

## **Состав**

*действующее вещество:* рамиприл;

1 таблетка содержит рамиприла 2,5 мг или 5 мг, или 10 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид осажденный, глицина гидрохлорид, глицерин дибегенат, железа оксид желтый (E172) (для таблеток по 2,5 мг), железа оксид красный (E172) (для таблеток по 5 мг) .

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки по 10 мг:* белые или почти белые капсулоподобные, с чертой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ. Ингибиторы АПФ монокомпонентные. Рамиприл. Код АТХ C09A A05.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия. Рамиприлат - активный метаболит рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазы I (синонимы: АПФ кининаза II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее вещество (вазоконстриктор) ангиотензин II, а также расщепление активного вазодилататора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и ингибирование расщепления брадикинина приводит к расширению кровеносных сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат способствует уменьшению секреции альдостерона. Реакция на монотерапии ингибиторами АПФ в среднем была менее выраженной у пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция, для которой характерен низкий уровень ренина при артериальной гипертензии), чем у представителей других рас.

Прием рамиприла приводит к значительному снижению периферического артериального сопротивления. Обычно, значительных изменений почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не происходит. Назначение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления как в горизонтальном, так и в вертикальном положении больного, не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает через 1-2 часа после приема однократной дозы препарата. Максимальный эффект однократной дозы обычно достигается через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект после однократного приема обычно сохраняется в течение 24 часов.

Максимальный антигипертензивный эффект при длительном лечении рамиприлом в целом наблюдается через 3-4 недели. Доказано, что при длительной терапии антигипертензивный эффект сохраняется в течение 2 лет.

Внезапное прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления (феномен рикошета).

Сердечная недостаточность. Доказано, что применяется как дополнение к традиционной терапии диуретиками и, если необходимо, сердечным гликозидам, рамиприл эффективен для пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA. Препарат оказывает благоприятное воздействие на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, ОПСС, повышение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса). Он также уменьшает нейроэндокринную

активацию.

### Клиническая эффективность и безопасность.

#### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / нефропротекции.

Было проведено превентивное плацебо-контролируемое исследование (исследование HOPE) с участием более 9200 пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии получали рамиприл. В этом исследовании принимали участие пациенты с высоким риском возникновения сердечно-сосудистого заболевания после перенесенного атеротромботического сердечно-сосудистого заболевания (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или заболевания периферических сосудов) или пациенты с сахарным диабетом, имели по крайней мере еще один дополнительный фактор риска ( документально подтверждена микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности или курение).

Это исследование продемонстрировало, что рамиприл статистически достоверно уменьшает частоту возникновения инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и инсульта как отдельно, так и в комбинации (первичная комбинированная конечная точка).

#### Исследование HOPE: основные результаты

| Показатель   | Рамиприл | Плацебо | Относительный<br>риск<br>(95 %<br>доверительный<br>интервал) | Значение<br>p |
|--------------|----------|---------|--------------------------------------------------------------|---------------|
|              | %        | %       |                                                              |               |
| Все пациенты | n=4,645  | N=4,652 |                                                              |               |

|                                                          |      |      |                     |                  |
|----------------------------------------------------------|------|------|---------------------|------------------|
| Первичная<br>комбинированная<br>конечная точка           | 14   | 17,8 | 0,78 (0,7–0,86)     | <0,001           |
| Инфаркт миокарда                                         | 9,9  | 12,3 | 0,80 (0,7–0,9)      | <0,001           |
| Сердечно-сосудистая<br>смерть                            | 6,1  | 8,1  | 0,74<br>(0,64–0,87) | <0,001           |
| Инсульт                                                  | 3,4  | 4,9  | 0,68<br>(0,56–0,84) | <0,001           |
| Вторичные конечные<br>точки                              |      |      |                     |                  |
| Смерть по любой<br>причине                               | 10,4 | 12,2 | 0,84<br>(0,75–0,95) | 0,005            |
| Потребность в<br>реваскуляризации                        | 16,0 | 18,3 | 0,85<br>(0,77–0,94) | 0,002            |
| Госпитализация по<br>поводу нестабильной<br>стенокардии  | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87–1,1)     | не<br>достоверно |
| Госпитализация по<br>поводу сердечной<br>недостаточности | 3,2  | 3,5  | 0,88 (0,7–1,1)      | 0,25             |
| Осложнения,<br>связанные с сахарным<br>диабетом          | 6,4  | 7,6  | 0,84<br>(0,72–0,98) | 0,03             |

В процессе исследования MICRO-HOPE, проведение которого было предварительно запланировано в рамках исследования HOPE, изучалось эффект, возникающий при добавлении рамиприла в дозе 10 мг существующей схемы лечения по сравнению с плацебо в 3577 пациентов в возрасте от 55 лет (верхнего возрастного ограничения не было) с нормальным или повышенным артериальным давлением, большинство из которых болела сахарным диабетом 2-го типа (и имела минимум один фактор сердечно-сосудистого риска).

Результаты первичного анализа показали, что в 117 (6,5%) участников исследования, получавших рамиприл, и в 149 (8,4%), получавших плацебо, развилась выраженная нефропатия, соответствует относительному снижению риска на 24%; 95% ДИ [3-40],  $p = 0,027$ .

Исследование REIN, многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, проводилось с целью оценки влияния лечения рамиприлом на интенсивность снижения СКФ в 352 пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением (в возрасте 18-70 лет), у которых наблюдалась легкая (среднее количество выведенного белка с мочой  $> 1$  и  $< 3$  г / сут) или тяжелая (среднее количество выведенного белка с мочой  $\geq 3$  г / сут) протеинурия вследствие хронической недиабетической нефропатии. Обе подгруппы были проспективное стратифицированы.

Результаты основного анализа состояния пациентов с наиболее тяжелой протеинурией (подгруппа, которая досрочно прекратила участие в исследовании, поскольку была доказана польза от лечения в группе рамиприла) показали, что средняя интенсивность снижения СКФ за месяц была ниже при применении рамиприла, чем при применении плацебо: - 0,54 (0,66) по сравнению с -0,88 (1,03) мл / мин / месяц,  $p = 0,038$ .

Таким образом, межгрупповая разница составляла 0,34 [0,03-0,65] мл / мин / месяц и примерно 4 мл / мин / год; 23,1% пациентов группы рамиприла достигли комбинированной вторичной конечной точки - удвоение концентрации креатинина в плазме крови и / или терминальной стадии заболевания почек (необходимость проведения гемодиализа или трансплантации почки) - по

сравнению с 45,5% в группе плацебо ( $p = 0,02$ ).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС). В двух масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (исследование влияния тельмизартана качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом на общую конечную точку) и VA NEPHRON-D (исследования диабетической нефропатии у ветеранов)] изучалось применение комбинации ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или с сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D приняли участие пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значимых преимуществ комбинированной терапии по почечных и / или сердечно-сосудистых последствий и смертности, тогда как при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая подобные фармакодинамические характеристики этих препаратов, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (исследование влияния алискиреном на состояние пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) оценивали преимущества добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или обеими патологиями.

Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискиреном сравнению с группой приема плацебо было отмечено большую частоту летальных случаев из-за сердечно-сосудистые заболевания и инсульт, а также повышение частоты серьезных нежелательных явлений, которые представляли собой особый интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и дисфункция почек).

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда. В исследовании AIRE участвовали более 2000 пациентов с преходящими / постоянными симптомами сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом начинали через 3-10 дней после возникновения острого инфаркта миокарда. Это исследование продемонстрировало, что после завершения периода последующего наблюдения, который в среднем 15 месяцев, количество летальных случаев в группе пациентов, получавших рамиприл, составила 16,9%, а в группе плацебо - 22,6%. Это означает абсолютное снижение смертности на 5,7% и относительное снижение риска на 27% (95% ДИ [11-40%]).

Педиатрическая популяция. В процессе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 244 педиатрических пациентов с артериальной гипертензией (у 73% из которых была первичная артериальная гипертензия) в возрасте 6-16 лет участники получали низкие, средние или высокие дозы рамиприла с целью достижения в них плазменных концентраций рамиприлата, которые соответствуют диапазону доз для взрослых 1,25 мг 5 мг и 20 мг из расчета по массе тела. По окончании периода 4 недель было выявлено, что рамиприл был неэффективным по конечной точке - снижению систолического артериального давления, однако он снижал диастолическое давление при применении высокой дозы исследуемого диапазона. Было показано, что как средние, так и высокие дозы рамиприла снижают систолическое и диастолическое артериальное давление на статистически значимую величину у детей с подтвержденной артериальной гипертензией.

Такого эффекта не наблюдалось в процессе 4-недельного рандомизированного двойного слепого исследования с повышением дозы, где оценивался эффект отмены препарата и, в котором приняли участие 218 педиатрических пациентов в возрасте 6-16 лет (в 75% из которых была первичная артериальная гипертензия). В процессе этого исследования после отмены препарата наблюдалось умеренное рикошетное повышение как диастолического, так и систолического артериального давления, однако оно не было статистически значимым для возвращения давления к исходному уровню во всех группах доз исследуемого диапазона рамиприла [низкие дозы (0,625 - 2,5 мг) средние дозы (2,5 - 10 мг) или высокие дозы (5 - 20 мг)] из расчета по массе тела. В исследуемой педиатрической популяции рамиприл не проявлял линейного дозозависимого эффекта.

### **Фармакокинетика**

Всасывание. После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 1 часа. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, степень всасывания составляет не менее 56% и на него существенно не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального применения рамиприла в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

Максимальные концентрации в плазме крови рамиприлата, единого активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. После применения обычных доз рамиприла 1 раз в сутки равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается на 4 день лечения.

Распределение. Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет приблизительно 73%, а рамиприлата - 56%.

Метаболизм. Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата, дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.



Выведение. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазное. Из-за мощного насыщающего связывания с АПФ и медленной диссоциации по связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированной терминальной фазой выведения при очень низких концентрациях в плазме крови.

После приема повторных доз рамиприла 1 раз в сутки эффективный период полувыведения составляет 13-17 ч при дозе 5-10 мг и более для низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с рамиприлатом является насыщающей.

При пероральном приеме разовой дозы препарата ни рамиприл, ни его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

*Пациенты с нарушениями функции почек* (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушениями функции почек почечная экскреция рамиприлата снижена, а почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме крови, снижается медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

*Пациенты с нарушениями функции печени* (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушениями функции печени метаболизм рамиприла с образованием рамиприлата был замедлен из-за снижения активности печеночных эстераз, а уровень рамиприла в плазме крови у этих пациентов был повышен. Впрочем максимальная концентрация рамиприлата у этих пациентов не отличалась от у лиц с нормальной функцией печени.

*Пациенты с сердечной недостаточностью.* У пациентов с сердечной недостаточностью после 2-недельной терапии 5 мг рамиприла наблюдалось увеличение концентрации рамиприлата в плазме крови в 1,5-1,8 раза и увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

*Кормление грудью.* После приема однократной дозы рамиприла внутрь, его уровень в материнском молоке был ниже границы обнаружения. Однако эффект при многократном применении неизвестен.

*Педиатрическая популяция.* Фармакокинетический профиль рамиприла исследовался у 30 пациентов педиатрической популяции с артериальной гипертензией в возрасте 2-16 лет с массой тела  $> 10$  кг. После применения доз от 0,05 до 0,2 мг / кг рамиприл быстро и в значительной степени метаболизировался к рамиприлату. Максимальные концентрации рамиприлата в плазме крови достигаются через 2-3 часа. Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелирует с логарифмом массы тела ( $p < 0,01$ ), а также с дозой препарата ( $p < 0,001$ ). Клиренс и объем распределения увеличивались прямо пропорционально возрасту детей в каждой группе дозирования.

При применении дозы 0,05 мг / кг у детей было достигнуто уровней экспозиции, которые были сопоставимы с экспозицией у взрослых при применении дозы 5 мг рамиприла. В результате применения дозы 0,2 мг / кг у детей достигались уровни экспозиции, которые были выше, чем при применении максимальной рекомендуемой дозы 10 мг / сут у взрослых.

Доклинические данные по безопасности. При пероральном применении животными выяснилось, что рамиприл не вызывает острых токсических явлений. Исследования с длительным пероральным введением препарата проводили на крысах, собаках и обезьянах. У всех этих трех видах наблюдались изменения электролитного баланса и картины крови. У собак и обезьян, получавших препарат в дозе 250 мг / кг массы тела в сутки, было замечено значительное увеличение юктагломерулярного аппарата, что является проявлением фармакодинамической активности рамиприла. Крысы, собаки и обезьяны переносили суточные дозы, которые составили 2; 2,5 и 8 мг / кг массы тела в сутки соответственно. При этом побочные эффекты у них не возникали.

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные на крысах, кроликах и обезьянах, не выявили никаких тератогенных свойств препарата. Негативное влияние на фертильность не наблюдалось ни у самцов, ни у самок крыс.

Введение рамиприла самкам крыс во время беременности и лактации приводило к необратимому повреждению почек (расширение почечной лоханки) у потомства при применении доз 50 мг / кг массы тела в сутки и выше.

Многочисленные испытания на мутагенность с применением различных тест-систем не выявили мутагенных или генотоксических свойств рамиприла.

## **Показания**

- Лечение артериальной гипертензии.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и летальных исходов у пациентов с:

- выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или инсульта, или заболевания периферических сосудов);
- сахарным диабетом, которые имеют один фактор сердечно-сосудистого риска.

Лечение заболевания почек:

- начальная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие микроальбуминурии;
- выраженная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии, у пациентов, имеющих по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. раздел «Фармакологические свойства»);
- выраженная клубочковая недиабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии  $\geq 3$  г / сут.

Лечение сердечной недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями.

- Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение летальности при острой стадии инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при начале лечения более чем через 48 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу, к любому другому компоненту препарата или к другим ингибиторам АПФ.
- Ангioneвротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или связанный с применением ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.
- Препарат не применять пациентам с артериальной гипотонией или гемодинамически нестабильными состояниями.
- Одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- Беременность и планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Не применять вместе с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, приводят в контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с повышенной частотой возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с применением только одного средства, влияет на РААС (см. разделы «Фармакологические», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Противопоказанные комбинации.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Лечение рамиприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана. Лечение сакубитрилом / вальсартаном следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы рамиприла.

Методы экстракорпоральной терапии, в результате которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например, мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата, учитывая повышенный риск развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другой диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных лекарственных средств.

### Комбинации, требующие предупредительных мер.

*Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм и его фиксированные комбинации со сульфаметоксазол, такролимус, циклоспорин).* Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

*Антигипертензивные лекарственные средства (например, диуретики) и другие вещества, способные снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Следует ожидать увеличения риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Особенности применения» по диуретиков).

*Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата Рами Сандоз ®. Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление.*

*Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызывать изменения картины крови. Повышенная вероятность возникновения гематологических реакций (см. Раздел «Особенности применения»).*

*Соли лития. Ингибиторы АПФ могут уменьшить выведение лития, что может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо тщательно контролировать уровень лития.*

*Противодиабетические средства, включая инсулин. Могут возникнуть гипогликемические реакции. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.*

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата Рами Сандоз ®. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.*

*Соль. При избыточном потреблении соли возможно ослабление гипотензивного эффекта препарата.*

*Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.*

*Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) или вилдаглиптин.* Возможно повышение риска развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно получают такие средства, как ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

*Рацекадотрил.* Сообщалось о потенциальном росте риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора нейтральной эндопептидазы (НЭП), например рацекадотрила (см. Раздел «Особенности применения»).

*Сакубитрил / валсартан.* Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека.

## **Особенности применения**

### Особые категории пациентов.

*Беременность.* Лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, или антагонистами рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. Если продолжения терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациентам, которые планируют забеременеть, необходимо перейти на альтернативный антигипертензивный препарат, который имеет установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Если беременность диагностирована, лечение ингибиторами АПФ / антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

*Пациенты, у которых существует особый риск возникновения артериальной гипотензии.*

- Пациенты со значительным повышением активности РААС. Риск внезапного ощутимого снижения артериального давления с ухудшением функции почек вследствие угнетения АПФ повышается у пациентов с выраженной активацией РААС, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующее диуретическое средство назначают впервые или при первом повышении дозы.

*Существенного повышения активности РААС, что требует медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:*

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- с гемодинамически значимой преградой для притока или оттока крови из левого желудочка (например, со стенозом аортального или митрального клапана)
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки
- в которых существует или может развиться недостаток жидкости или электролитов (включая тех, кто получает диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- какому выполняются обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию.

Обычно рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов до начала лечения (однако для пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить относительно риска возникновения перегрузки объемом).

*Транзиторная или персистирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.*

- Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии. В начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль.

Двойная блокада РААС.

Зафиксировано, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе развития



острой почечной недостаточности). В связи с этим двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Фармакологические» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, она должна применяться только под наблюдением специалиста и при частом и тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Способ применения и дозы».

*Хирургические вмешательства.* Рекомендуется прекращать лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, если это возможно, за 1 день до хирургического вмешательства.

*Контроль функции почек.* Функцию почек нужно оценивать до и во время лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. При наличии поражения почек требуется особо тщательное наблюдение (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Существует риск ухудшения функции почек, в основном у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки, а также в случае поражения почечных сосудов, в том числе у пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

*Ангионевротический отек.* Сообщалось об отдельных случаях ангионевротического отека у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Комбинация рамиприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказана из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение рамиприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).*

Риск возникновения ангионевротического отека может повышаться у пациентов, которые одновременно получают такие лекарственные средства, как ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или рацекадотрил (признаками могут быть, например, припухлость дыхательных путей или языка с или без нарушения дыхания (см. раздел «Побочные реакции»). Поэтому следует быть осторожным при применении ингибиторов мишени рапамицина (mTOR) (например, темсиролимусу, эверолимуса, сиролимуса), вилдаглиптину или рацекадотрилу пациентам, которые уже получают ингибиторы АПФ.

В случае ангионевротического отека прием препарата следует прекратить и немедленно назначить неотложную терапию. Пациенты должны находиться под наблюдением врача в течение не менее 12-24 часов до полного исчезновения симптомов.

При лечении ингибиторами АПФ наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой / рвотой или без них). Симптомы ангионевротического отека кишечника исчезали после отмены рамиприла.

*Анафилактические реакции во время десенсибилизации.* Вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается при приеме ингибиторов АПФ. Перед десенсибилизацией нужно рассмотреть возможность временного прекращения приема рамиприла.

*Контроль электролитного равновесия. Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдали гиперкалиемию. Риск гиперкалиемии выше у пациентов с почечной недостаточностью, пациентов в возрасте от 70 лет, у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом, у тех, кто получает соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия, или при таких состояниях как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Если считается целесообразным совместное применение вышеупомянутых препаратов, рекомендуется регулярное мониторирование уровня калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Контроль электролитного равновесия. Гипонатриемия.* У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

*Нейтропения / агранулоцитоз.* Случаи нейтропении / агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. Чаще контроль желательно проводить в начале лечения и пациентам с нарушениями функции почек, сопутствующим коллагенозом (например, системной красной волчанкой или склеродермией) или тем, кто принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

*Этнические различия.* Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей европеоидной расы. Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может оказаться менее эффективным для снижения уровня артериального давления у пациентов негроидной расы. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

*Кашель.* При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Характерно, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить про возможности возникновения кашля вследствие применения ингибиторов АПФ.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и снижать скорость его реакции, являются рискованными в ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении транспортными средствами или другими механизмами).

Это, как правило, возможно в начале лечения или при переходе от терапии другими препаратами для лечения рамиприлом. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы не рекомендуется управлять транспортным средством или работать с механизмами в течение нескольких часов.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Беременность. Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если беременность установлена во время терапии, прием препарата следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным (см. Раздел «Противопоказания»).

Кормление грудью. Из-за нехватки информации по применению рамиприла во время кормления грудью (см. Раздел «Фармакологические свойства») не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, которые кормят грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации является более безопасным, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применяют перорально.

Рамиприл рекомендуется принимать ежедневно в одно и то же время. Препарат можно принимать независимо от приема пищи, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Таблетки по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг предназначены для деления пополам для получения дозы 1,25 мг, 2,5 мг и 5 мг соответственно. Их нельзя разжевывать или измельчать.

### Взрослые.

Пациенты, которые применяют диуретики. В начале лечения может возникать артериальная гипотензия, развитие которой является более вероятным у пациентов, которые одновременно получают диуретики. В подобных случаях рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у этих пациентов возможно снижение объема циркулирующей крови и / или количества электролитов.

Желательно прекратить применение диуретика за 2-3 дня до начала лечения рамиприлом, если это возможно (см. Раздел «Особенности применения»). У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, лечение следует начинать с дозы 1,25 мг. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирование рамиприла следует корректировать в зависимости от целевого уровня артериального давления.

### Артериальная гипертензия.

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от особенностей состояния пациента (см. Раздел «Особенности применения») и результатов контрольных измерений артериального давления. Рамиприл можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с антигипертензивными лекарственными средствами других классов (см. Разделы «Фармакологические», «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Начальная доза. Лечение препаратом следует начинать постепенно, начиная с рекомендуемой начальной дозы 2,5 мг в сутки.

У пациентов со значительной активацией РААС после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 1,25 мг, а их лечение нужно начинать под контролем (см. Раздел «Особенности применения»).

Титрование дозы и поддерживающая доза. Дозу можно удваивать каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня артериального давления максимальная доза рамиприла составляет 10 мг в сутки. Обычно препарат принимают 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза препарата составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

*Титрование дозы и поддерживающая доза.* В зависимости от индивидуальной переносимости препарата дозу следует постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели лечения, а затем через 2-3 недели увеличить ее до целевой поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

Лечение заболевания почек.

Пациенты с сахарным диабетом и микроальбуминурией.

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в сутки.

*Титрование дозы и поддерживающая доза.* В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу можно увеличивать.

Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем до 5 мг через 2 недели лечения.

*Пациенты с сахарным диабетом и одним из факторов сердечно-сосудистого риска.*

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза препарата составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

*Титрование дозы и поддерживающая доза.* В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличить.

Через 1-2 недели лечения суточную дозу рекомендуется удвоить до 5 мг, а затем до 10 мг через 2-3 недели лечения. Целевая суточная доза составляет 10 мг.

*Пациенты с недиабетической нефропатией, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии  $\geq 3$  г / сут.*

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в сутки.

*Титрование дозы и поддерживающая доза.* В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличить.

Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем до 5 мг через 2 недели лечения.

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями.

*Начальная доза.* Для пациентов, состояние которых стабилизировалось после лечения диуретиками, рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг в сутки.

*Титрование дозы и поддерживающая доза.* Дозу рамиприла титруют путем ее удвоения каждые 1-2 недели до достижения максимальной суточной дозы 10 мг. Желательно распределить дозу на 2 приема.

*Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда при наличии сердечной недостаточности.*

*Начальная доза.* Через 48 часов после возникновения инфаркта миокарда пациентам, состояние которых клинически и гемодинамически стабильное, следует назначать начальную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг переносится плохо, тогда следует применять дозу 1,25 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней с последующим повышением до 2,5 мг и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить.

*Титрование дозы и поддерживающая доза.* В дальнейшем суточную дозу необходимо повышать путем ее удвоения с интервалом в 1-3 дня до достижения целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки.

Когда это возможно, поддерживающую дозу распределять на 2 приема.

Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить. Опыта лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) сразу после инфаркта миокарда все еще недостаточно. Если все же принято решение о лечении таких пациентов рамиприлом рекомендуется начинать терапию с дозы 1,25 мг 1 раз в сутки и любое ее увеличение проводить с чрезвычайной осторожностью.



## Особые категории пациентов.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Суточная доза для пациентов с нарушениями функции почек зависит от показателя клиренса креатинина (см. Раздел «Фармакологические свойства»):

- если клиренс креатинина  $\geq 60$  мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг / сут) нет, а максимальная суточная доза составляет 10 мг
- если клиренс креатинина 30-60 мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг / сут) нет, а максимальная суточная доза составляет 5 мг
- если клиренс креатинина 10-30 мл / мин начальная доза составляет 1,25 мг / сут, а максимальная суточная доза - 5 мг
- пациенты с артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг, а максимальная суточная доза - 5 мг препарат следует принимать через несколько часов после проведения сеанса гемодиализа.

*Пациенты с нарушениями функции печени* (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Лечение рамиприлом пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным контролем, а максимальная суточная доза таких случаях должна составлять 2,5 мг.

*Пациенты пожилого возраста.* Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения побочных эффектов, особенно у очень слабых пациентов. В таких случаях следует назначать более низкую начальную дозу - 1,25 мг рамиприла.

Также смотрите приведенную выше информацию по дозировке препарата для пациентов, получающих диуретики.

## **Дети**

Рамиприл не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данных по эффективности и безопасности применения этого препарата для таких пациентов недостаточно.

## **Передозировка**

Симптомы передозировки ингибиторами АПФ могут включать чрезмерную периферическую вазодилатацию (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардию, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность. Состояние пациента следует тщательно контролировать. Назначать симптоматическое и поддерживающее лечение. Предложенные меры включают первичную детоксикацию (промывание желудка, прием сорбентов) и средства для восстановления гемодинамической стабильности, включая назначение  $\alpha 1$ -адренорецепторов агонистов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Профиль безопасности рамиприла содержит данные о постоянном кашле и реакциях, вызванных артериальной гипотензией. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, гиперкалиемия, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения / агранулоцитоз.

Побочные реакции классифицируются по частоте возникновения следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (частота не определена по имеющимся данным).

В каждой группе побочные явления представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки; нечасто - ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда; тахикардия, аритмия, ощущение усиленного сердцебиения, периферические отеки,

покраснение, ощущение приливов; единичные - стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит частота неизвестна - синдром Рейно.

*Со стороны системы кроветворения:* нечасто - эозинофилия; единичные - уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов; частота неизвестна - недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение нечасто - вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия; единичные - тремор, нарушение равновесия; частота неизвестна - церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, нарушение психомоторных функций, ощущение жжения, паросмия.

*Со стороны органов зрения:* нечасто - нарушение зрения, включая нечеткость зрения; единичные - конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* единичные - нарушение слуха, шум / звон в ушах.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка; нечасто - бронхоспазм, в том числе обострение бронхиальной астмы, заложенность носа.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто - воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота нечасто - панкреатит (в редких случаях сообщалось о летальных последствиях при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту единичные - глоссит; частота неизвестна - стоматит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нечасто - нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность увеличение количества мочи, ухудшение течения фоновой протеинурии, повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - сыпь, в частности макулопапулезные; нечасто - ангионевротический отек, в очень исключительных случаях - нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз; единичные - эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз; редкие - реакция фоточувствительности; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориатический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто - мышечные спазмы, миалгия нечасто - артралгия.

*Эндокринные расстройства:* частота неизвестна - синдром ненадлежащего секрети АДГ.

*Метаболические нарушения:* часто - повышение уровня калия в крови нечасто - анорексия, снижение аппетита частота неизвестна - снижение уровня натрия в крови.

*Общие нарушения:* часто - боль в груди, повышенная утомляемость; нечасто - пирексия; единичные - астения.

*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - анафилактические и анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нечасто - повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгатов билирубина единичные - холестатическая желтуха, повреждения печеночных клеток; частота неизвестна - острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в очень исключительных случаях - с летальным исходом).

*Со стороны репродуктивной функции:* нечасто - транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо частота неизвестна - гинекомастия.

*Психические расстройства:* нечасто - снижение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость единичные - состояние спутанности сознания; частота неизвестна - нарушение внимания.

*Педиатрическая популяция.* Безопасность применения рамиприла изучалась с участием 325 детей и подростков в возрасте 2-16 лет в процессе 2 клинических исследований. Согласно результатам, характер и степень тяжести нежелательных реакций у детей были подобны тем, которые наблюдаются у взрослых, но частота возникновения некоторых реакций у детей была выше, чем у взрослых, а именно: тахикардия, заложенность носа и ринит: частые в педиатрической и редкие у взрослых пациентов.

Конъюнктивит: частые в педиатрической популяции и отдельные у взрослых пациентов.

Тремор и крапивница: редкие в педиатрической популяции и отдельные у взрослых пациентов.

Общий профиль безопасности рамиприла у детей и взрослых значимо не отличается.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период после регистрации препарата является важным мероприятием. Они позволяют продолжать мониторинг соотношения польза / риск при применении данного лекарственного средства.

Медицинским работникам необходимо сообщать о случаях каких-либо побочных реакций с помощью системы фармаконадзора Украины.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 (10 × 3) блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лек С. А., Польша/Lek S. A., Poland.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

95-010 Стриков, ул. Подлипие, 16, Польша/16, Podlipie Str., 95-010 Strykow, Poland (*производство по полному циклу*).

Ул. Доманиевска 50 С, Варшава, 02-672, Польша/ul. Domaniewska, 50 С, Warszawa, 02-672, Poland (*упаковка, выпуск серии*).

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).