

Souhrn údajů o přípravku

1. Název přípravku

Berlipril 5
Berlipril 10
Berlipril 20
tablety

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Berlipril 5: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 5 mg.
Berlipril 10: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 10 mg.
Berlipril 20: Jedna tableta obsahuje enalapril maleas 20 mg.

Pomocné látky : monohydrát laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

3. Léková forma

Tableta

Berlipril 5: téměř bílé, kulaté, mírně vypouklé tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně

Berlipril 10: světle hnědé, kulaté, mírně vypouklé tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně

Berlipril 20: světle červené, kulaté, mírně vypouklé tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

- léčba hypertenze
- léčba symptomatického srdečního selhání
- Berlipril 10 a Berlipril 20 jsou indikovány také k léčbě asymptomatické dysfunkce levé srdeční komory (ejekční frakce levé srdeční komory $\leq 35\%$)

4.2 Dávkování a způsob podání

Absorpce enalapril-maleátu není ovlivněna potravou.

Dávkování musí být upraveno individuálně podle pacientova profilu a reakce krevního tlaku.

Hypertenze

Počáteční dávka je 5 až maximálně 20 mg enalapril-maleinátu, a to v závislosti na stupni hypertenze a stavu pacienta. Berlipril se podává jednou denně. Při mírné hypertenzi je doporučená počáteční dávka 5-10 mg. U pacientů s výrazně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (např. renovaskulární hypertenze, nedostatek solí a/nebo tekutin, srdeční dekompenzace nebo závažná hypertenze) se může vyskytnout nadměrný pokles krevního tlaku po počáteční dávce. Těmto pacientům se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší a zahajování léčby je třeba provádět pod lékařským dohledem.

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik by mohla způsobit nedostatek tekutin a riziko hypotenze při zahajování léčby enalapril-maleinátem. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší dávka. Je-li to možné, léčba diuretiky by měla být vysazena 2-3 dny před zahájením léčby přípravkem Berlipril. Funkce ledvin a draslík v séru musí být sledovány.

Obvyklá udržovací dávka je 20 mg enalapril-maleinátu denně. Maximální udržovací dávka je 40 mg enalapril-maleinátu denně.

Srdeční selhání/asymptomatická dysfunkce levé komory

Při léčbě symptomatického srdečního selhání je Berlipril užíván spolu s diuretiky, a je-li to vhodné, se srdečními glykosidy nebo beta-blokátory. Počáteční dávka enalapril-maleinátu u pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou dysfunkcí levé srdeční komory je 2,5 mg a je třeba ji podávat pod pečlivým lékařským dohledem, aby byl zjištěn počáteční účinek na krevní tlak. Není-li po zahájení léčby srdečního selhání enalapril-maleinátem přítomna symptomatická hypotenze, nebo je-li účinně zvládnuta, dávkování může být postupně zvyšováno na obvyklou udržovací dávku 20 mg, která se podle pacientovi snášenlivosti podává jako jednotlivá dávka nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Tuto úpravu dávkování se doporučuje provádět v průběhu 2-4 týdnů. Maximální dávka 40 mg denně se podává rozdělená do dvou dílčích dávek.

Doporučená úprava dávkování přípravku Berlipril u pacientů se srdečním selháním/asymptomatickou dysfunkcí levé komory:

Týden	Dávka (mg/den)
1. týden	1.-3. den: 2,5 mg/den* v jednotlivé dávce
	4.-7. den: 5 mg/den ve dvou dílčích dávkách
2. týden	10 mg/den v jednotlivé dávce nebo ve dvou dílčích dávkách
3. a 4. týden	20 mg/den v jednotlivé dávce nebo ve dvou dílčích dávkách

*U pacientů s poškozenými funkcemi ledvin nebo u pacientů užívajících diuretika je třeba dodržovat zvláštní upozornění (viz. bod 4.4).

Krevní tlak a funkce ledvin musí být pečlivě sledovány před i po zahájení léčby přípravkem Berlipril (viz. bod 4.4), protože byla zaznamenána hypotenze a (vzácněji) následné selhání ledvin. U pacientů léčených diuretiky by dávkování mělo být, pokud je to možné, před zahájením léčby enalapril-maleinátem sníženo. Objevení se hypotenze po počáteční dávce přípravku Berlipril neznamená, že se hypotenze bude při chronické léčbě přípravkem Berlipril znovu objevovat a nevylučuje pokračování v užívání léku. Draslík v séru a funkce ledvin mají být také sledovány.

Dávkování při renální insuficienci

Intervaly mezi dávkami enalaprilu by měly být prodlouženy a/nebo dávkování by mělo být sníženo.

Clearance kreatininu ml/min	Počáteční dávka mg/den
30 < CrCl < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg v den provádění dialýzy*

*viz. bod 4.4: Hemodialyzovaní pacienti

Enalaprilát je dialyzovatelný. Dávkování ve dnech, kdy není prováděna dialýza, má být upraveno v závislosti na reakci krevního tlaku.

Starší pacienti

U starších pacientů má být dávkování v souladu s funkcemi ledvin (viz. bod 4.4: Poškozené funkce ledvin).

Použití v pediatrii

S použitím přípravku Berlipril u pediatrických pacientů s hypertenzí jsou omezené klinické zkušenosti (viz. bod 4.4, 5.1 a 5.2).

Pacientům, kteří mohou polykat tablety, má být dávkování individuálně upraveno podle pacientova profilu a reakce krevního tlaku. U pacientů vážících 20-50 kg je doporučená počáteční dávka 2,5 mg, u pacientů vážících ≥ 50 kg je doporučená počáteční dávka 5 mg. Berlipril se podává jednou denně. Dávkování má být upraveno podle pacientových potřeb na maximálně 20 mg denně u pacientů vážících 20-50 kg, resp. na 40 mg u pacientů vážících ≥ 50 kg (viz. bod 4.4).

Berlipril se nedoporučuje podávat novorozencům a pediatrickým pacientům s glomerulární filtrací pod 30 ml/min/1,73 m², protože nejsou k dispozici žádné informace.

4.3 Kontraindikace

Berlipril nesmí být užíván:

- při přecitlivělosti na enalapril-maleinát, jiný ACE inhibitor nebo některou pomocnou látku obsaženou v tomto přípravku
- při anamnéze angioedému přivozeného předchozí léčbou ACE inhibitory
- při vrozeném nebo idiopatickém angioedému
- ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz. bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze je u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí pozorována vzácně.

U hypertenzních pacientů užívajících Berlipril se symptomatická hypotenze vyskytuje pravděpodobněji, pokud pacient trpěl nedostatkem tekutin, např. po předchozí léčbě diuretiky, omezení soli v potravě, dialýze, průjmu nebo zvracení (viz. bod 4.5 a 4.8). U pacientů se srdečním selháním s přidruženou insuficiencí ledvin, ale i bez ní, byla symptomatická hypotenze pozorována. Vyskytuje se častěji u pacientů se závažnějšími stádii srdečního selhání, což se odráží užíváním vysokých dávek klíčkových diuretik, hyponatremií nebo funkčním poškozením ledvin. U těchto pacientů má být léčba zahajována pod lékařským dohledem a pacienti mají být pečlivě sledováni, kdykoli je dávkování přípravku Berlipril a/nebo diuretik upravováno. Obdobná doporučení se mohou vztahovat na pacienty s ischemickými srdečními nebo cerebrovaskulárními onemocněními, u kterých by nadměrný pokles krevního tlaku mohl způsobit infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Objeví-li se hypotenze, pacient má být uložen na záda a, je-li to nutné, měla by mu být aplikována intravenózní infúze běžného fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací dalšího podávání. V podávání je obvykle možno bez obtíží pokračovat, jakmile se krevní tlak po doplnění objemu zvýšil.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, by se při užití přípravku Berlipril mohl systémový krevní tlak ještě snížit. Tento účinek je předvídatelný a obvykle není důvodem k vysazení léčby. Pokud se hypotenze projeví, může být nutné snížení dávkování a/nebo vysazení diuretik a/nebo přípravku Berlipril.

Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako ostatní vazodilatancia mají být ACE inhibitory podávány s opatrností pacientům s obstrukcí chlopně a výtokové části levé komory, při kardiogenním šoku a hemodynamicky signifikantní obstrukci je vhodné se jejich podání vyhnout.

Poškození renálních funkcí

Při poškození ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) má být počáteční dávkování enalapril-maleinátu upraveno podle clearance kreatininu pacienta (viz. bod 4.2) a poté v závislosti na odpovědi pacienta na léčbu. Běžné kontroly draslíku a kreatininu patří k obvyklé lékařské péči o takové pacienty.

V souvislosti s užíváním enalapril-maleinátu bylo zaznamenáno selhání ledvin, vyskytlo se zejména u pacientů se závažným srdečním selháním nebo pacientů trpících onemocněním ledvin včetně stenózy renálních arterií. Je-li rychle rozpoznáno a vhodně léčeno, selhání ledvin spojované s léčbou enalaprilem je obvykle reverzibilní.

U některých hypertenzních pacientů, u kterých nebyla zaznamenána žádná zjevná probíhající onemocnění ledvin, se objevilo zvýšení močoviny v krvi a kreatininu, když byl enalapril-maleinát podáván současně s diuretiky. V takových případech může být nezbytné snížení dávkování enalapril-maleinátu a/nebo vysazení diuretik. Tento stav by mohl upozornit na možnost základní stenózy renální arterie (viz. bod 4.4: Renovaskulární hypertenze).

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie zásobující jednu fungující ledvinu léčeni ACE inhibitory, existuje zvýšené riziko hypotenze a nedostatečnosti ledvin.

Snížení funkce ledvin může proběhnout jen s mírnými změnami hodnot kreatininu v séru. U těchto pacientů má být léčba zahajována nízkými dávkami pod pečlivým lékařským dohledem, dávkování má být pečlivě upravováno a funkce ledvin sledovány.

Transplantace ledvin

Zkušenosti s podáváním přípravku Berlipril pacientům po nedávné transplantaci ledvin nejsou. Léčba přípravkem Berlipril se proto nedoporučuje.

Selhání jater

ACE inhibitory byly vzácně spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a progreduje ve fulminantní nekrózu jater a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není objasněn. Pacienti užívající ACE inhibitory, u nichž se objeví žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, musí ukončit léčbu ACE inhibitory a dostat vhodnou náhradní léčbu.

Neutropenie / agranulocytóza

U pacientů užívajících ACE inhibitory byly zaznamenány neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normálními funkcemi ledvin a žádnými jinými komplikujícími faktory se neutropenie vyskytuje vzácně. Enalapril-maleinát má být užíván s extrémní opatrností pacienty s onemocněním vaskulárního kolagenu, imunosupresivní léčbou, pacienty léčenými allopurinolem nebo prokainamidem anebo pacienty s kombinací těchto komplikujících faktorů, zejména pokud jsou funkce ledvin již poškozené. U některých z těchto pacientů se objevily závažné infekce, které v několika případech neodpovídaly na intenzivní léčbu antibiotiky. Pokud je enalapril podáván těmto pacientům, doporučuje se pravidelné kontrolování krevního obrazu bílých krvinek a pacienti mají být poučeni, aby ohlásili jakékoli známky infekce.

Přecitlivělost/angioneurotický edém

Angioneurotický edém obličej, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu byl zaznamenán u pacientů léčených ACE inhibitory, včetně přípravku Berlipril. Může se objevit kdykoli během léčby. V těchto případech má být Berlipril rychle vysazen a mají být zahájena vhodná opatření zajišťující úplné vymizení symptomů před propuštěním pacienta. V případech, kdy byl otok lokalizován na obličej a rty, obtíže obvykle vymizely bez léčby, i když antihistaminika byla užitečná při úlevě od symptomů.

Angioneurotický edém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Je-li postižen jazyk, glottis nebo hrtan a hrozí obstrukce dýchacích cest, má být rychle zahájena vhodná léčba, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku adrenalinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření zajišťující průchodnost dýchacích cest.

U černošských pacientů užívajících ACE inhibitory byla zaznamenána ve srovnání s ostatní populací vyšší incidence angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému nevztahujícího se k léčbě ACE inhibitory mohou být při užívání ACE inhibitorů ohroženi angioedémem více (viz. bod 4.3).

Anafylaktické reakce při desenzibilizační léčbě

U pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu desenzibilizační léčby na hmyzí jedy se vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce. Pokud je specifická imunoterapie (desenzibilizace) proti hmyzím jedům indikována, ACE inhibitor má být dočasně nahrazen jiným léčivým přípravkem určeným k léčbě hypertenze nebo srdečního selhání.

Anafylaktické reakce při LDL aferéze

U pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy dextran sulfátem se vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce. Pokud je LDL aferéza přesto indikována, ACE inhibitor má být dočasně nahrazen jiným léčivým přípravkem určeným k léčbě hypertenze nebo srdečního selhání.

Hemodialyzovaní pacienti

Anafylaktické reakce byly zaznamenány i u pacientů dialyzovaných vysoce propustnými membránami (např. AN 69) a léčenými současně ACE inhibitory. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo antihypertenziva z jiné skupiny léčiv.

Diabetičtí pacienti

U diabetických pacientů léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem má být glykemie během prvního měsíce léčby ACE inhibitory pečlivě sledována (viz. bod 4.5: Antidiabetika).

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl zaznamenán kašel. Kašel je charakteristicky neproduktivní, perzistující a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba brát v úvahu při diferenciální diagnóze kašle.

Operace/anestezie

U pacientů podstupujících velkou operaci nebo anestezii látkami, které vyvolávají hypotenzi, blokuje enalapril-maleinát tvorbu angiotenzinu II, a to sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. Pokud se vyskytne hypotenze a předpokládá se, že je způsobena tímto mechanismem, může být upravena doplněním objemu.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně enalapril-maleinátu bylo pozorováno zvýšení draslíku v séru. K pacientům ohroženým rozvojem hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, diabetes mellitus, anebo pacienti užívající současně kalium šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo náhrady solí obsahující draslík, ale také pacienti užívající jiné léky spojované se zvýšením draslíku v séru (např. heparin). Pokud je současné užívání výše uvedených látek považováno za vhodné, doporučují se pravidelné kontroly draslíku v séru.

Lithium

Kombinace lithia a enalapril-maleinátu se obvykle nedoporučuje (viz. bod 4.5).

Použití v pediatrii

Zkušenosti s účinností a bezpečností jsou u dětí s hypertenzí mladších 6 let omezené, ale v ostatních indikacích nejsou zkušenosti žádné. Omezená farmakokinetická data jsou k dispozici pro děti starší 2 měsíců (viz. bod 4.2, 5.1 a 5.2). Berlipril se u dětí nedoporučuje podávat v jiné indikaci než hypertenze.

Enalapril-maleinát se nedoporučuje podávat novorozencům a pediatrickým pacientům s glomerulární filtrací pod 30 ml/min/1,73 m², protože informace nejsou k dispozici (viz. bod 4.2).

Těhotenství a kojení

Enalapril-maleinát nesmí být užíván v prvním trimestru těhotenství. Berlipril je kontraindikován ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz. bod 4.3). Pokud je zjištěno těhotenství, léčbu enalaprilem je třeba co nejdříve ukončit (viz. bod 4.6).

Užívání enalapril-maleinátu se nedoporučuje také v průběhu kojení.

Etnické rozdíly

Stejně jako ostatní ACE inhibitory enalapril-maleinát je zřetelně méně účinný ve snižování krevního tlaku u černošské populace než u jiných populací, zřejmě vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu u černošské populace.

Jiné

Berlipril obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti s vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, nedostatkem Lapp laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nesmí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kalium šetřící diuretika nebo doplňky draslíku

ACE inhibitory oslabují ztráty draslíku vyvolané diuretiky. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo náhrady solí obsahující draslík mohou vyvolat významné zvýšení draslíku v séru. Pokud je současné užívání indikováno z důvodu

prokázané hypokalemie, mají být užívány s opatrností a draslík v séru má být často kontrolován (viz. bod 4.4).

Diuretika (thiazidová nebo kličková)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit nedostatek tekutin a riziko hypotenze při zahajování léčby enalaprilem (viz. bod 4.4). Hypotenzivní působení může být oslabeno vysazením diuretik, zvýšením objemu tekutin nebo příjmu solí, a nebo zahájením léčby nízkými dávkami enalapril-maleinátu.

Jiná antihypertenziva

Současné užívání těchto látek může zvyšovat hypotenzivní působení enalapril-maleinátu. Současné užívání nitroglycerinu a jiných nitrátů nebo jiných vazodilatancí může ještě více snižovat krevní tlak.

Lithium

Při současném podávání lithia a ACE inhibitorů bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Současné užívání thiazidových diuretik může ještě více zvyšovat hladinu lithia a prohlubovat riziko toxicity lithia. Užívání enalapril-maleinátu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud se tato kombinace prokáže jako nezbytná, je třeba provádět pečlivé kontroly hladin lithia v séru (viz. bod 4.4).

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/omamné látky

Současné užívání některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může způsobit další snížení krevního tlaku (viz. bod 4.4).

Nesteroidní antirevmatika (NSAIDs)

Chronické podávání nesteroidních antirevmatik může snižovat antihypertenzní působení ACE inhibitorů.

Nesteroidní antirevmatika a ACE inhibitory působí aditivně na zvyšování hladiny draslíku a mohou způsobit zhoršení funkcí ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně se může objevit akutní selhání ledvin, a to zejména u pacientů s oslabenými funkcemi ledvin, např. starších pacientů nebo dehydratovaných pacientů.

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Epidemiologické studie prokazují, že současné užívání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může způsobovat zvýšení hypoglykemického působení a tím rizika hypoglykemie. Zdá se, že se tento jev objevuje s vyšší pravděpodobností během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poškozením ledvin.

Alkohol

Alkohol zvyšuje hypotenzivní účinek ACE inhibitorů.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika, beta-blokátory

Enalapril-maleinát může být bez obtíží užíván současně s kyselinou acetylsalicylovou (v dávkách vhodných k profylaxi kardiovaskulárních onemocnění), trombolytiky a beta-blokátory.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Enalapril-maleinát nesmí být užíván v prvním trimestru těhotenství. Je-li těhotenství plánováno nebo prokázáno, převod na alternativní léčbu má být zahájen co nejdříve. Kontrolované studie s ACE inhibitory nebyly u lidí provedeny, ale zdá se, že u omezeného počtu případů exponovaných v prvním trimestru se neprojevíly malformace shodné s fetocitou, jak je popsáno níže.

Enalapril je kontraindikován v druhém a třetím trimestru těhotenství.

Je známo, že dlouhodobá expozice enalapril-maleinátem v druhém a třetím trimestru těhotenství indukuje u lidí fetotoxicitu (snížení funkcí ledvin, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz. také bod 5.3).

Jestliže došlo k expozici enalaprilem od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola lebky a funkcí ledvin.

Kojenci, jejichž matky užívaly Berlipril, mají být pečlivě pozorováni kvůli hypotenzi, oligurii a hyperkalemii. Enalapril-maleinát, který prochází placentou, byl s jistým klinickým přínosem odstraněn z oběhu novorozence peritoneální dialýzou, teoreticky může být odstraněn i výměnou transfúzí.

Kojení

Enalapril-maleinát a enalaprilát jsou vylučovány do mateřského mléka, ale jejich vliv na kojenče nebyl stanoven.

Proto se užívání enalapril-maleinátu v období kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu občasný výskyt závratí nebo únavy.

4.8 Nežádoucí účinky

K hodnocení nežádoucích účinků jsou používány následující četnosti výskytu:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 < 1/10
Méně časté	≥ 1/1000 < 1/100
Vzácné	≥ 1/10000 < 1/1000
Velmi vzácné	< 1/10000, není známo (nelze odhadnout z dostupných dat)

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: anémie (včetně aplastické a hemolytické)

Vzácné: neutropenie, pokles hemoglobinu, pokles hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, útlum kostní dřeně, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: hypoglykemie (viz. bod 4.4)

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, deprese

Méně časté: zmatenost, ospalost, nespavost, nervozita, parestezie, závrať

Vzácné: poruchy snění, poruchy spánku

Oční poruchy:

Velmi časté: rozmazané vidění

Srdeční a cévní poruchy:

Velmi časté: závrať

Časté: hypotenze (včetně ortostatické hypotenze), synkopa, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda zřejmě sekundárně při nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz. bod 4.4), bolest na hrudi, poruchy rytmu, angina pectoris, tachykardie

Méně časté: ortostatická hypotenze, palpitate

Vzácné: Raynaudův fenomén

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi časté: kašel

Časté: dyspnoe

Méně časté: výtok z nosu, bolest v krku a chrapt, bronchospasmus/astma

Vzácné: plicní infiltráty, rýma, alergická alveolitida/eosinofilní pneumonie

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nevolnost

Časté: průjem, bolest břicha, poruchy chuti

Méně časté: ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podráždění žaludku, sucho v ústech, peptický vřed

Vzácné: stomatitida/aftózní ulcerace, glositida

Velmi vzácné: intestinální angioedém

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: selhání jater, hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická, hepatitida včetně nekrózy, cholestáza (včetně žloutenky)

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: vyrážka, přecitlivělost/angioneurotický edém: Zaznamenan byl angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz. bod 4.4).

Méně časté: diaforeza, svědění, kopřivka, alopecie

Vzácné: erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, pemfigus, erythoderma

Zaznamenan byl symptomový komplex, který může zahrnovat některé nebo všechny dále uvedené příznaky: horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myositida, artralgie/artritida, pozitivní titr ANA, zvýšení ESR, eosinofilie a leukocytóza. Vyskytnout se může také vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné dermatologické projevy.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: dysfunkce ledvin, selhání ledvin, proteinurie

Vzácné: oligurie

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů:

Méně časté: impotence

Vzácné: gynekomastie

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: astenie

Časté: únava

Méně časté: svalové křeče, zčervenání, tinitus, neklid, horečka

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

Časté: hyperkalemie, zvýšení kreatininu v séru

Méně časté: zvýšení močoviny v krvi, hyponatremie

Vzácné: zvýšení jaterních enzymů, zvýšení bilirubinu v séru

4.9 Předávkování

Informace týkající se předávkování u lidí jsou omezené. Nejvýraznějšími rysy předávkování, které byly dosud nahlášeny, je značná hypotenze začínající asi 6 hodin po požití tablet, současná blokáda systému renin-angiotenzin a strnutí. Příznaky spojené s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat oběhový šok, poruchy elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závrať, úzkost a kašel.

Po požití 300 mg, resp. 440 mg enalapril-maleinátu byly zaznamenány hladiny enalaprilátu v séru 100krát, resp. 200krát vyšší než hladiny obvykle pozorované po terapeutických dávkách.

Doporučená léčba předávkování je intravenózní infúzí běžného fyziologického roztoku. Vyskytne-li se hypotenze, pacient má být uložen do protišokové polohy. Je-li k dispozici, v úvahu přichází také léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo intravenózně podanými katecholaminy. Pokud k požití došlo v nedávné

době, přijměte opatření zaměřená na eliminaci enalapril-maleinátu (např. zvracení, výplach žaludku, podání adsorbentů a síranu sodného). Enalaprilát může být odstraněn z krevního oběhu hemodialýzou (viz. bod 4.4 Hemodialyzovaní pacienti). Terapie kardiostimulací je indikována k léčbě bradykardie rezistentní na léčbu. Životní funkce, elektrolyty v séru a koncentrace kreatininu mají být sledovány nepřetržitě.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, samotné

ATC kód: C09AA02

Berlipril (enalapril-maleinát) je solí enalaprilu, derivátu dvou aminokyselin L-alaninu a L-prolinu, s kyselinou maleinovou. Angiotenzin-konvertující enzym (ACE) je peptidyldipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazopresoricky účinný angiotenzin II. Po absorpci je enalapril hydrolyzován na enalaprilát, který inhibuje ACE. Inhibice ACE vyústí ve snížení angiotenzinu II v plasmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plasmě (odstraněním negativní zpětné vazby uvolňování reninu) a k poklesu sekrece aldosteronu.

ACE je shodný s kinázou II. Proto může Berlipril blokovat také rozpad bradykininu, silně vazopresorického peptidu. Role, kterou tento efekt hraje v terapeutickém působení enalapril-maleinátu, zůstává neobjasněna.

I když se předpokládá, že Berlipril snižuje krevní tlak primárně supresí systému renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril-maleinát působí antihypertenzně i u pacientů s hypertenzí provázenou nízkou hladinou reninu.

Podávání přípravku Berlipril pacientům s hypertenzí způsobuje snížení krevního tlaku v leže i ve stoje, aniž by docházelo k výraznému zvýšení srdeční frekvence.

Symptomatická posturální hypotenze je vzácná. U některých pacientů může nastavení optimálního snížení krevního tlaku vyžadovat několik týdnů léčby. Náhlé vysazení přípravku Berlipril nebylo spojeno s rychlým vzestupem krevního tlaku.

Účinná inhibice aktivity ACE se obvykle objevuje 2 až 4 hodiny po perorálním podání jednotlivé dávky enalapril-maleinátu. Nástup antihypertenzního působení byl obvykle pozorován v první hodině, maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo do 4-6ti hodin po podání. Délka trvání účinku je závislá na dávce. V doporučených dávkách však bylo prokázáno, že antihypertenzní a hemodynamické působení přetrvávalo alespoň 24 hodin.

U pacientů s esenciální hypertenzí bylo ve studiích hemodynamiky snížení krevního tlaku provázeno snížením periferní arteriální rezistence se zvýšením srdečního výdeje a malými nebo žádnými změnami srdeční frekvence. Po podání přípravku Berlipril došlo ke zvýšení průtoku krve ledvinami, glomerulární filtrace nebyla změněna. Zadržování sodíku ani vody nebylo prokázáno. U pacientů s nízkou glomerulární filtrací před léčbou však obvykle došlo k jejímu zvýšení.

U diabetických i nediabetických pacientů s onemocněním ledvin bylo po podání enalaprilu v krátkodobých klinických studiích pozorováno snížení albuminurie a snížení vylučování IgG i celkového proteinu ledvinami.

Při podávání společně s diuretiky thiazidového typu je snížení krevního tlaku přípravkem Berlipril minimálně aditivní. Berlipril může snižovat nebo zabraňovat rozvoji hypokalemie indukované thiazidy.

U pacientů se srdečním selháním léčených srdečními glykosidy a diuretiky byla léčba perorálně nebo injekčně podaným enalapril-maleinátem spojena s poklesem periferní rezistence a krevního tlaku. Srdeční výdej se zvýšil, zatímco srdeční frekvence (obvykle zvýšená u pacientů se srdečním selháním) se snížila. Došlo také ke snížení plicního kapilárního tlaku v zaklínění. Námahová tolerance a závažnost srdečního selhání (měřeno podle kritérií New York Heart Association) se zlepšily. Tyto účinky přetrvávaly i při dlouhodobé léčbě.

U pacientů s mírným nebo středně závažným srdečním selháním enalapril zpomalil progresivní dilataci srdce/zbytnění a selhání, což bylo doloženo snížením náplně levé komory na konci diastoly a systoly a zlepšením ejekční frakce.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Prevention trial) zkoumala populaci s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (LVEF < 35%). 4228 pacientů bylo randomizováno k užívání placebo (n = 2117) nebo enalaprilu (n = 2111). Ve skupině užívající

placebo mělo 818 pacientů srdeční selhání nebo zemřelo (38,6%) v porovnání s 630 pacienty ze skupiny užívající enalapril (29,8%) (snížení rizika: 29%, 95% CI: 21-36%, $p < 0,001$). 518 pacientů ve skupině užívající placebo (24,5%) a 434 pacientů ve skupině užívající enalapril (20,6%) zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro nově vzniklé nebo zhoršené srdeční selhání (snížení rizika: 20%, 95% CI: 9-30%, $p < 0,001$).

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Treatment trial) zkoumala populaci se symptomatickým městnavým srdečním selháním z důvodu systolické dysfunkce (ejekční frakce $< 35\%$). 2569 pacientů užívajících konvenční léčbu srdečního selhání bylo randomizovaně rozděleno do skupiny užívající placebo ($n = 1284$) nebo enalapril ($n = 1285$). Ve skupině s placebem bylo 510 úmrtí (39,7%) ve srovnání se 452 úmrtími ve skupině s enalapilem (35,2%) (snížení rizika: 16%, 95% CI: 5-26%, $p = 0,0036$). Ve skupině s placebem bylo 461 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s 399 úmrtími ve skupině s enalapilem (snížení rizika: 18%, 95% CI: 6-28%, $p < 0,002$), a to zejména vzhledem k poklesu úmrtí na progresivní srdeční selhání (251 ve skupině s placebem vs. 209 ve skupině s enalapilem, snížení rizika: 22%, 95% CI: 6-35%). Pro zhoršení srdečního selhání zemřelo nebo bylo hospitalizováno méně pacientů (736 pacientů ve skupině s placebem a 613 ve skupině s enalapilem) (snížení rizika: 26%, 95% CI: 18-34%, $p < 0,0001$). Celkově ve studii SOLVD enalapril-maleinát snižoval u pacientů s dysfunkcí levé komory riziko infarktu myokardu o 23% (95% CI: 11-34%, $p < 0,001$) a riziko hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris o 20% (95% CI: 9-29%, $p < 0,001$).

Zkušenosti s podáváním pediatrickým pacientům s hypertenzí starším 6 let jsou omezené. V klinické studii zahrnující 110 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku 6-16 let a tělesnou hmotností ≥ 20 kg a glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m² užívali pacienti vážící méně než 50 kg 0,625, 2,5 nebo 20 mg enalapril-maleinátu denně a pacienti vážící 50 kg a více užívali 1,25, 5 nebo 40 mg enalapril-maleinátu denně. Podávání enalapril-maleinátu jednou denně snižovalo krevní tlak v závislosti na dávce. Závislost antihypertenzního účinku enalaprilu na dávce byla shodná u všech podskupin (věk, Tannerovo stádium, pohlaví, rasa). U nejnižších studovaných dávek 0,625 mg a 1,25 mg, což odpovídá průměru 0,02 mg/kg jednou denně, se však neprokázalo konzistentní antihypertenzní působení. Maximální studovaná dávka byla 0,58 mg/kg (až 40 mg) jednou denně. Profil nežádoucích účinků není u pediatrických pacientů odlišný od profilu pozorovaného u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálně podaný enalapril se rychle absorbuje, maximální koncentrace enalapril-maleinátu v séru se objevují do 1 hodiny. Zkoumáním množství vyloučeného ledvinami bylo zjištěno, že míra absorpce enalapril-maleinátu z tablet odpovídá přibližně 60%. Absorpce perorálně podaného enalapril-maleinátu není ovlivněna přítomností potravy v zažívacím traktu.

Po absorpci je perorálně podaný enalapril-maleinát rychle a rozsáhle hydrolyzován na enalaprilát, což je účinný inhibitor ACE. Maximální koncentrace enalaprilátu se objevují v séru cca 4 hodiny po perorálním podání tablet enalaprilu. Poločas účinku při akumulaci enalaprilátu po opakovaném perorálním podání enalapril-maleinátu je 11 hodin. U jedinců s normální funkcí ledvin bylo steady-state koncentrace enalaprilátu dosaženo po 4 dnech.

Napříč spektrem koncentrací, které jsou terapeuticky relevantní, vazba enalaprilátu na plasmatické bílkoviny nepřekračuje 60%.

Kromě přeměny na enalaprilát nejsou doklady o významném metabolismu enalapril-maleinátu.

Enalaprilát se vylučuje především ledvinami. Hlavními látkami v moči jsou enalaprilát, který tvoří asi 40% dávky, a intaktní enalapril-maleinát (cca 20%).

Poškození ledvin

Pacienti s insuficiencí ledvin jsou působení enalapril-maleinátu a enalaprilátu vystaveni ve zvýšené míře.

U pacientů s mírnou až středně závažnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu 40-60 ml/min), byla po podání 5 mg jednou denně steady-state AUC enalaprilátu přibližně dvakrát vyšší než u pacientů s normálními funkcemi ledvin. Při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) byla AUC zvýšena přibližně osmkrát. Poločas účinku enalaprilátu po opakovaném podání enalapril-maleinátu je prodloužen podle stupně insuficience ledvin, steady-state je dosažen se zpožděním.

Enalaprilát může být odstraněn z krevního oběhu hemodialýzou. Dialyzační clearance je 62 ml/min.

Děti a mladiství

Farmakokinetická studie opakovaného podání byla provedena se 40ti hypertenzními pediatrickými pacienty ve věku 2 měsíce až ≤ 16 let při dávkování 0,07 až 0,14 mg/kg enalapril-maleinátu denně. U dětí nebyly ve srovnání s údaji již dříve získanými u dospělých velké rozdíly ve farmakokinetice enalaprilátu. Výsledky naznačují zvyšování AUC (normalizováno na dávku na tělesnou hmotnost) se zvyšujícím se věkem. Avšak růst AUC není pozorován, jsou-li data normalizována na plochu povrchu těla. Ve steady-state byl průměrný poločas účinku při akumulaci enalaprilátu 14 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje z konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenity neodhalila žádná zvláštní rizika pro člověka. Studie reprodukční toxicity prokázaly, že enalapril neovlivňuje u potkanů plodnost ani reprodukci a není teratogenní. Ve studii, ve které samice potkanů byly medikovány před pářením kvůli březosti, se objevila během kojení zvýšená incidence úmrtí potkaních mláďat. Bylo prokázáno, že léčivá látka prostupuje přes placentu a je vylučována do mléka. U ACE inhibitorů jako třídy byla prokázána fetotoxicita (způsobující poškození a/nebo úmrtí plodu) při podávání ve druhém nebo třetím trimestru.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, lehký zásaditý uhličitán hořečnatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethyškrobu (typ A)

Berlipril 10 navíc obsahuje: hnědý oxid železitý (E172)

Berlipril 20 navíc obsahuje: červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Berlipril 5 a Berlipril 20: Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Berlipril 10: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

OPA-ALU-PVC/ALUblistr, krabička

Balení: 30, 50 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glienicker Weg 125, 12489 Berlín, Německo

8. Registrační číslo(a)

Berlipril 5: 58/246/98-C

Berlipril 10: 58/213/03-C

Berlipril 20: 58/214/03-C

9. Datum první registrace/prodloužení registrace

Berlipril 5: 30.9.1998/25.10.2006

Berlirpil 10: 25.6.2003
Berlipril 20: 25.6.2003

10. Datum revize textu
16.4.2008