратить прием препарата Берлиприл 20 и тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью контроля и коррекции клинических симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

языка без развития респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Очень редко сообщалось о летальном исходе по причине ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В тех случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовых складок или гортани и может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно назначить соответствующее лечение, которое может включать подкожное введение 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) (0,3-0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у пациентов других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел 4.3).

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы неприлизина, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3, 4.5).

*Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых*

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

*Анафилактоидные реакции во время проведения ЛПНП-афереза*

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время приведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно избежать, если временно отменить ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как АК 69®) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. У данных пациентов необходимо применять диализные мембраны другого типа или гипотензивные средства других классов.

*Кашель*

Наблюдались случаи возникновения кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, должен учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

*Хирургические вмешательства/общая анестезия*

Во время больших хирургических вмешательств или проведения общей анестезии с применением средств, вызывающих антигипертензивный эффект, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением объема циркулирующей крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

*Гиперкалиемия*

(см. раздел 4.5 подраздел Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови).

Риск развития гиперкалиемии наблюдается при почечной недостаточности, сахарном диабете, а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей пищевой соли, или других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм).

Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, или других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным, аритмиям.

При необходимости одновременного применения препарата Берлиприл 20 и перечисленных выше лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

*Гипогликемия*

Пациенты с сахарным диабетом, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения данных лекарственных средств (см. раздел 4.5).

*Препараты лития*

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития и эналаприла (см. раздел радел 4.5).

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия лекарственными средствами, влияющими на РААС (см. раздел 4.5). Не рекомендуется проведение двойной блокады РААС комбинированным применением ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Противопоказано одновременное применение препарата Берлиприл 10 с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$) (см. раздел 4.3 и раздел 4.5).

*Применение у пожилых пациентов*

Клинические исследования эффективности и безопасности эналаприла были сходными у пожилых и более молодых пациентов с АГ.

*Раса*

Как и при применении других ингибиторов АПФ, эналаприл, по-видимому, менее эффективно снижает АД у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас, что может объясняться более высокой распространенностью состояний с низкой активностью ренина плазмы крови в популяции пациентов негроидной расы с АГ.

Вспомогательные вещества

*Лактоза*

Препарат Берлиприл 20 содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Другие гипотензивные средства

Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении препарата Берлиприл 20 и другой гипотензивной терапии.

При применении препарата Берлиприл 20 одновременно с другими гипотензивными средствами, особенно с диуретиками, может наблюдаться усиление антигипертензивного эффекта.

Одновременное применение препарата Берлиприл 20 с бета-адреноблокаторами, метилдопой или блокаторами «медленных» кальциевых каналов повышало выраженность антигипертензивного эффекта.

Одновременное применение препарата Берлиприл 20 с альфа-, бета-адреноблокаторами и ганглиоблокаторами должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Одновременное применение препарата Берлиприл 20 с нитроглицерином, другими нитропрепаратами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Ингибиторы АПФ ослабляют вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей пищевой соли, или других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может привести к значительному возрастанию содержания калия в сыворотке крови. При необходимости одновременного применения эналаприла и перечисленных выше калийсодержащих или способных увеличивать содержание калия препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Калийнесберегающие (тиазидные или «петлевые») диуретики

Лечение высокими дозами диуретиков, предшествующее началу терапии эналаприлом, может повлечь за собой снижение объема циркулирующей крови и риск развития артериальной гипотензии. Гипотензивные эффекты могут быть уменьшены путем прекращения приема диуретика, восполнения объема жидкости или увеличения потребления соли, или путем начала терапии эналаприлом в низкой дозе.

Гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина, гипогликемический средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Данный феномен, как правило, наиболее часто наблюдался в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АИФ.

Препараты лития

Как и другие лекарственные средства, влияющие на выведение натрия, ингибиторы АПФ могут снижать выведение лития почками, поэтому при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ необходимо регулярно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии/наркотические средства

Одновременное применение некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению АД (см. раздел 4.4).

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Берлиприл 20 и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3, раздел 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3, раздел 4.4).

Препараты золота

Симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «прилив» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию, наблюдался в редких случаях при одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

Ингибиторы mTOR (mammalion Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)
Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).
При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.
Другие лекарственные средства
Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического лекарственного взаимодействия между препаратом Берлиприл 20 и следующими лекарственными средствами: гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, тимололом, метилдопой, варфарином, индометацином, сулиндаком и циметидином. При одновременном применении препарата Берлиприл 20 и пропранолола снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект не является клинически значимым.

## 4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность
Применение препарата Берлиприл 20 во время беременности противопоказано.
При диагностировании беременности прием препарата Берлиприл 20 должен быть немедленно прекращен, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери. В опубликованных результатах ретроспективного эпидемиологического исследования новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности, отмечали повышенный риск развития серьезных врожденных пороков развития по сравнению с новорожденными, чьи матери не принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности. Количество случаев врожденных дефектов было низким, и результаты данного исследования не были повторно подтверждены.
Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание или гибель плода или новорожденного при применении их беременными во время второго и третьего триместров беременности. Применение ингибиторов АПФ в данные периоды сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, которое проявлялось в виде артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа новорожденного. Также сообщалось о недоношенности, задержке внутриутробного развития плода и незаращении артериального (Боталлова) протока, однако неясно, были ли эти случаи связаны с действием ингибиторов АПФ.
Возможно, развитие олигогидрамниона происходит вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких плода. При назначении препарата Берлиприл 20 во время беременности необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода.
Данные нежелательные эффекты на эмбрион и плод, по-видимому, не являются результатом внутриутробного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности.
В тех редких случаях, когда применение ингибитора АПФ во время беременности считается необходимым, следует проводить периодические ультразвуковые обследования для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового обследования олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Берлиприл 20 если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери. Тем не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

менее, и пациентка, и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода.
Если ингибиторы АПФ применяются во время беременности и наблюдается развитие олигогидрамниона, то в зависимости от недели беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода.
Новорожденные, чьи матери принимали препарат Берлиприл 20 во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При развитии олигурии особое внимание должно быть направлено на поддержание АД и почечной перфузии. Эналаприл проникает через плацентарный барьер. Он может быть частично удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа. Теоретически он также может быть удален посредством обменного переливания крови.
Лактация
Эналаприл и эналаприлат выделяются в грудное молоко в следовых количествах. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Берлиприл 20 оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, а также при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с тем, что возможно развитие повышенной утомляемости и головокружения.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности
В целом препарат Берлиприл 20 хорошо переносится. В клинических исследованиях суммарная частота нежелательных явлений при применении препарата Берлиприл 20 не превышала таковую при приеме плацебо. В большинстве случаев нежелательные явления были легкими, преходящими и не требовали отмены терапии.
Резюме нежелательных реакций
Возможные побочные эффекты приведены ниже в соответствии с классификацией приведены в соответствии с классификацией словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частотой их возникновения в порядке убывания: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).
*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*
Нечасто: анемия (включая апластическую и гемолитическую анемию);
Редко*:* нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, подавление функции костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.
*Эндокринные нарушения*
Частота неизвестна*:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
*Нарушения метаболизма и питания*
Нечасто*:* гипогликемия.
*Психические нарушения*
Часто: депрессия;
Нечасто: спутанность сознания, бессонница, повышенная нервозность;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Редко*:* необычные сновидения, нарушения сна.
*Нарушения со стороны нервной системы*
Часто: головная боль;
Нечасто*:* сонливость, парестезия, системное головокружение.
*Нарушения со стороны органа зрения*
Очень часто*:* нечеткость зрения.
*Нарушения со стороны сердца*
Часто: боль в груди, нарушение ритма сердца, стенокардия, тахикардия;
Нечасто*:* ощущение сердцебиения; инфаркт миокарда или инсульт*.
*Нарушения со стороны сосудов*
Очень часто: головокружение;
Часто: выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию), синкопальные состояния;
Нечасто: ортостатическая гипотензия (возможно вторичная по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска);
Редко: синдром Рейно.
*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Очень часто: кашель;
Часто: одышка;
Нечасто: ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма;
Редко*:* ринит, легочные инфильтраты, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.
*Желудочно-кишечные нарушения*
Очень часто: тошнота;
Часто: диарея, боль в животе, нарушение вкуса;
Нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
Редко: стоматит/афтозные язвы, глоссит;
Очень редко*:* интестинальный ангионевротический отек.
*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
Редко: печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), гепатит (включая некроз), холестаз (включая желтуху).
*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
Часто: кожная сыпь, реакция гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4);
Нечасто: повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция;
Редко*:* многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигиус, эритродермия.
Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию, лейкоцитоз. Также возможно появление кожной сыпи, реакций фотосенсибилизации и других кожных реакций.
*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*
Нечасто: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия;
Редко*:* олигурия.
*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы*
Нечасто: эректильная дисфункция;
Редко*:* гинекомастия.
*Общие нарушения и реакции в месте введения*
Очень часто: астения;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Часто: повышенная утомляемость;
Нечасто: мышечные судороги, «приливы» крови к коже лица, шум в ушах, ощущение дискомфорта, лихорадка.
*Лабораторные и инструментальные данные*
Часто: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в плазме крови;
Нечасто: повышение концентрации мочевины в плазме крови, гипонатриемия;
Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в плазме крови.
*Частота случаев была сравнима с частотой, наблюдавшейся в клинических исследованиях при приеме плацебо и в группах активного контроля.
У пациентов, одновременно получающих ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл и препараты золота в виде инъекций (натрия ауротиомалат) отмечались редкие случаи нитритоидных реакций (симптомы, включающие «приливы» крови к лицу, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).
Перечисленные ниже нежелательные явления выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения, однако причинно-следственной связи с приемом препарата Берлиприл 20 не установлено: инфекция мочевыводящих пулей, инфекция верхних дыхательных пулей, бронхит, остановка сердца, фибрилляция предсердий, опоясывающий герпес, мелена, атаксия, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и инфаркт легкого, гемолитическая анемия, включая случаи гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон: +(375 17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан
010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д.13
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Телефон: +7 (7172) 78-98-28, +7 (7172) 78-99-02
Эл. почта: farm@dari.kz
www.ndda.kz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Кыргызская Республика
720044, г. Бишкек, ул.3-я линия, д. 25
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Телефон: +(996 312) 21 92 78, +(996 312) 21 92 86
Эл. почта: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Республика Армения
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Телефон: + (374 10) 20-05-05, + (374 96) 22-05-05
Эл. почта: vigilance@pharm.am
www.pharm.am

### 4.9. Передозировка

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы

Наиболее характерные симптомы передозировки: выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 ч после приема препарата (одновременно с блокадой РААС), и ступор. Передозировка ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием следующих симптомов: шок (острая сосудистая недостаточность), нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, «ощущение» сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Концентрация эналаприлата в плазме крови, превышающая в 100-200 раз концентрации, отмечавшиеся при назначении терапевтических доз, наблюдалась после приема 300 мг и 440 мг эналаприла, соответственно.

Лечение

Тактика проводимой терапии зависит от выраженности симптомов передозировки и степени их тяжести. Применение препарата Берлиприл 20 следует немедленно прекратить. Лечебные мероприятия должны быть направлены на элиминацию эналаприла и эналаприлата и коррекцию выраженного снижения АД.

При передозировке рекомендуется внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. При выраженном снижении АД пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем и проводят мероприятия, направленные на стабилизацию АД. При необходимости следует рассмотреть возможность внутривенного введения катехоламинов. В случае недавнего приема препарата показаны мероприятия для предотвращения всасывания: провокация рвоты, промывание желудка, назначение адсорбентов и прием раствора натрия сульфата. Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

При неэффективности терапии брадикардии следует рассмотреть вопрос о постановке электрокардиостимулятора.

В случае передозировки показан тщательный мониторинг функций жизненно важных органов и систем, контроль содержания электролитов и креатинина в плазме крови.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Код АТХ: С09АА02

Механизм действия

Препарат Берлиприл 20 (эналаприл) относится к лекарственным средствам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) — ингибиторам АПФ. Препарат Берлиприл 20 применяется для лечения эссенциальной гипертензии (первичной артериальной гипертензии) любой степени тяжести и реноваскулярной гипертензии как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами, в частности с диуретиками. Также препарат Берлиприл 20 применяется для лечения или предупреждения развития сердечной недостаточности.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Берлиприл 20 (эналаприл) является производным двух аминокислот, L-аланина и L-пролина. После приема внутрь эналаприл быстро всасывается и гидролизуется в эналаприлат, который является высокоспецифичным и длительно действующим ингибитором АПФ, не содержащим сульфгидрильную группу.

АПФ (пептидил-дипептидаза А) катализирует превращение ангиотензина I в прессорный пептид ангиотензин II. После всасывания эналаприл гидролизуется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что влечет за собой увеличение активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшение секреции альдостерона.

АПФ идентичен ферменту кининаза II, поэтому эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина — пептида, обладающего выраженным вазодилатирующим действием. Значение этого эффекта в терапевтическом действии эналаприла требует уточнения.

Несмотря на то, что основным механизмом, при помощи которого эналаприл снижает артериальное давление, считается подавление активности РААС, играющей важную роль в регулировании АД эналаприл проявляет антигипертензивное действие даже у пациентов с АГ и со сниженной активностью ренина плазмы крови.

Применение эналаприла пациентами с АГ приводит к снижению АД как в положении «стоя», так и в положении «лежа» без значимого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Симптоматическая постуральная гипотензия развивается нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Прерывание терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно развивается через 2-4 ч после однократного приема дозы эналаприла внутрь. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 ч, максимальное снижение АД наблюдается через 4-6 ч после приема препарата. Продолжительность действия зависит от дозы. Однако при применении рекомендованных доз антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 ч.

Гипотензивная терапия эналаприлом ведет к значительной регрессии гипертрофии левого желудочка и сохранению его систолической функции.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса и отсутствием изменений или незначительными изменениями ЧСС. После приема эналаприла наблюдалось увеличение почечного кровотока. При этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менялась, не наблюдались признаки задержки натрия или жидкости. Однако у пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией ее скорость обычно увеличивалась.

Длительное применение эналаприла у пациентов с эссенциальной гипертензией и почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

недостаточностью может привести к улучшению функции почек, что подтверждается увеличением СКФ.
В коротких клинических исследованиях у пациентов с почечной недостаточностью и с сахарным диабетом или без наблюдалось снижение альбуминурии, выведения почками IgG, а также снижение общего белка в моче после приема эналаприла.
При одновременном применении эналаприла и тиазидных диуретиков наблюдается более выраженное антигипертензивное действие. Эналаприл уменьшает или предупреждает развитие гипокалиемии, вызванной приемом тиазидов.
Терапия эналаприлом обычно не связана с нежелательным влиянием на концентрацию мочевой кислоты в плазме крови.
Терапия эналаприлом сопровождается благоприятным действием на соотношение фракций липопротеинов в плазме крови и отсутствием влияния или благоприятным действием на концентрацию общего холестерина.
У пациентов с СН на фоне терапии сердечными гликозидами и диуретиками прием эналаприла вызывал снижение общего периферического сопротивления и АД. Сердечный выброс увеличивался, в то время как ЧСС (обычно повышенная у пациентов с СН) снижалась. Давление заклинивания в легочных капиллярах также снижалось. Толерантность к физической нагрузке и степень тяжести СН, оцененные по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (МУНА), улучшались. Данные эффекты наблюдались при длительной терапии.
У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести СН эналаприл замедлял прогрессирование дилатации сердца и СН, что подтверждалось снижением конечно-диастолического и систолического объемов левого желудочка и улучшением фракции выброса левого желудочка.
Клинические данные показали, что эналаприл уменьшает частоту желудочковых аритмий у пациентов с СН, хотя основные механизмы и клиническое значение данного эффекта не известны.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60%. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание эналаприла. Время достижения максимальной концентрации эналаприла в плазме крови ($T_{Cmax}$) составляет 1 ч после приема внутрь.
После всасывания эналаприл быстро и интенсивно гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Время достижения максимальной концентрации эналаприлата составляет 4 ч после приема внутрь. У добровольцев с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприлата в плазме крови достигается к 4 дню приема эналаприла.

Распределение

В диапазоне терапевтических концентраций связывание эналаприлата с белками плазмы крови не превышает 60%.

Биотрансформация

Нет данных о других значимых путях метаболизма эналаприла, кроме гидролиза до эналаприлата.

Элиминация

Выведение эналаприлата осуществляется преимущественно через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40% дозы, и неизмененный эналаприла малеат (приблизительно 20%).
Период полувыведения ($T_{½}$) эналаприлата при многократном применении эналаприла внутрь составляет 11 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Почечная недостаточность

Экспозиция эналаприла и эналаприлата увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 40-60 мл/мин) после приема эналаприла в дозе 5 мг 1 раз в сутки значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизмененной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК не более 30 мл/мин) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести увеличивался, и время наступления равновесного состояния концентрации эналаприлата задерживалось. Эналаприлат может быть выведен из общего кровотока с помощью гемодиализа. Клиренс при гемодиализе составляет 62 мл/мин.

Период грудного вскармливания

После однократного приема внутрь эналаприла в дозе 20 мг у пациенток в послеродовом периоде средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 1,7 мкг/л (от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4-6 ч после приема. Средняя максимальная концентрация эналаприлата составляла 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л) и определялась в различные интервалы времени в течение 24 ч после приема. С учетом данных о максимальных концентрациях в грудном молоке, максимальное потребление вещества ребенком, находящемся исключительно на грудном вскармливании, составляет приблизительно 0,16% от дозы, принимаемой матерью, с учетом поправки на массу тела.

У женщины, которая принимала эналаприл внутрь в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 11 месяцев, максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 2 мкг/л через 4 ч после приема, максимальная концентрация эналаприлата – 0,75 мкг/л приблизительно через 9 ч после приема. Общая концентрация эналаприла в грудном молоке в течение 24 ч после приема составляла 1,44 мкг/л и эналаприлата – 0,63 мкг/л.

У одной женщины, которая приняла эналаприл в дозе 5 мг однократно, и у двух женщин, которые приняли эналаприл в дозе 10 мг однократно, через 4 ч после приема концентрация эналаприлата в грудном молоке была ниже предела обнаружения (менее 0,2 мкг/л), концентрация эналаприла не определялась.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Магния карбонат
Желатин
Кремния диоксид коллоидный
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат
Краситель железа оксид красный, Е 172

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер), изготовленной из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольги алюминиевой.

По 3, 5 или 10 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берлин-Хеми АГ
Глиникер Вег 125
12489, Берлин
Германия

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б
Телефон: +7 (495)785-01-00
Факс: +7 (495)785-01-01
Эл. почта: office-russia@berlin-chemie.com

Республика Беларусь
Представительство компании Берлин-Хеми АГ
220004, г. Минск, ул. Замковая, д. 27, офис 2
Телефон: +(375 17) 270 26 80, +(375 17) 270 26 81
Fax: +(375 17) 270 26 84
Эл. почта: bc-bel-minsk@berlin-chemie.com

Республика Казахстан
Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан
050051, г. Алматы, ул.Луганского, д. 54, коттедж № 2
Телефон: +7 (727) 244 6183, +7 (727) 244 6184, +7 (727) 244 6185
Эл. почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Кыргызская Республика
Представительство Берлин-Хеми АГ
720011, г. Бишкек, ул. Шопокова, д.121/1, БЦ «Red Centre», офис 415, 417
Телефон: +(996 312) 30-60-81, +(996 312) 30-61-42, +(996 312) 30-60-38
Факс: + (996 312) 30-61-85
Эл. почта: bckyrbis@berlin-chemie.com

Республика Армения
Представительство Берлин-Хеми АГ
0070, г. Ереван, ул. Каджазнуни, д. 4/1,
Телефон.: + (374 10) 500 771; + (374 10) 500 773

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1448
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Факс: + (374 10) 500 772
Эл. почта: office-armenia@berlin-chemie.com

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Берлиприл 20 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/