

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Berlipril 10, 10 mg, tableta

Berlipril 20, 20 mg, tableta

*enalapril*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Berlipril 10

Svaka tableta sadrži 10 mg enalapril maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka tableta sadrži 166 mg laktoze monohidrata.

#### Berlipril 20

Svaka tableta sadrži 20 mg enalapril maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka tableta sadrži 156 mg laktoze monohidrata

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidi odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

#### Berlipril 10

Blijedo smeđe, blago zaobljene tablete sa kosim krajevima i diobenom crtom na jednoj strani.

#### Berlipril 20

Blijedo crvenkaste, lagano ispupčene tablete sa ukošenim ivicama i razdjelnom linijom sa jedne strane.

Tablete se mogu prepoloviti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje hipertenzije
- Liječenje simptomatske srčane insuficijencije
- Prevencija simptomatske srčane insuficijencije kod pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom lijeve ventrikule (ejekciona frakcija lijeve ventrikule [LVEF]  $\leq$  35 %)

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### **Doziranje**

Doze treba individualno prilagođavati u skladu sa profilom pacijenta (vidi odjeljak 4.4) i kretanjem krvnog pritiska.

Hrana ne utiče na apsorpciju enalapril maleata.

##### Hipertenzija

Početna doza je 5 do maksimalno 20 mg, u zavisnosti od stepena hipertenzije i stanja pacijenta (vidi tekst koji slijedi). Berlipril se primjenjuje jednom dnevno. Kod blage hipertenzije preporučena početna doza iznosi 5 do 10 mg. Kod pacijenata sa jače aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (npr. renovaskularna hipertenzija, manjak soli odnosno pad volumena, srčana dekompenzacija ili teška hipertenzija) može doći do izraženog pada krvnog pritiska nakon početne doze. Kod takvih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili manje, a uvođenje terapije treba se odvijati pod medicinskim nadzorom.

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do pada volumena te do rizika od hipotenzije kod uvođenja terapije enalaprilom. Kod takvih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili manje. Ako je moguće, terapiju diureticima treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka terapije Berlipril tabletama. Treba pratiti bubrežnu funkciju i nivo kalijuma u serumu.

Uobičajena doza održavanja je 20 mg dnevno. Maksimalna doza održavanja je 40 mg dnevno.

### Srčana insuficijencija/asimptomatska disfunkcija lijeve ventrikule

Za liječenje simptomatske srčane insuficijencije Berlipril se dodaje diureticima, a ondje gdje je primjereno digitalisu ili beta-blokatorima. Početna doza Berlipril tableta kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom lijeve ventrikule iznosi 2.5 mg, i treba je davati pod strogim medicinskim nadzorom kako bi se utvrdilo početno dejstvo na krvni pritisak. Ako nema simptomatske hipotenzije ili ako je ona izliječena nakon uvođenja terapije sa Berlipril tabletama kod srčane insuficijencije, dozu treba postepeno povećavati do uobičajene doze održavanja od 20 mg, koja se daje u jednoj dozi ili dvije doze, u zavisnosti od toga koju varijantu pacijent bolje toleriše. Preporuka je da se ova titracija doze vrši u periodu od 2 do 4 sedmice. Maksimalna dnevna doza je 40 mg i daje se u dvije odvojene doze.

*Preporučena doza titracije Berlipriltableta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom / asimptomatskom disfunkcijom lijeve ventrikule:*

Sedmica	Doza mg dnevno
Sedmica 1	Dani 1 - 3: 2.5 mg dnevno* u jednoj dozi
	Dani 4 - 7: 5 mg dnevno u dvije odvojene doze
Sedmica 2	10 mg dnevno u jednoj dozi ili dvije odvojene doze
Sedmice 3 i 4	20 mg dnevno u jednoj dozi ili dvije odvojene doze

\* Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili pacijenata koji uzimaju diuretike potrebno je pridržavati se posebnih mjera opreza (vidi odjeljak 4.4).

Krvni pritisak i bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti prije i nakon početka liječenja Berlipril tabletama (vidi odjeljak 4.4), s obzirom da su zabilježeni slučajevi hipotenzije i (rjeđe) posljedične bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata koji su tretirani diureticima, dozu po mogućnosti treba smanjiti prije početka terapije Berlipril tabletama. Pojava hipotenzije nakon početne doze Berlipril tableta ne znači da će se hipotenzija javljati i tokom dugotrnog liječenja Berlipril tabletama i ne treba biti razlog prestanka daljnjeg uzimanja ovog lijeka. Takođe treba pratiti bubrežnu funkciju i nivo kalijuma u serumu.

### *Doziranje kod bubrežne insuficijencije*

Generalno intervale između primjene enalapрила treba produžiti i/ili treba smanjiti dozu.

Klirens kreatinina CrCl ml/min	Početna doza mg dnevno
30 < CrCl < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2.5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2.5 mg u dane dijalize *

\*odjeljak 4.4

Enalaprilat se može ukloniti dijalizom. Doziranje u dane koji nisu predviđeni za dijalizu treba prilagoditi u zavisnosti od kretanja krvnog pritiska.

StarijiKod starijih pacijenata dozu treba prilagoditi u zavisnosti od bubrežne funkcije (vidi odjeljak 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Ograničeno je kliničko iskustvo o upotrebi Berlipril tableta kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom (vidi odjeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

Za pacijente koji mogu gutati tablete, dozu treba prilagoditi individualnim potrebama odnosno profilu pacijenta i kretanju njegovog krvnog pritiska. Preporučena početna doza je 2,5 mg kod pacijenata između 20 i 50 kg tjelesne težine, te 5 mg kod pacijenata čija je težina ≥ 50 kg. Berlipril se daje jednom dnevno. Dozu treba prilagoditi u zavisnosti od potreba pacijenta do maksimalno 20 mg dnevno za pacijente od 20 do 50 kg tjelesne težine, te 40 mg za pacijente čija je tjelesna težina ≥ 50 kg (vidi odjeljak 4.4).

Berlipril se ne preporučuje novorođenčadi i pedijatrijskim pacijentima čija je brzina glomerularne filtracije < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, s obzirom da o tome ne postoje klinički podaci.

## Način primjene

Oralno

### 4.3. Kontraindikacije

- Hipersenzitivnost na aktivnu supstancu ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1, ili bilo koji drugi ACE inhibitor
- Angioedem u isoriji bolesti koji je povezan sa prethodnom terapijom ACE-inhibitorima

Nasljedni ili idiopatski angioedem

- Istovremena upotreba Berliprila sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenom funkcijom bubrega (GFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vidi odjeljke 4.5 i 5.1).
- Drugi ili treći trimestar trudnoće (vidi odjeljke 4.4 i 4.6)
  - Istovremena primjena sa terapijom sa sakubitrilom / valsartanom: Berlipril se ne smije
  - započeti prije 36 sati nakon zadnje doze sacubitrila / valsartana (vidjeti također dijelove 4.4 i – 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

#### *Simptomatska hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja kod hipertenzivnih pacijenata bez komplikacija.

Kod pacijenata sa hipertenzijom, koji primaju Berlipril, veća je vjerovatnoća pojave simptomatske hipotenzije ako je pacijent hipovolemičan, npr. usljed terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja (vidi odjeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez povezane bubrežne insuficijencije, zabilježena je simptomatska hipotenzija. Najveća vjerovatnoća da se ovo desi je kod onih pacijenata koji imaju teži stepen srčane insuficijencije, što se ogleda u korištenju većih doza diuretika Henlove petlje, hiponatremiji ili oštećenju bubrežne funkcije. Kod ovih pacijenata, terapiju treba otpočeti pod medicinskim nadzorom a pacijente treba pomno pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze Berlipril tableta odnosno diuretika. Sličnu pažnju treba posvetiti i pacijentima sa ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem kod kojih preveliki pad krvnog pritiska može izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult.

Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u horizontalni položaj te, ako je potrebno, dati mu intravenozno infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za naredne doze, koje se mogu davati, obično bez problema, kada se podigne krvni pritisak nakon ekspanzije volumena.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, za vrijeme terapije Berlipril tabletama može doći do snižavanja sistemskog krvnog pritiska. Ovo dejstvo je očekivano, i obično ne predstavlja razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjenje doze odnosno prekid terapije diuretikom i/ili Berlipril tabletama.

#### *Stenoza aorte ili mitralnog zaliska /hipertrofična kardiomiopatija*

Kao što je slučaj kod svih vazodilatora, ACE inhibitore treba propisati sa oprezom pacijentima sa suženjem u izlaznom dijelu lijeve komore a izbjegavati ih u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 ml/min) početnu dozu enalapril maleata treba prilagoditi u skladu sa vrijednostima klirens kreatinina kod pacijenta (vidi odjeljak 4.2) a zatim i u skladu sa reakcijom pacijenta na terapiju. Rutinsko praćenje vrijednosti kalijuma i kreatinina predstavlja dio normalne medicinske prakse za ove pacijente.

U vezi sa enalapril maleatom zabilježena je bubrežna insuficijencija i to uglavnom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili oboljenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije. Ako se brzo prepozna i liječi na odgovarajući način, bubrežna insuficijencija povezana sa terapijom enalapril maleatom obično je reverzibilne prirode.

*Kod nekih pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom, bez očitih prethodnih oboljenja bubrega, došlo je do povećanja vrijednosti ureje i kreatinina u krvi kada je enalapril maleat bio davan istovremeno sa nekim diuretikom. U tom slučaju se može pokazati neophodnim smanjenje doze enalapril maleata odnosno prekid terapije diuretikom jer bi u suprotnom ova situacija mogla povećati mogućnost nastanka stenozе bubrežne arterije (vidi odjeljak 4.4: Renovaskularna hipertenzija).*

### *Renovaskularna hipertenzija*

Postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i uz samo blage promjene nivoa kreatinina u serumu. Kod ovih pacijenata terapiju treba uvoditi uz pomni medicinski nadzor i uz manje doze, pažljivo titriranje, te praćenje bubrežne funkcije.

### *Transplantacija bubrega*

Ne postoje iskustva u pogledu primjene lijeka Berlipril kod pacijenata sa nedavno presađenim bubregom. Zbog toga se liječenje lijekom Berlipril ne preporučuje.

### *Insuficijencija jetre*

ACE inhibitori veoma se rijetko dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i koji se razvija do fulminantne hepaticke nekroze, a (ponekad) i do smrti. Uzrok ovog sindroma nije do kraja razjašnjen. Ako se tokom primjene ACE inhibitora pojavi žutica ili povećana aktivnost enzima jetre, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, a bolesnika pažljivo pratiti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

### *Neutropenija/agranulocitoza*

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore zabilježene su i neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija te anemija. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Enalapril maleat treba veoma obazrivo koristiti kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, te kod onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih komplikujućih faktora, naročito ako od ranije postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i ozbiljna infekcija koja se u nekoliko slučajeva nije mogla suzbiti intenzivnom terapijom antibioticima. Tokom primjene enalapril maleata kod ovih pacijenata treba povremeno kontrolisati broj leukocita i uputiti ih da prijave svaki znak infekcije.

### *Hipersenzitivnost/angioedem*

Angioedem lica, ekstremiteta, jezika, glotisa i/ili larinksa zabilježen je kod pacijenata liječenih inhibitorima angiotenzinske konvertaze, uključujući i Berlipril. On se može pojaviti bilo kada u toku terapije. U takvim slučajevima treba odmah prekinuti terapiju Berlipril tabletama te uvesti odgovarajući nadzor kako bi se prije otpuštanja pacijenta obezbijedilo kompletno povlačenje simptoma. Čak i u slučajevima kada se pojavi samo oticanje jezika, bez respiratornih problema, može biti potreban produžen nadzor nad pacijentima, jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Veoma rijetko zabilježeni su i fatalni ishodi prouzrokovani angioedemom povezanim sa edemom larinksa ili jezika. Kod nekih pacijenata sa edemom koji zahvata jezik, glotis ili larinks može doći do opstrukcije disajnih puteva, pogotovo kod onih pacijenata kod kojih je u prošlosti na disajnim putevima obavljena neka hirurška intervencija. Kada je prisutan angioedem jezika, glotisa i grla, koji vjerovatno može da izazove opstrukciju disajnih puteva, treba ga odmah liječiti primjenom odgovarajuće terapije, npr. davanjem rastvora epinefrina supkutano u odnosu 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili primjenom mjera koje obezbjeđuju prohodnost disajnih puteva.

Kod pacijenata crne rase koji su dobijali ACE inhibitore zabilježena je veća incidenca angioedema u poređenju sa pacijentima drugih rasa.

I kod pacijenata sa angioedemom u prošlosti, koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, u toku terapije ACE inhibitorima postoji veći rizik od pojave angioedema (vidi odjeljak 4.3).

*Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, inhibitorima mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5). Kod bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitore treba uzeti u oprez pri pokretanju racecadotрила, inhibitora mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) i vildagliptina.*

*Kod istovremene primjene sa ACE inhibitorima identificiran je povećani rizik za angioedem*

*s alteplazom (trombolitička terapija).*

*Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera*

Kod pacijenata koji su dobijali terapiju ACE inhibitorima tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera rijetko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove se reakcije mogu izbjeći ako se privremeno prekine primjena ACE inhibitora prije svake desenzibilizacije.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze*

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore za vreme afereze lipoproteina niske gustine (LDL) dekstransulfatom, rijetko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ako je indikovana LDL afereza, ACE inhibitor treba privremeno zamijeniti nekim drugim lijekom za hipertenziju ili srčanu insuficijenciju.

#### *Pacijenti na hemodijalizi*

Kod pacijenata na dijalizi membranama sa velikim fluksom (protokom) (npr. AN 69), koji su istovremeno liječeni ACE inhibitorom, zabilježene su anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata treba razmotriti mogućnost primjene drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnog lijeka.

#### *Pacijenti sa dijabetesom*

Dijabetičarima koji se liječe oralnim antidijabetičkim lijekovima ili insulinom, prilikom otpočinjanja terapije ACE inhibitorom, treba reći da pažljivo prate pojavu hipoglikemije, naročito tokom prvog mjeseca kombinovane upotrebe (vidi odjeljak 4.5).

#### *Kašalj*

Tokom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično je da je ovaj kašalj neproduktivan i uporan i da nestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan primjenom ACE inhibitora mora se uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

#### *Hirurške intervencije/anestezija*

Kod pacijenata u toku veće hirurške intervencije, ili za vrijeme anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju, enalapril maleat može blokirati stvaranje angiotenzina II usljed kompenzacionog oslobađanja renina. Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je rezultat ovog mehanizma, ona se može korigovati ekspanzijom volumena.

#### *Hiperkalemija*

##### *Serum kalija*

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, normalne funkcije bubrega. Međutim, kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i / ili kod bolesnika koji su uzimali dodatke kalija (uključujući zamjene soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili ko-trimoksazol (također poznat kao trimetoprim / sulfametoksazol), heparin, ciklosporin, a posebno antagonisti aldosterona ili angiotenzin blokatori receptora, može doći do hiperkalemije. Diuretici koji štede kalij, trimetoprim, cotrimoxazol i kalijevi nadomjesci trebaju se koristiti s oprezom kod bolesnika koji primaju ACE inhibitore (za blokatore angiotenzinskih receptora vidjeti "Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) u ovom odjeljku").

Potrebno je pratiti nivo kalija u serumu i funkciju bubrega (vidjeti "Oštećenje bubrežne funkcije" u ovom odjeljku i poglavlju 4.5).

Dodatni rizici za razvoj hiperkalemije uključuju

- dob (> 70 godina)
  - šećerna bolest
- hipoaldosteronizam

inter-aktualna zbivanja, posebno dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza

### *Litijum*

Kombinacija litijuma i enalapрила se generalno ne preporučuje (vidi odjeljak 4.5).

### *Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvojna blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidi odjeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvojnomo blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

### *Laktoza*

Berlipril sadrži laktozu te ga stoga ne smiju koristiti pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na galaktozu, deficita "Lapp laktoze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcije. Berlipril sadrži manje od 200 mg laktoze po tableti.

### *Pedijatrijska upotreba*

Iskustva o efikasnosti i bezbjednosti upotrebe kod hipertenzivne djece starosti >6 godina ograničena su, a za druge indikacije ne postoje iskustva. Ograničeni farmakokinetički podaci dostupni su za djecu stariju od 2 mjeseca (takođe vidi odjeljak 4.2, 5.i i 5.2). Berlipril se kod djece ne preporučuje za druge indikacije osim hipertenzije.

Enalapril se ne preporučuje kod novorođenčadi i pedijatrijskih pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zato što o tome nema dostupnih podataka (vidi odjeljak 4.2).

### *Trudnoća*

ACE inhibitore ne treba uvoditi tokom trudnoće.

Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen sigurnosni profil za upotrebu tokom trudnoće.

Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (vidi odjeljke 4.3 i 4.6).

### *Etničke razlike*

Kao i drugi ACE inhibitori, i enalapril je po svemu sudeći manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod crne populacije nego kod drugih populacija, vjerovatno zato što kod crne hipertenzivne populacije preovladava stanje niskog nivoa renina.

## **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

### *Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

*Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom / valsartanom kontraindicirana je jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dio 4.3 i 4.4).*

*Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, inhibitorima mTOR (npr. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin može dovesti do povećanog rizika za angioedem (vidjeti dio 4.4).*

*Diuretici koji čuvaju kalijum ili preparati za dodavanje kalijuma ili zamjene soli koje sadrže kalij lako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih enalaprilom može doći do hiperkalemije. Diuretici koji štete kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), kalijevi nadomjesci ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Potrebno je također paziti kada se Berlipril primjenjuje zajedno s drugim tvarima koje povećavaju serumski kalij, kao što su trimetoprim i cotrimoxazole (trimetoprim / sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji šteti kalij poput amilorida. Stoga se ne preporuča kombinacija Berliprila s gore spomenutim lijekovima. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih koristiti s oprezom i čestim praćenjem razine kalija u serumu (vidjeti odjeljak 4.4.).*

### *Ciklosporin*

*Tokom istovremene primjene ACE inhibitora s ciklosporinom može se pojaviti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje kalija u serumu.*

### *Heparin*

*Tokom istovremen primjene ACE inhibitora s heparinom može se pojaviti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje kalija u serumu.*

### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosterona

Podaci kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom upotrebom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju sa upotrebom jednog agensa koji djeluje na RAAS (vidjeti djelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

### *Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)*

Ranija terapija visokim dozama diuretika može dovesti do pada volumena i rizika od hipotenzije prilikom otpočinjanja terapije enalaprilom (vidi odjeljak 4.4). Hipotenzivna dejstva mogu se umanjiti prekidom terapije diuretikom, povećanjem volumena ili unosa soli ili otpočinjanjem terapije malim dozama enalapрила.

### *Trombolitici*

*Povišeni rizik od angioedema je zabilježen kod bolesnika koji su uzimali altepasu uz ACE inhibitore, uključujući enalapril (vidjeti dio 4.4)*

### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Istovremena primjena ovih lijekova može pojačati hipotenzivno djelovanje enalapril maleata. Istovremena primjena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni pritisak.

### *Litijum*

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabilježeni su tokom istovremene terapije litijumom i ACE inhibitorima. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može dalje povećati koncentraciju litijuma i rizik od toksičnosti litijuma sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se upotreba enalapрила sa litijumom, ali ako se ovakva kombinacija pokaže kao neophodna, koncentracije litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti (vidi odjeljak 4.4).

### *Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци/narkotici*

Istovremena primjena određenih anestetičkih lijekova, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može izazvati još veće sniženje krvnog pritiska (vidi odjeljak 4.4).

### *Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)*

Hronična terapija nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), može smanjiti učinak ACE inhibitora.

Istovremena primjena NSAIL (uključujući COX-2 inhibitore) i ACE inhibitora aditivno djeluju na povećavanje koncentracije kalijuma u serumu, što može izazvati slabljenje funkcije bubrega. Ove pojave su obično reverzibilne prirode. Rijetko se može javiti akutna bubrežna insuficijencija, naročito kod pacijenata kod kojih je bubrežna funkcija ugrožena (kao što su stariji ili hipovolemični pacijenti, uključujući i pacijente na terapiji diureticima). Pacijenti trebaju biti adekvatno hidrirani i pažnju treba posvetiti praćenju funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije i povremeno nakon toga.

### *Zlato*

Rijetko su bile zabilježene i nitritoidne reakcije (u simptome spada crvenilo na licu, mučnina, povraćanje i hipotenzija) kod pacijenata na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i enalapril.

### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

### *Antidijabetici*

Rezultati epidemioloških studija navode na zaključak da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (insulina, oralnih hipoglikemika) može prouzrokovati veće sniženje

koncentracije glukoze u krvi uz rizik da se pojavi hipoglikemija. Ovaj fenomen se po svemu sudeći češće javlja tokom prvih sedmica kombinovane terapije i to kod pacijenata sa slabijim radom bubrega (vidi odjeljke 4.4 i 4.8).

#### *Alkohol*

Alkohol pojačava hipotenzivno dejstvo ACE inhibitora.

#### *Acetilsalicilna kiselina, i $\beta$ -blokatori*

Enalapril se bezbjedno može primjenjivati istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i  $\beta$ -blokatorima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### *Trudnoća*

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidi odjeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidi odjeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili konačni, međutim ne može se isključiti blago povećanje rizika.

Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće.

Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da su toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnios, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji ACE inhibitorima u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidi odjeljak 5.3).

Nastanak oligohidramniososa kod majki, dovodi do smanjenja bubrežne funkcije kod fetusa, a može uzrokovati kontrakture udova, kraniofacijalni deformitet i hipoplastičan razvoj pluća.

Ako je do izloženosti ACE inhibitorima došlo nakon drugog tromjesečja trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba provjeriti ultrazvukom.

Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (takođe vidi odjeljke 4.3 i 4.4).

#### *Dojenje*

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma malu koncentraciju u majčinom mlijeku (vidi odjeljak 5.2).

Iako se čini da su ove koncentracije klinički beznačajne, ne preporučuje se upotreba lijeka Berlipril kod majki koje doje prerano rođene bebe i bebe tokom prvih nekoliko nedelja nakon porođaja, zbog pretpostavljenog rizika od dejstva na kardiovaskularni sistem i bubrege i zbog toga što nema dovoljno kliničkog iskustva.

U slučaju starijih beba, može se razmotriti upotreba lijeka Berlipril kod majki koje doje, ako je ova terapija neophodna za majku, a dijete treba pratiti zbog pojave bilo kog neželjenog dejstva.

#### Plodnost

Nisu vršene studije o uticaju Berlipril tableta na plodnost kod ljudi.

Studije o toksičnosti po reproduktivne organe ukazuju na to da enalapril ne utiče na plodnost i reproduktivne organe kod pacova.

### **4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti vrtoglavica ili umor.

### **4.8 Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva koja se mogu javiti tokom terapije enalaprilom razvrstana su po učestalosti u slijedeće grupe:

Veoma često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Povremeno:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$



Rijetko:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$   
Veoma rijetko:  $< 1/10.000$   
Nepoznato: ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka

#### Poremećaji u krvi i limfnom sistemu:

*Povremeno:* anemija (uključujući aplastičnu anemiju i hemolitičku anemiju),  
*Rijetko:* neutropenija, smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimuna oboljenja.

#### Poremećaji endokrinog sistema:

Nepoznato: Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)

#### Poremećaji metabolizma i ishrane:

*Povremeno:* hipoglikemija (vidi odjeljak 4.4).

#### Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji:

*Često:* glavobolja, depresija,  
*Povremeno:* konfuzija, pospanost, nesanicna, nervoza, parestezija, vrtoglavica,  
*Rijetko:* neuobičajeni snovi, poremećaji sna.

#### Poremećaji čula vida:

*Veoma često:* zamagljen vid.

#### Poremećaji srca i vaskularni poremećaji:

*Veoma često:* vrtoglavica,  
*Često:* hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju), sinkopa, bol u grudima, poremećaj ritma srca, angina pectoris, tahikardija,  
*Povremeno:* ortostatska hipotenzija, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident\*, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije kod rizičnih pacijenata (vidi odjeljak 4.4),  
*Rijetko:* Raynaudov fenomen.

\* Incidenca je u kliničkim istraživanjima bila slična onoj koja se javila u grupi sa placebom i aktivno kontrolisanoj grupi.

#### Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji:

*Veoma često:* kašalj,  
*Često:* dispneja,  
*Povremeno:* rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma,  
*Rijetko:* plućni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

#### Poremećaji gastrointestinalnog trakta:

*Veoma često:* mučnina,  
*Često:* dijareja, bolovi u stomaku, promjena ukusa,  
*Povremeno:* ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, opstipacija, gubitak apetita, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus,  
*Rijetko:* stomatitis/aftozne ulceracije, glositis,  
*Veoma rijetko:* intestinalni angioedem.

#### Hepatobilijarni poremećaji:

*Rijetko:* insuficijencija jetre, hepatitis - hepatocelularni ili holestatski hepatitis, hepatitis sa nekrozom, holestaza (uključujući žuticu).

#### Poremećaji kože i supkutanog tkiva:

*Često:* osip, preosjetljivost/aangioedem: zabilježen je angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidi odjeljak 4.4),  
*Povremeno:* prekomjerno znojenje, pruritus, urtikarija, opadanje kose,  
*Rijetko:* multififormni eritem, Stivens-Džonsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermna nekroliza, pemfigus, eritrodermija.

Zabilježen je kompleks simptoma koji može obuhvatati samo pojedine ili sve navedene simptome: groznica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela

(ANA), povećana sedimentacija eritrocita, eozinofilija, leukocitoza, osip, preosjetljivost na svjetlo ili drugi simptomi na koži.

Poremećaji na bubrezima i urinarnom traktu:

*Povremeno:* bubrežna disfunkcija, bubrežna insuficijencija, proteinurija,

*Rijetko:* oligurija.

Poremećaji u reproduktivnom sistemu i grudima:

*Povremeno:* impotencija,

*Rijetko:* ginekomastija.

Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene:

*Veoma često:* astenija,

*Često:* zamor,

*Povremeno:* grčevi mišića, crvenilo, tinitus, osjećaj nelagodnosti, groznica.

Laboratorijska ispitivanja:

*Često:* hiperkalemija, povećanje kreatinina u serumu,

*Povremeno:* povišena urea u krvi, hiponatremija,

*Rijetko:* povećanje enzima jetre, povećanje bilirubina u serumu.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Nema dovoljno podataka o predoziranju kod ljudi. Najizraženije karakteristike predoziranja koje su do sada zabilježene su izražena hipotenzija, koja nastaje oko šest sati nakon unosa tableta i praćena je blokadom rennin-angiotenzin sistema i stuporom. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj.

Zabilježena je koncentracija enalapрила u serumu koja je bila 100 i 200 puta veća od uobičajene koncentracije obično zabilježene nakon terapijskih doza, nakon unosa 300 mg odnosno 440 mg enalapril maleata.

Preporučena terapija u slučaju predoziranja je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. U slučaju hipotenzije moramo pacijenta staviti u tzv. šok položaj. Ako je dostupna, može se razmotriti i terapija infuzijom angiotenzina II odnosno mogu se razmotriti i intravenski kateholamini. Ako je nedavno unijet, trebalo bi preduzeti mjere za eliminisanje enalapril-maleata (npr. emeza, ispiranje želuca, primjena apsorbenata i natrijum-sulfata). Enalaprilat se može odstraniti iz krvotoka hemodijalizom (vidi odjeljak 4.4). Pejsmejker je indikovao za bradikardiju koja ne reaguje na terapiju. Neprekidno treba pratiti vitalne parametre i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE),

ATC kod: C09AA02

Berlipril (enalapril maleat) je maleatska so enalapрила, derivat dvije aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u

enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenog angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Zbog toga Berlipril može blokirati i razgradnju bradikina, snažnog vazodilatacijskog peptida. Međutim, još uvijek nije razjašnjena uloga koju ovo blokiranje ima u terapijskom dejstvu enalapril.

#### Mehanizam djelovanja

Iako se smatra da je mehanizam pomoću koga Berlipril snižava krvni pritisak primarno putem supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskim vrijednostima renina.

#### Farmakodinamski efekti

Primjena Berlipril tableta kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju bez značajnijeg ubrzanja rada srca.

Simptomatska posturalna hipotenzija je rijetka. Kod nekih pacijenata za razvoj procesa optimalnog snižavanja krvnog pritiska može biti neophodno i nekoliko nedelja terapije. Nagli prekid terapije Berlipril tabletama nije bio povezan sa naglim porastom krvnog pritiska.

Efikasna inhibicija ACE aktivnosti obično se javlja 2 do 4 sata nakon oralne primjene pojedinačne doze enalapril maleata. Početak antihipertenzivnog dejstva se obično može primijetiti u roku od sat vremena, dok se maksimalno smanjenje krvnog pritiska dostiže 4 do 6 sati nakon primjene. Trajanje dejstva zavisi od doze. Međutim, pri preporučenim dozama se pokazalo da se antihipertenzivna i hemodinamička dejstva održavaju najmanje 24 sata.

U istraživanjima hemodinamike kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom smanjenje krvnog pritiska bilo je praćeno smanjenjem perifernog arterijskog otpora sa povećanjem minutnog volumena srca i malim ili nikakvim promjenama brzine rada srca. Nakon primjene Berlipril tableta javilo se povećanje protoka krvi kroz bubrege; brzina glomerularne filtracije ostala je nepromijenjena. Nije bilo dokaza o zadržavanju natrijuma ili vode. Međutim, kod pacijenata sa malom brzinom glomerularne filtracije prije terapije ta brzina je obično bila povećana.

U kratkotrajnim kliničkim istraživanjima kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, sa dijabetesom ili bez njega, primijećeno je smanjenje albuminurije i urinarne ekskrecije IgG i ukupnog proteina nakon primjene enalapril maleata.

Kada se daje zajedno sa diureticima tipa tiazida, dejstvo Berlipril tableta na snižavanje krvnog pritiska je u najmanju ruku aditivno. Berlipril može smanjiti ili spriječiti razvoj hipokalemije indukovane tiazidima.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji su na terapiji digitalisom i diureticima, terapija oralnim enalapril maleatom ili injekcijama enalapril maleata bila je povezana sa smanjenjem perifernog otpora i krvnog pritiska. Minutni volumen srca je bio povećan, dok je brzina rada srca (obično povećana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom) bila smanjena. Plućni kapilarni pritisak je takođe bio smanjen. Tolerancija na napor i težina srčane insuficijencije, mjerena po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association), bile su poboljšane. Ova dejstva su se nastavila tokom hronične terapije.

Kod pacijenata sa blagom do umjerenom srčanom insuficijencijom, enalapril usporio progresivno širenje/uvećanje srca i srčanu insuficijenciju, što je potvrđeno smanjenjem krajnjeg dijastolnog i sistolnog volumena lijeve komore i poboljšanom ejekcijskom frakcijom.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju kontrolisanom placebo (SOLVD istraživanje prevencije) ispitivana je populacija sa asimptomatskom disfunkcijom lijeve komore (LVEF<35%). Ukupno 4.228 pacijenta je slučajnim uzorkom raspoređeno da dobija ili placebo (n=2.117) ili enalapril maleat (n=2.111). U grupi koja je dobijala placebo, 818 pacijenata je imalo srčanu insuficijenciju ili je umrlo (38,6%), u poređenju sa 630 pacijenata u grupi sa enalapril maleatom (29,8%) (smanjenje rizika: 29%; 95% CI: 21-36%; p<0,001). Zbog pojave nove ili pogoršanja postojeće srčane insuficijencije umrlo je ili je hospitalizirano 518 pacijenata u grupi koja je primala placebo (24,5%) i 434 pacijenta (20,6%) u grupi koja je primala enalapril maleat (smanjenje rizika 20%; 95% CI: 9-30%; p<0,001).

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju kontrolisanom placebo (SOLVD istraživanje terapije) ispitivana je populacija sa simptomatskom kongestivnom srčanom insuficijencijom zbog sistolne disfunkcije (ejekcijska frakcija <35%). Ukupno 2.569 pacijenata koji su dobijali konvencionalnu terapiju za srčanu insuficijenciju bilo je slučajnim uzorkom raspoređeno da dobija ili placebo (n=1.284) ili enalapril (n=1.285). U grupi koja je primala placebo umrlo je 510 pacijenata (39,7%), a u grupi koja je primala enalapril maleat 452 pacijenata (35,2%) (smanjenje

rizika, 16%; 95% CI: 5-26%; p=0,0036). U grupi koja je primala placebo umrlo je 461 pacijenata zbog kardiovaskularnih razloga, dok ih je u grupi koja je primala enalapril maleat umrlo 399 (smanjenje rizika 18%, 95% CI: 6-28%, p<0,002), uglavnom zbog smanjenja smrtnih slučajeva usljed progresivne srčane insuficijencije (251 u grupi koja je primala placebo, a 209 u grupi koja je primala enalapril maleat, smanjenje rizika 22%, 95% CI: 6-35%). Manje pacijenata je umrlo ili bilo hospitalizovano zbog pogoršanja srčane insuficijencije (736 u grupi koja je primala placebo i 613 u grupi sa enalaprilom; smanjenje rizika, 26%; 95% CI: 18-34%; p<0,0001). Generalno se može reći da je u sklopu istraživanja SOLVD utvrđeno da je kod pacijenata sa disfunkcijom lijeve komore enalapril maleat smanjio rizik od infarkta miokarda za 23% (95% CI: 11-34%; p<0,001) i smanjio rizik od hospitalizacije zbog nestabilne angine pectoris za 20% (95% CI: 9-29%; p<0,001).

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenu sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su oboje bili numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

Postoje samo ograničena iskustva o upotrebi na hipertenzivnim pedijatrijskim pacijentima >6 godina. U kliničkom istraživanju koje je obuhvatalo 110 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata od 6 do 16 godina sa tjelesnom masom  $\geq 20$  kg i brzinom glomerularne filtracije  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacijenti sa tjelesnom masom < 50 kg dobijali su ili 0,625, 2,5 ili 20 mg enalapril maleata dnevno, a pacijenti koji su imali tjelesnu masu  $\geq 50$  kg dobijali su ili 1,25, 5 ili 40 mg enalapril maleata dnevno. Primjena enalapril maleata jednom dnevno snižavala je krvni pritisak i to u zavisnosti od doze. Antihipertenzivno dejstvo enalapрила zavisno od doze bilo je konzistentno u svim podgrupama (prema dobi, spolu, rasi te Tanerovoj skali). Međutim, po svemu sudeći najniže ispitivane doze, 0,625 mg i 1,25 mg, što odgovara prosjeku od 0,02 mg/kg jednom dnevno, ne obezbjeđuju dosljednu antihipertenzivnu efikasnost. Maksimalne ispitivane doze bile su 0,58 mg/kg (i do 40 mg) jednom dnevno. Profil neželjenih dejstava za pedijatrijske pacijente nije se razlikovao od onoga koji je zabilježen sa odraslim pacijentima.

## **5.2 Farmakokinetički podaci**

### Apsorpcija

Oralno primijenjeni enalapril se brzo resorbuje, a njegove maksimalne koncentracije u serumu se javljaju u roku od jednog sata. Na osnovu prisustva u urinu, stepen resorpcije enalapril maleata iz oralne tablete je približno 60%. Na oralnu resorpciju Berlipril tableta ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije, oralno primijenjeni enalapril se brzo i u visokom stepenu hidrolizuje u enalaprilat, snažan inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima. Maksimalna koncentracija enalaprilata u serumu javlja se 4 sata nakon oralne doze tablete enalapрила. Efektivni poluživot akumulacije enalaprilata nakon višestrukih doza oralnog enalapril maleata je 11 sati. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ravnotežno stanje koncentracije enalaprilata u serumu dostiže se nakon 4 dana terapije.

### Distribucija

U opsegu koncentracija koje su terapijski relevantne, vezivanje enalaprilata za proteine plazme kod ljudi ne prelazi 60%.

### Biotransformacija

Osim pretvaranja u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapril maleata.

### Eliminacija

Ekskrecija enalaprilata je primarno renalna. Osnovni sastojci u urinu su enalaprilat, u količini koja iznosi 40% doze, te neizmijenjeni enalapril maleat (oko 20%).

### Oštećenje bubrega

Vrijednosti enalapril maleata i enalaprilata su povećane kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 ml/min), vrijednost PIK-a u ravnotežnom stanju za enalaprilat je približno dva puta veća nego kod pacijenata sa normalnim funkcijom bubrega, nakon primjene 5 mg jednom dnevno. Kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), PIK je bio povećan približno 8 puta. Efektivni poluživot enalaprilata nakon višestrukih doza enalapril maleata je na ovom nivou bubrežne insuficijencije produžen, a vrijeme do postizanja ravnotežnog stanja odloženo (vidi odjeljak 4.2). Enalaprilat se iz opšte cirkulacije može ukloniti hemodijalizom. Klirens dijalizom je 62 ml/min.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičko istraživanje sa višestrukim dozama provedeno je na 40 hipertenzivnih muških i ženskih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 mjeseca do  $\leq 16$  godina nakon dnevne oralne primjene od 0,07 do 0,14 mg/kg enalapril maleata. Nije bilo značajnijih razlika u farmakokinetici enalaprilata kod djece u poređenju sa ranijim podacima kod odraslih. Podaci ukazuju na povećanje PIK-a (normalizovano prema dozi po tjelesnoj težini) sa povećanjem starosti; međutim nije primijećeno povećanje PIK-a kada su podaci normalizovani prema površini tijela. U ravnotežnom stanju, prosječni efektivni poluživot akumulacije enalaprilata bio je 14 sati.

### Laktacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg kod pet žena nakon porođaja, prosječna maksimalna koncentracija enalapрила u mlijeku bila je 1,7  $\mu\text{g/l}$  (u opsegu od 0,54 do 5,9  $\mu\text{g/l}$ ), 4 do 6 sati nakon primljene doze.

Prosječna maksimalna koncentracija enalaprilata bila je 1,7  $\mu\text{g/l}$  (u opsegu od 1,2 do 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); maksimalne koncentracije su se javljale u različitim vremenima tokom perioda od 24 sata. Na osnovu podataka o maksimalnoj koncentraciji u mlijeku, procijenjeni maksimalni unos kod djeteta koje se isključivo dojeno trebalo bi da bude oko 0,16% doze prilagođene težini majke.

Žena koja je uzimala oralno enalapril od 10 mg dnevno tokom 11 mjeseci imala je maksimalnu koncentraciju enalapрила u mlijeku od 2  $\mu\text{g/l}$ , 4 sata nakon primljene doze i maksimalnu koncentraciju enalaprilata od 0,75  $\mu\text{g/l}$  oko 9 sati nakon primljene doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerena u mlijeku tokom perioda od 24 sata bila je 1,44  $\mu\text{g/l}$  odnosno 0,63  $\mu\text{g/l}$  mlijeka.

Koncentraciju enalaprilata u mlijeku nije bilo moguće izmjeriti ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 sata nakon pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke i 10 mg kod dvije majke; koncentracija enalapрила nije bila utvrđena.

## **5.3 Preklinički podaci o sigurnosti lijeka**

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Studije reproduktivne toksičnosti ukazuju da enalapril nije imao dejstva na plodnost i reproduktivni učinak kod pacova, i nije bio teratogen. U jednom istraživanju u kome su ženama pacova davane doze u periodu prije parenja a zatim i tokom čitave gestacije, javila se povećana smrtnost mladunaca pacova tokom laktacije. Dokazano je da ovo jedinjenje prolazi kroz placentu i da se izlučuje u mlijeko. Pokazano je da su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao klasa, fetotoksični (izazivaju povrede i/ili smrt fetusa) kada se daju u drugom ili trećem tromjesečju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

#### Berlipril 10

Laktoza monohidrat, laki magnezijum karbonat, želatin, koloidna bezvodna silika, natrijum skrob glikolat (tip A) (Ph. Eur.), magnezijum stearat (Ph. Eur.) [biljni], željezni(II,III) oksid (smeđi, E 172)

#### Berlipril 20

Laktoza monohidrat, laki magnezijum karbonat, želatin, koloidna bezvodna silika, natrijum skrob glikolat (tip A) (Ph. Eur.), magnezijum stearat (Ph. Eur.) [biljni], željezni(III) oksid (crveni, E 172)

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nema

### **6.3 Rok upotrebe**

Berlipril 10, 2 godine

Berlipril 20, 3 godine.

### **6.4 Posebne mjere upozorenja pri čuvanju**

Berlipril 20

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Berlipril 10

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Blisteri od presvučene aluminijske folije zapečaćene aluminijskom folijom, u kutiji

Berlipril 10 i Berlipril 20

Pakovanje sa 30 tableta

### **6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Nema posebnih uslova.

Odlaganje svih neiskorištenih lijekova treba izvršiti u skladu sa lokalnim propisima.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Berlin-Chemie AG Glienicker Weg 125

12489 Berlin,

Njemačka

### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):**

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin,

Njemačka

Menarini Von-Heyden GmbH

Leipziger Str. 7-13

01907, Dresden

Njemačka

### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie Menarini BH d.o.o.

Hasana Brkića 2/II

71000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJE O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Berlipril 10, tablet, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-9875/18 od 09.07.2019. godine  
Berlipril 20, tablet, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-9874/18 od 09.07.2019. godine

**9. Datum zadnje revizije teksta**  
03/2019