

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BERLIPRIL 5 mg, tabletid
BERLIPRIL 10 mg, tabletid
BERLIPRIL 20 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Berlipril 5 mg

Üks tablett sisaldab 5 mg enalapriilmaleaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 171 mg laktoosmonohüdraati

Berlipril 10 mg

Üks tablett sisaldab 10 mg enalapriilmaleaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 166 mg laktoosmonohüdraati

Berlipril 20 mg

Üks tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 156 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Berlipril 5 mg: peaaegu valged, kergelt kaksikkumerad längus nurkadega ühepoolse poolitusjoonega tabletid.

Berlipril 10 mg: kreemikad, kergelt kaksikkumerad längus nurkadega ühepoolse poolitusjoonega tabletid.

Berlipril 20 mg: roosakad, kergelt kaksikkumerad längus nurkadega ühepoolse poolitusjoonega tabletid.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensiooni ravi.

Sümpomaatilise südamepuudulikkuse ravi.

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse vältimine vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon väiksem või võrdne 35%).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus määratakse individuaalselt, lähtudes patsiendi seisundist (vt lõik 4.4) ja vererõhu allumisest ravile.

Toit ei mõjuta enalapriilmaleaadi imendumist.

Hüpertensioon

Sõltuvalt hüpertensiooni raskusastmest ja patsiendi seisundist (vt allpool) on algannus 5 mg kuni maksimaalselt 20 mg. Enalapriili võetakse üks kord ööpäevas. Kerge hüpertensiooni puhul on soovitatav algannus 5 mg kuni 10 mg ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniini-angiotensiini-aldoseterooni süsteemiga patsientidel (näiteks renovaskulaarne hüpertensioon, soolade ja/või vedelikupuudus, kardiaalne dekompensatsioon või raske hüpertensioon) võib algannuse manustamine kutsuda esile olulise vererõhu languse. Sellistel juhtudel on soovitatavaks algannuseks 5 mg või vähem ning ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Kui patsient on eelnevalt saanud ravi suurte diureetikumi annustega, võib selle tulemusel olla tekkinud vedelikupuudus ja ravi alustamisel enalapriilmaleaadiga võib tekkida hüpotensiooni risk. Selliste patsientide puhul soovitatakse ravi alustada 5 mg või väiksema annusega. Võimaluse korral on soovitatav diureetilise ravi ärajätmine 2...3 päeva enne Berliprili manustamist. Samuti tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

Tavaline säilitusannus on 20 mg ööpäevas. Maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas.

Südamepuudulikkus/vasaku vatsakese asümptomaatiline düsfunktsioon

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravis kasutatakse Berliprili täiendava ravimina diureetikumidele ja vajaduse korral südameglükosiididele või beetablokaatoritele. Sümptomaatilise südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooni korral on Berliprili algannus 2,5 mg. Ravi tuleb alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, et määrata kindlaks ravimi algne toime vererõhule. Kui südamepuudulikkuse ravi algul sümptomaatilist hüpotensiooni ei teki (või pärast selle tõhusat ravimist), võib Berliprili annust järk-järgult suurendada tavalise säilitusannuseni 20 mg, mida manustatakse kas korraga või kaheks annuseks jaotatuna. See oleneb patsiendi ravimitaluvusest. Annust soovitatakse tiitrida 2...4 nädala jooksul. Maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas, mida manustatakse kaheks annuseks jaotatuna.

Soovitatav Berliprili annuste tiitrimine südamepuudulikkuse/vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel

Nädal	Annus (mg ööpäevas)
1. nädal	1. kuni 3. päev: ühekordse annusena 2,5 mg ööpäevas*
	4. kuni 7. päev: 5 mg ööpäevas kaheks annuseks jaotatuna
2. nädal	10 mg ööpäevas ühekordse annusena või kaheks annuseks jaotatuna
3. ja 4. nädal	20 mg ööpäevas ühekordse annusena või kaheks annuseks jaotatuna

* neerufunktsiooni langusega või diureetikume võtvate patsientide puhul tuleb järgida ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist Berlipriliga ja ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni (vt lõiku 4.4), sest on kirjeldatud hüpotensiooni ja (harvemini) kaasuva

neerupuudulikkuse teket. Diureetikume saavatel patsientidel tuleb enne ravi alustamist Berlipriliiga võimaluse korral nende annust vähendada. Pärast Berliprili esimese annuse manustamist ilmnev hüpotensioon ei tähenda ilmtingimata, et see kordub ravimi pikaajase kasutamise ajal ega välista ravimi edasist kasutamist. Samuti tuleb ravi ajal jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni.

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Üldiselt tuleb neerupuudulikkusega patsientidel enalapriili manustamise intervalle pikendada ja/või annust vähendada.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Algannus (mg ööpäevas)
30 < CrCl < 80 ml/min	5...10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialüüsipäeval**

** vt lõik 4.4

Enalapriilaat on dialüüsivab. Dialüüsivabadel päevadel tuleb annust kohandada sõltuvalt vererõhu vastusest.

Eakad

Annuste määramisel tuleb eakate patsientide puhul lähtuda neerufunktsioonist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Berliprili kasutamise kogemused kliinilistes uuringutes hüpertensiooniga lastel on piiratud (vt lõike 4.4, 5.1 ja 5.2).

Tablette neelata oskavatele patsientidele määratakse annus individuaalselt, arvestades patsiendi seisundit ja vererõhu allumist ravile. Soovitatav algannus on 20 kg kuni < 50 kg kehakaaluga patsientidele 2,5 mg ja ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 5 mg. Berliprili manustatakse üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele. Maksimaalne ööpäevane annus on 20 kg kuni 50 kg kehakaaluga patsientidele 20 mg ja ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 40 mg (vt lõiku 4.4).

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata Berliprili kasutada vastsündinutel ja lastel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on <30 ml/min/1,73m².

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või ükskõik millise teise AKE inhibiitori suhtes.
- AKE inhibiitorite varasema manustamisega seoses tekkinud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Berliprili samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Sakubitriili/valsartaani samaaegne ravi: ravi Berlipriliiga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Berliprili manustavatel hüpertensioonihagetel võib hüpotensioon tõenäoliselt tekkida tsirkuleeriva plasma hulga vähenemise või elektrolüütide tasakaalu häire foonil, st diureetilise ravi, soolapiirangutega dieedi, dialüüsravi toimetel, aga ka kõhulahtisuse või oksendamise korral (vt lõike 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud südamepuudulikkusega haigetel (koos kaasneva neerupuudulikkusega või ilma). Sagedamini võib see esineda südamepuudulikkuse raskemate vormidega haigetel, kellele ravis kasutatakse suurtes annustes lingudiureetikume, või kellel esinevad hüponatreemia või neerufunktsiooni häired. Neil patsientidel tuleb ravi alustada arstliku järelevalve all ja neid haigeid tuleb hoolikalt jälgida, kui Berliprili ja/või samaaegselt kasutatava diureetikumi annust muudetakse. Samuti tuleb jälgida südame isheemiatõve ja ajuveresoonkonna haigustega patsiente, kellel võib tugev vererõhu langus lõppeda müokardiinfarkti või ajuinsuldiga.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige panna lamama ja vajadusel manustatakse veeni füsioloogilist lahust. Mööduv hüpotensioon ei ole vastunäidustus ravimi edasisele kasutamisele. Ravi saab tavaliselt probleemideta jätkata pärast vererõhuväärtuste normaliseerumist tsirkuleeriva plasmamahu suurendamise järgselt.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib Berliprili toimetel vererõhk veelgi langeda. Selline ravivastus on prognoositav ja ei ole tavaliselt ravi lõpetamise näidustus. Hüpotensiooni sümptomite ilmnemisel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või Berliprili manustamise lõpetamine.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele manustada AKE inhibiitoreid ettevaatlikult ja vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt olulise väljavoolutakistuse puhul.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens <80 ml/min) patsientidel tuleb enalapriilmaleaadi algannust kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja edaspidi arvestada patsiendil täheldatud ravivastust. Regulaarne kaaliumi- ja kreatiniinisalduse jälgimine kuulub nende patsientide puhul tavapärase ravipraktika juurde.

Enalapriilmaleaadi kasutamisega seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket. Seda enamasti patsientidel, kellel esineb raske südamepuudulikkus või raske neeruhaigus (sh neeruarteri stenoos). Viivitamatul diagnoosimisel ja vastava ravi rakendamisel on enalapriilmaleaadiga seoses tekkinud neerupuudulikkus üldiselt pöörduv.

Mõnel hüpertensiooniga patsiendil, kellel ei ole varem ilmset neeruhaigust esinenud, on enalapriilmaleaadi ja diureetikumi koosmanustamisel tekkinud vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine. Sellisel juhul võib vajalikuks osutuda enalapriili annuste vähendamine ja/või diureetikumi manustamise katkestamine. Selline olukord võib viidata võimalikule neeruarteri stenoosile (vt lõiku 4.4 – Renovaskulaarne hüpertensioon)

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on täheldatud hüpotensiooni riski suurenemist ja neerufunktsiooni häireid.

Neerufunktsiooni vähenemisega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniini muutused. Nende patsientide puhul tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, kasutades väikeseid annuseid, suurendades ravimi annust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Hiljuti siiratud neeruga patsientidel Berliprili kasutamise kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole ravi Berlipriliga soovitatav.

Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilisest ikterusest või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja lõpeb (mõnikord) surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. Kui AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tekib ikterus või märkimisväärne maksaensüümide aktiivsuse tõus, tuleb AKE inhibiitorite manustamine lõpetada ja haiget meditsiiniliselt jälgida.

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Normaalse neerufunktsiooni ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeeniat harva. Enalapriilmaleaati tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupresseerivat ravi, kes kasutavad allopurinooli, prokaiinamiidi või kellel esineb mitu komplitseerivat faktorit samaaegselt. Eelnev kehtib eelkõige neerufunktsiooni kahjustuse esinemise korral. Osadel sellistest patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibakteriaalsele ravile. Kui need patsiendid kasutavad enalapriilmaleaati, on soovitatav perioodiliselt jälgida leukotsüütide arvu. Samuti tuleb patsientidele öelda, et nad peavad arsti kõikidest nakkusenähtudest teavitama.

Ülitundlikkus/angioödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite, sh Berliprili kasutamisel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioödeemi. Turse võib tekkida kogu raviperioodi vältel. Angioneurootilise turse tekkimisel tuleb Berliprili manustamine otsekohe lõpetada ja tagada haige pidev järelevalve sümptomite täieliku kadumiseni. Ka nendel juhtudel, kui turse haarab ainult keelt ilma hingamisdistressita, võib patsient vajada pikemaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Väga harva on seoses kõri- või keeletursena avalduva angioödeemiga registreeritud surmajuhtusid. Keele, häälepaelte või kõripiirkonna angioödeemiga patsientidel võib tekkida hingamisteede obstruktsioon, eriti nendel juhtudel, kui patsiendile on tehtud hingamisteede operatsioon.

Kui tursest on haaratud keel, häälepaelad või kõri, mistõttu on risk hingamisteede obstruktsiooni tekkeks, tuleb otsekohe rakendada erakorralist ravi, mis võib seisneda epinefriini subkutaanses manustamises lahjenduses 1 : 1000 (0,3...0,5 ml) ja/või hingamisteede vabana hoidmises.

Mustanahalistel patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega, on kirjeldatud suuremat angioödeemide esinemissagedust kui teistsuguse nahavärviga patsientidel.

Kui haigel on varem esinenud AKE inhibiitoriraviga mitteseotud angioödeemi, siis AKE inhibiitorite manustamisel võib oht angioödeemi tekkeks olla suurenenud (vt ka lõiku 4.3).

Sakubitriili/valsartaani samaaegne kasutamine koos AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud ohu tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast Berliprili viimast annust. Ravi Berlipriliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Samaaegne AKE inhibiitori ja ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nagu siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) või vildagliptiini kasutamine võib suurendada angioödeemi ohtu (nagu hingamisteede ja keele turse, koos hingamishäirega või ilma) (vt lõik 4.5).

Patsientide puhul, kes juba kasutavad AKE inhibiitorit, peab ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nagu siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) või vildagliptiiniga olema ettevaatlik.

Angioödeemi suurenenud ohtu on täheldatud ka AKE inhibiitori samaaegsel kasutamisel alteplaasiga (trombolüütiliseks raviks).

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal kiletiivaliste mürgi suhtes

Harva on eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal kiletiivaliste mürgi suhtes. Selliste reaktsioonide vältimiseks katkestatakse ravi AKE inhibiitoritega ajutiselt enne iga desensibiliseerimist.

Anafülaktilised reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said dekstraansulfaadiga läbiviidud LDL-afereesiga (väikese tihedusega lipoproteiinide) samaaegselt AKE inhibiitoreid. Kui LDL-afereesi kasutamine on näidustatud, siis tuleb AKE inhibiitor ajutiselt vahetada mõne muu hüpertensiooni või südamepuudulikkuse raviks kasutatava ravimi vastu.

Hemodialüüsravi saavad patsiendid

Hemodialüüsravi saavatel patsientidel, kelle ravis kasutati suure voolustusvõimega dialüüsिमembraane (nt „AN 69®“) ja samal ajal ka AKE inhibiitoreid, on kirjeldatud anafülaktiliste reaktsioonide teket. Nende patsientide puhul tuleb mõelda teist tüüpi dialüüsिमembraani või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse preparaadi kasutamisele.

Diabeediga patsiendid

Suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid kasutavate või insuliinravi saavate patsientide puhul tuleb jälgida hüpodükeemia esinemist, eriti kombineeritud AKE inhibiitorravi esimestel kuudel (vt lõik 4.5).

Kõha

Mõnikord tekib AKE inhibiitorite kasutamisel kõha. Tüüpilisel juhul on kõha kuiv, püsiv ja kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitoritest tingitud kõhaga tuleb arvestada kõha diferentsiaaldiagnostikas.

Kirurgia/anesteesia

Ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal, kui kasutatakse hüpotensiooni esilekutsuvaid aineid, blokeerib enalapriilmaleaat angiotensiin II tekke pärast reniini kompensatoorset vabanemist. Kui hüpotensiooni tekkimise põhjuseks on eeltoodud mehhanism, saab seda korrigeerida vereplasma mahu suurendamisega.

Seerumi kaaliumisisaldus

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse kahjustusega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprini või kotrimoksasooli, mida tuntakse ka trimetoprini/sulfametoksasoolina, hepariini, tsüklosporiini ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid.

AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi, kotrimoksasooli, kaaliumilisandeid ja angiotensiini retseptori blokaatoreid (vt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad lõigus 4.4) kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt neerufunktsiooni kahjustus lõigus 4.4 ja lõiku 4.5).

Teised hüperkaleemia kujunemise riskifaktorid

- vanus (> 70 aasta),
- diabeet,
- hüpoaldosteronism
- kaasuvate häirete, eriti vedelikupuuduse, ägeda südamepuudulikkuse, metaboolse atsidoosi esinemine,

Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, vahel surmaga lõppevaid, südame rütmihäireid.

Liitium

Liitiumi ja enalapriili samaaegne kasutamine ei ole üldiselt soovitatav (vt lõiku 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad.

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab, et on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kasutamine lastel

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga patsientidel on kogemused ravimi ohutuse ja tõhususe osas piiratud, kuid teiste näidustuste osas puuduvad kogemused täielikult. Farmakokineetika andmed üle 2 kuu vanuste laste kohta on piiratud (vt ka lõike 4.2, 5.1 ja 5.2). Berlipriili kasutamise näidustuseks lastel on ainult hüpertensioon.

Andmete puudumise tõttu ei soovitata enalapriili kasutada vastsündinutel ja lastel, kellel neerude glomerulaarfiltratsiooni kiirus on < 30 ml/min/1,73 m² (vt lõiku 4.2).

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal.

Kui ravi AKE inhibiitoritega saab asendada, siis rasedust planeerivatel patsientidel tuleb ravi vahetada ohutumate preparaatide vastu, millel on raseduse korral tõestatud ohutusprofiil.

Raseduse tuvastamise korral tuleb ravi AKE inhibiitoritega lõpetada nii kiiresti kui võimalik ja vajaduse korral alustada ravi asenduspreparaadiga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Etnilised erinevused

Sarnaselt kõikidele AKE inhibiitoritele vähendab ka enalapriil mustanahalistel vererõhku vähem tõhusalt kui teistsuguse nahavärviga inimestel. Seda tõenäoliselt seoses madala reniinitaseme suure levimusega mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide populatsioonis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõik 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel enalapriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia.

Kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaatide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka Berliprili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina nagu amiloriid. Seetõttu ei ole Berliprili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui nende ravimite samaaegne kasutamine on näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ja sageli kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõiku 4.4).

Tsüklosporiin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Reniini-angiotensiini-aldosterooni-süsteemi kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Varasem ravi diureetikumide suurte annustega võib ravi alustamisel enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõiku 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumi ärajätmisega, suurema hulga vedeliku või soolade manustamisega või ravi alustamisega enalapriili väikese annusega.

Trombolüütikumid

Patsientidel, kes said ravi alteplaasi ja AKE inhibiitoritega (sh enalapriiliga) samaaegselt, teatati suuremast angioödeemi ohust (vt lõik 4.4).

Teised hüpertensioonivastased ravimid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib võimendada enalapriili hüpotensiivset toimet. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib vererõhku veelgi alandada.

Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pöörduvat liitiumisisalduse suurenemist seerumis ja toksiliste toimete sagenemist. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib liitiumitaset veelgi tõsta ja suurendada AKE inhibiitorite kasutamisel riski liitiumi toksiliste toimete tekkeks. Enalapriili manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub aga vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumitaset seerumis (vt lõiku 4.4).

Tritsüklilised antidepressandid / antipsühhootikumid / anesteetikumid / narkootilised ained

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumidega võib vererõhku langetav toime tugevneda (vt lõiku 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d ehk NSAID-id)

MSPVA-de pidev kasutamine võib vähendada AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet. Nii MSPVA-del (sealhulgas COX-2 inhibiitorid) kui ka AKE inhibiitoritel on seerumi kaaliumisisaldust suurendav toime ja nad võivad põhjustada neerufunktsiooni häire süvenemist. Need toimed on tavaliselt mööduvad. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel (eriti eakatel või vedelikupuudusega patsientidel, ka nendel patsientidel, kes saavad diureetikumravi). Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist samal ajal ravi alustamisega ja pärast seda perioodiliselt.

Kullapreparaadid

Harva on täheldatud samal ajal süstitavaid kullapreparaate (naatrium aurotiomalaat) ja AKE inhibiitoreid, sealhulgas enalapriili saavatel patsientidel nitroidreaktsioone (sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet.

Diabeedivastased ravimid

Epidemioloogiliste uuringute põhjal võib AKE inhibiitorite ja diabeedivastaste ravimite (insuliin, suukaudsed antidiabeetilised ravimid) samaaegne manustamine põhjustada veresuhkrut vähendava toime tugevnemist ja suurendada hüpoglükeemia tekkeohtu. Tõenäosus sellise koostoime tekkeks oli suurem kombineeritud ravi kasutamise esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

Atsetüülsalitsüülhappe ja beetablokaatorid

Enalapriili kasutamine koos atsetüülsalitsüülhappe (kardioloogilistes annustes) ja beetablokaatoritega on ohutu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitoreid ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril kasutada (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised uuringud teratogeensuse riski kohta kokkupuutel AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril on vastukäivad, kuid siiski ei saa väikest riski suurenemist välistada.

Kui pidev ravi AKE inhibiitoritega pole hädavajalik, siis rasedust kavandavatel patsientidel tuleb ravi vahetada ohutumate preparaatide vastu, millel on raseduse korral tõestatud ohutusprofiil. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

AKE inhibiitorite ekspositsioon raseduse teisel ja kolmandal trimestril kutsub inimesel esile fetotoksilisuse (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalse toksilisuse (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Emal on esinenud oligohüdramnioni, eeldatavasti loote neerufunktsiooni nõrgenemise tõttu, ning see võib põhjustada jäsemete kontraktuure, näo-kolju väärarendeid ja kopsude hüpoplastilist arengut.

Kui on olnud kokkupuude AKE inhibiitoritega raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Vastsündinuid, kelle ema on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni tekkimise osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad väga väikest kontsentratsiooni rinnapiimas (vt lõik 5.2).

Kuigi need kontsentratsioonid on kliiniliselt ebaolulised, ei ole Berliprili kasutamine soovitatav enneaegsete vastsündinute imetamisel ja esimeste nädalate jooksul pärast sünnitust, sest esineb hüpoteetiline kardiovaskulaarsete ja neerude kõrvaltoimete risk, samuti seetõttu, et puudub piisav kliiniline kogemus.

Vanemate imikute puhul võib kaaluda Berliprili kasutamist imetaval emal, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Fertiilsus

Uuringuid inimese fertiilsusele pole Berliprili'ga läbiviidud.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud viitavad, et enalapriilil puudub toime rottide fertiilsusele ja reproduktiivsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja liikuvate masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peeringlus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on võetud aluseks järgmised kokkuleppelised sagedused.

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv: $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$

Väga harv: ($< 1/10\ 000$)

Teadmata: (sagedust ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia (sealhulgas aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia).

Harv: neutropeenia, hemoglobiini ja hematokriti vähenemine, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunsed haigused.

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüpoglükeemia (vt lõiku 4.4).

Närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired

Väga sage: pearinglus.

Sage: peavalu, depressioon.

Aeg-ajalt: segasus, unisus, unetus, närvilisus, paresteesia, peapööritus.

Harv: ebanormaalsed unenäod, unehäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Silma kahjustused

Väga sage: hägune nägemine.

Südame ja vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon (sealhulgas ortostaatiline hüpotensioon), valu rindkeres, südame rütmihäired, stenokardia, tahhükardia.

Aeg-ajalt: ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, palpitatsioonid, müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne atakk¹ (võimalik, et tingituna liigest vererõhu langusest suure riskiga patsientidel; vt lõik 4.4).

Harv: Raynaud' fenomen.

*¹ Kliinilistes uuringutes oli esinemissagedus platseebo ja aktiivse kontrolli rühmade vahel võrreldav.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: köha.

Sage: düspnoe.

Aeg-ajalt: ninavoolus, kurgu valulikkus või karedus, bronhospasm/astma.

Harv: kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia.

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus.

Sage: kõhulahtisus, kõhuvalu.

Aeg-ajalt: iileus, pankreatiit, oksendamine, seedehäire, kõhukinnisus, isutus, maoärritus, suukuivus, peptiline haavand.

Harv: stomatiit/aftoossed haavandid, glossiit.

Väga harv: soolte angioödeem.

Maksa- ja sapiteede häired

Harv: maksapuudulikkus, hepatotsellulaarne või kolestaatiline hepatiit, hepatiit sh nekroos, kolestaas (sh ikterus).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, ülitundlikkus/angioödeem: on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemist (vt lõiku 4.4).

Aeg-ajalt: liigne higistamine, kihelus, nõgeslööve, alopeetsia.

Harv: multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermise nekrolüüs, pemfigus, erütroderma.

Teadmata: On teatatud haigusnähtude kompleksist, mille hulka võivad kuuluda mõned või kõik järgnevalt loetletud nähud: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/lihaste põletik, liigesevalu/liigeste põletik, positiivsed antinukleaarsed antikehad, settereaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda ka nahalöövet, valgustundlikkust või teisi nahareaktsioone.

Lihaste, luustiku ja sidekoe häired

Aeg-ajalt: lihaskrambid

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neerufunktsiooni häired, neerupuudulikkus, proteiinuuria.

Harv: oliguuria.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus.

Harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: asteenia.

Sage: väsimus.

Aeg-ajalt: halb enesetunne, palavik.

Uuringud

Sage: hüperkaleemia, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt: uureasisalduse suurenemine seerumis, hüponatreemia.

Harv: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, seerumi bilirubiinisalduse suurenemine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Olulisemad kirjeldatud üleannustamise nähud on umbes 6 tundi pärast ravimi manustamist ilmnev hüpotensioon koos reniini-angiotensiini süsteemi blokeerimisega ja stuupor. AKE inhibiitorite üleannusest tingitud nähtudena võivad muuhulgas tekkida vereringešokk, elektrolüütide tasakaalu häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriilmaleaadi manustamist tõuseb enalapriilaaditase seerumis vastavalt 100- ja 200-kordseks võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisega.

Üleannustamise raviks tuleb manustada veeni füsioloogilist lahust. Hüpotensiooni tekkimisel asetatakse patsient šokiasendisse. Võimaluse korral võib kaaluda angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide intravenoosset manustamist. Kui ravimit võeti hiljuti, võetakse kasutusele enalapriilmaleaadi elimineerimiseks sobivad meetmed (näiteks oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriilaat on üldvereringest hemodialüüsi teel eemaldatav (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul

tuleb asetada südamestimulaator. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid ja seerumi elektrolüütide- ning kreatiniinisaldust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid,
ATC-kood: C09AA02

Berlipril (enalapriilmaleaat), enalapriili maleaatsool, on kahe aminohappe – *L*-alaniini ja *L*-proliini derivaat. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni angiotensiin II-ks. Pärast imendumist hüdrolyüsitakse enalapriilmaleaat enalapriiladiks, mis on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. AKE inhibeerimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus seerumis, mis viib plasma reniini aktiivsuse suurenemise (reniini vabanemise negatiivse tagasiside blokeerimise tõttu) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemiseni.

AKE on identne kininaas II-ga. Seega võib Berlipril blokeerida ka bradükiniini, tugevatoimelise vasodilataatorpeptiidi degradatsiooni. Kuid selle ülesanne enalapriili terapeutilise toime juures vajab selgitamist.

Toimemehhanism

Samal ajal, kui Berliprili vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (millel on põhiroll vererõhu regulatsioonis) pärssimises, avaldab enalapriil hüpertensioonivastast toimet isegi seerumi vähese reniinisaldusega patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Berliprili manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk (nii lamavas kui ka seisvas asendis) pulsilöökide olulise sagemiseta.

Sümptomaatilist ortostaatilist hüpotsiooni esineb harva. Mõnedel patsientidel võtab optimaalsete vererõhuväärtuste saavutamine aega mitu nädalat. Pärast Berliprili manustamise järsku katkestamist ei ole täheldatud vererõhu kiiret tõusu.

AKE tõhus inhibeerimine saabub tavaliselt 2...4 tundi pärast enalapriili annuse suukaudset manustamist. Vererõhku langetav toime ilmneb tavaliselt 1 tunni möödudes, maksimaalne toime avaldub 4...6 tundi pärast manustamist. Toime kestus sõltub annusest. Soovitavate annuste kasutamisel kestab hüpertensioonivastane ja hemodünaamiline toime vähemalt 24 tundi.

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud hemodünaamika uuringutes kaasnes vererõhu langusega veresoonte perifeerse vastupanu vähenemine koos südame väljutusmahu suurenemisega; pulsisagedus ei muutunud või muutus minimaalselt. Berliprili manustamise järgselt tekkis neerude perfusiooni suurenemine; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Ei tekkinud naatriumi ega vee retentsiooni. Patsientidel, kellel oli enne ravi väike glomerulaarfiltratsiooni kiirus, see tavaliselt suurenes.

Lühiajalistes kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi neeruhaigusega diabeetikutel ja mittediabeetikutel, täheldati pärast enalapriilmaleaadi manustamist albuminuuria ja IgG ning üldvalgu uriiniga eritumise vähenemist.

Tiasiiddiureetikumide manustamine koos Berlipriliga võimendab viimase vererõhku langetavat toimet. Berlipril võib vähendada või ära hoida tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia.

Südamepuudulikkusega patsientidel, keda ravitakse südameglükosiidide ja diureetikumidega, on enalapriilmaleaadi suukaudsel või parenteraalsel manustamisel tekkinud perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Südame väljutusmaht suurenes, samal ajal kui pulsisagedus (mis on südamepuudulikkusega patsientidel tavaliselt kiirem) vähenes. Vähenes ka kopsukapillaaride kinnikiilumisrõhk. Paranes koormustaluvus ja südamepuudulikkuse raskusaste (määratud New Yorgi Südameassotsiatsiooni NYHA klassifikatsiooni põhjal). Need toimed jäid püsima ka pikaajalise ravi vältel.

Kerge kuni keskmise raskusastmega südamepuudulikkuse korral pidurdas enalapriil südame laienemist/suurenemist ja südamepuudulikkuse teket, mis väljendus vasaku vatsakese diastoolse ja süstoolse lõppmahu vähenemises ning paranenud väljutusfraktsioonis.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (SOLVD preventsiooniuuring) hinnati enalapriilmaleaadi toimet vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga (LVEF < 35%) patsientide populatsioonis. Kokku 4228 patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n = 2117) või enalapriilmaleaadigruppi (n = 2111). Platseebogrupis täheldati südamepuudulikkust või surmajuhtumeid 818 patsiendil (38,6%) võrreldes 630 patsiendiga enalapriilmaleaadigrupis (29,8%) (riski vähenemine: 29%; 95%-lised usalduspiirid: 21...36%; p < 0,001). 518 patsienti platseebogrupist (24,5%) ja 434 enalapriilmaleaadigrupist (20,6%) surid või hospitaliseeriti seoses esmakordse südamepuudulikkuse tekkega või senise seisundi halvenemisega (riski vähenemine 20%; 95%-lised usalduspiirid: 9...30%; p < 0,001).

Mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (SOLVD raviuuring) uuriti vasaku vatsakese süstoolsest düsfunktsioonist (väljutusfraktsioon < 35%) tingitud sümptomaatilise südame paispuudulikkusega patsientide populatsiooni. Kokku 2569 tavapärasest südamepuudulikkusevastast ravi saavat patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n = 1284) või enalapriiligruppi (n = 1285). Platseebogrupis täheldati 510 surmajuhtu (39,7%) võrreldes 452 surmajuhuga enalapriilmaleaadigrupis (35,2%) (riski vähenemine: 16%; 95%-lised usalduspiirid: 5...26%; p = 0,0036). Platseebogrupis täheldati 461 kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud surmajuhtu võrreldes 399 surmajuhuga enalapriilmaleaadigrupis (riski vähenemine: 18%, 95%-lised usalduspiirid: 6...28%, p < 0,002) peamiselt seoses progressiivsest südamepuudulikkusest tingitud surmajuhtude arvu vähenemisega (251 platseebogrupis vs. 209 enalapriilmaleaadigrupis; riski vähenemine: 22%, 95%-lised usalduspiirid: 6...35%). Südamepuudulikkuse süvenemise tõttu suri või hospitaliseeriti vähem patsiente (736 platseebogrupis ja 613 enalapriiligrupis; riski vähenemine: 26%; 95%-lised usalduspiirid: 18...34%; p < 0,0001). Kogu SOLVD uuringu vältel vähendas enalapriil vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel müokardiinfarkti riski 23% (95%-lised usalduspiirid: 11...34%; p < 0,001) ja ebastabiilsest stenokardiast tingitud hospitaliseerimise riski 20% (95%-lised usalduspiirid: 9...29%; p < 0,001).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET ehk *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* ja VA NEPHRON-D ehk *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Lapsed

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga lastel on ravimi kasutamise kogemused piiratud. Kliinilises uuringus, milles osales 110 hüpertensiooniga 6...16-aastast patsienti, kelle kehakaal oli ≥ 20 kg ja glomerulaarfiltratsioon >30 ml/min/1,73 m², said patsiendid kehakaaluga <50 kg 0,625 mg, 2,5 mg või 20 mg enalapriilmaleaati ööpäevas, ja patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg 1,25 mg, 5 mg või 40 mg enalapriilmaleaati ööpäevas. Üks kord ööpäevas manustatud enalapriilmaleaat alandas vererõhu madalaimat näitajat annusest sõltuvalt. Enalapriili annusest sõltuv antihüpertensiivne efektiivsus oli ühtlane kõikides alagruppides (vanus, Tanneri skaala, sugu, rass). Kõige väiksemad uuritud annused 0,625 mg ja 1,25 mg (vastasid keskmiselt annusele 0,02 mg/kg üks kord ööpäevas) ei taganud aga püsivat antihüpertensiivset efektiivsust. Uuringus kasutatud maksimaalne annus oli 0,58 mg/kg (kuni 40 mg) üks kord ööpäevas.

Lastel täheldatud kõrvaltoimed ei erinenud täiskasvanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud enalapriil imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1 tunni jooksul. Uriinist leitud enalapriili koguse põhjal imendub suu kaudu manustatud enalapriilmaleaadist ligikaudu 60%. Suu kaudu manustatud Berlipriili imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis.

Suu kaudu manustatud enalapriil hüdrolüüsitakse pärast imendumist kiiresti ja ulatuslikult enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 4 tundi pärast enalapriili tableti manustamist. Enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg pärast enalapriilmaleaadi annuste korduvat manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel saavutati enalapriilaadi püsikontsentratsioon pärast 4 päeva kestnud ravi.

Jaotumine

Terapeutiliselt olulises kontsentratsioonivahemikus seondub enalapriilaat inimese plasmavalkudega kuni 60% ulatuses.

Biotransformatsioon

Pärast enalapriilaadiks muundumist ei ole enalapriilmaleaadi puhul leitud teisi olulisi metabolismiteid.

Eritumine

Enalapriil eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriil (40%) ja muutumatul kujul enalapriilmaleaat (ligikaudu 20%).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili- ja enalapriilaadisisaldus seerumis. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 40..60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriilmaleaadi manustamist üks kord ööpäevas enalapriilaadi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) tasakaalukontsentratsiooni staadiumis ligikaudu kaks korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min), suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Pärast enalapriilmaleaadi korduvannuste manustamist saavutatud enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg ja aeg tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni on sellise raskusastme neerupuudulikkuse puhul pikenenud (vt lõiku 4.2).

Enalapriilaati saab üldvereringest eemaldada hemodialüüsi abil. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

Lapsed

Korduvannuste farmakokineetika uuring viidi läbi 40 hüpertensioonihaiigel poisil ja tüdrukul vanuses 2 kuud kuni ≤ 16 aastat, kellele manustati suu kaudu 0,07..0,14 mg/kg enalapriilmaleaati ööpäevas. Laste puhul ei erinenud enalapriilaadi farmakokineetika täiskasvanute omast (võrrelduna olemasolevate andmetega). Andmed viitavad AUC tõusule (kehakaalu järgi kohandatud annus) vanuse suurenedes. Kui aga annust kohandati kehapiinna järgi, siis AUC suurenemist ei ilmnenud. Püsikontsentratsiooni staadiumis oli enalapriilaadi kuhjumise keskmine efektiivne poolväärtusaeg 14 tundi.

Imetamine

Pärast 20 mg suukaudse annuse manustamist viiele sünnitanud naisele oli 4..6 tundi pärast annuse manustamist keskmine maksimaalne enalapriilisisaldus rinnapiimas 1,7 $\mu\text{g/l}$ (0,54...5,9 $\mu\text{g/l}$).

Keskmine maksimaalne enalapriilisisaldus oli 1,7 $\mu\text{g/l}$ (1,2...2,3 $\mu\text{g/l}$); maksimumid saavutati erinevatel ajahetkedel 24 tunni jooksul. Kasutades andmeid maksimaalse rinnapiimas sisalduva enalapriilaadi kohta, on ainult rinnapiima saava imiku maksimaalne tarbimine umbes 0,16% ema kehakaalule kohandatud annusest.

Naisel, kes on saanud 10 mg suukaudset enalapriili 11 kuu jooksul, oli 4 tundi pärast annuse manustamist maksimaalne enalapriilisisaldus rinnapiimas 2 $\mu\text{g/l}$ ja maksimaalne enalapriilaadisisaldus umbes 9 tundi pärast annuse manustamist 0,75 $\mu\text{g/l}$. Totaalne enalapriili- ja enalapriilaadisisaldus rinnapiimas 24 tunni jooksul oli vastavalt 1,44 $\mu\text{g/l}$ ja 0,63 $\mu\text{g/l}$.

Enalapriilaadisisaldus ei olnud mõõdetav ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$) 4 tundi pärast ühekordset 5 mg enalapriili manustamist ühel emal ja pärast 10 mg manustamist kahel emal; enalapriilisisaldust ei määratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärased farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktiivtoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud spetsiaalseid kahjulikke toimeid inimesele. Reproduktioonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud enalapriilmaleaadi kahjulikku toimet rottide viljakusele ja reproduktiivsusele,

samuti ei ole täheldatud teratogeenset toimet. Uuringus, kus emastele rottidele manustati ravimit enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, suurenes laktatsiooniperioodis järglaste suremus. Ravim läbib platsentaarbarjääri ja imendub rinnapiima. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul on kirjeldatud toksilisi toimeid lootele (põhjustab loote kahjustumist ja/või surma), kui ravimit manustada raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Kerge magneesiumkarbonaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

10mg: pruun raudoksiid (E172)

20mg: punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakendis 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud Al/Al blisterpakendisse.

Berlipril 5 mg:

Pakendis on 20, 30, 50 või 100 tabletti.

Berlipril 10 mg ja Berlipril 20 mg:

Pakendis on 30, 50 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BERLIN CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berliin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

BERLIPRIL 5 mg: 183197
BERLIPRIL 10 mg: 401102
BERLIPRIL 20 mg: 401202

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE
KUUPÄEV**

BERLIPRIL 5 mg: 12.12.1997/30.11.2012
BERLIPRIL 10 mg: 06.12.2002/30.11.2012
BERLIPRIL 20 mg: 06.12.2002/30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2021