

## РАМИПРИЛ-СЗ

Регистрационный номер: ЛП-001971

Торговое наименование: Рамиприл-СЗ

Международное непатентованное или группировочное наименование: рамиприл

Лекарственная форма: таблетки

### Состав:

1 таблетка содержит:

активное вещество: рамиприла – 2,5 мг / 5 мг / 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 96,5 мг / 143,5 мг / 188,0 мг; магия стеварат – 1,0 мг / 1,5 мг / 2,0 мг

### Описание

Таблетки с дозировкой 2,5 мг – белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской.

Таблетки с дозировкой 5 мг и 10 мг – белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской.

### Фармакотерапевтическая группа:

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: С09АА05

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

Образующий под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла – рамиприлат является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидпептидаза I). АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления (АД). Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное действие.

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, «сухого» кашля) также связано с повышением активности брадикинина.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении «лежа» и «стоя», без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Рамиприл значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1-2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3 - 6 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме рамиприла антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3 - 4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствует синдром «отмены»).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и

время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентраций общего холестерина (ОХ), снижение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки), при приеме рамиприла, начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда, снижается риск показателя смертности (на 27 %), риск внезапной смерти (на 30 %), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 27 %), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26 %).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

#### Фармакокинетика

Дозы приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50-60 %). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит – рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15 % (для дозы 2,5 мг) до 28 % (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита - рамиприлата - после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45 % (по сравнению с его биодоступностью после внутривенного введения в тех же дозах).

После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2 - 4 часа, соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с  $T_{1/2}$  рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и  $T_{1/2}$  рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом назначении препарата «эффективный»  $T_{1/2}$  в зависимости от дозы составляет 13-17 часов.

Связь с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73 %, а для рамиприлата – 56 %.

После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и приблизительно 500 л, соответственно.

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39 % радиоактивности выводится через кишечник и около 60 % -

почками. После внутривенного введения рамиприла 50-60 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприла около 70 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50 % и 30 %, соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 часов после приема.

Приблизительно 80 - 90 % метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10 – 20 % от общего количества, а содержание в моче неметаболизируемого рамиприла составляет приблизительно 2 %. В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

При нарушениях функции почек с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата. У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5 - 1,8 кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками).
- Диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в том числе с выраженной протеинурией, в особенности, при сочетании с артериальной гипертензией.
- Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:
  - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
  - у пациентов с инсультом в анамнезе;
  - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий;
  - у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС- ЛПВП, курение).
- Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-ые сутки) после острого инфаркта миокарда (см. раздел «Фармакодинамика»).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ, или к любому из компонентов препарата (см. раздел «Состав»).
- Ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе - риск быстрого развития ангионевротического отека (см. раздел «Побочное действие»).
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки).
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики.
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП).
- Первичный гиперальдостеронизм.

- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин при поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>) (опыт клинического применения недостаточен).
- Беременность.
- Период лактации.
- Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (опыт клинического применения недостаточен, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен).
- Возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен).
- Гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен).
- Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопоточные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития тяжелых анафилактических реакций) (см. разделы «Взаимодействия с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- Аферез липопротеинов низкой плотности с использованием сульфата декстрана (опасность развития тяжелых анафилактических реакций) (см. раздел «Особые указания»).
- Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел «Особые указания»).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

## Дополнительные противопоказания при применении препарата Рамиприл-С3 в острой стадии инфаркта миокарда:

- тяжелая сердечная недостаточность (функциональный класс IV по классификации NYHA);
- нестабильная стенокардия;
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- «легочное» сердце.

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий).
- Одновременное применение препарата Рамиприл-С3 с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется риск резкого снижения артериального давления, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией).
- Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
  - выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
  - хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием;
  - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек), у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек;
  - предшествующий прием диуретиков;
  - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения.
- Нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС).
- Нарушения функции почек (КК более 20 мл/мин. при поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении).

- Состояние после трансплантации почек.
- Системные заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии).
- Пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия).
- Гиперкалиемия.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Рамиприл противопоказан при беременности, так как может оказывать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигодименион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких.

Поэтому перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение ингибиторами АПФ должно быть прекращено.

В случае диагностирования беременности во время лечения препаратом Рамиприл-СЗ, следует, как можно скорее, прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Если лечение препаратом Рамиприл-СЗ необходимо в период кормления грудью, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Таблетки необходимо проглатывать целиком (не разжевывать), и заливать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (то есть, таблетки могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом.

Лечение препаратом Рамиприл-СЗ обычно является длительным, а его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.

Если не назначается иначе, то при нормальной функции почек и печени рекомендуются представленные далее режимы дозирования.

### **Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов)**

Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг рамиприла в сутки. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы - 10 мг в сутки.

В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточной гипотензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

### **При хронической сердечной недостаточности**

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 таблетки 2,5 мг). В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента, доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше она может даваться как однократно в сутки, так и делиться на 2 приема.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

### **При диабетической или недиабетической нефропатии**

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 таблетки 2,5 мг). Доза может увеличиваться до 5 мг один раз в сутки. При данных состояниях дозы более 5 мг один раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

### **Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском**

Рекомендованная начальная доза: 2,5 мг 1 раз в сутки.

В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 неделю лечения, а в течение следующих 3 недель лечения - увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

Дозы, превышающие 10 мг, в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Применение препарата у пациентов с КК менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.

### **Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями,**

### **развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-ые сутки) после острого инфаркта миокарда**

Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг в сутки, разделенная на две разовые дозы по 2,5 мг, которые принимаются одна утром, а вторая - вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней давать по 1,25 мг 2 раза в сутки (1/2 таблетки 2,5 мг). Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на две дозы, может даваться однократно. Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг.

В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом Рамиприл-СЗ, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы - 1,25 мг один раз в сутки (1/2 таблетки 2,5 мг) и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

### **Применение препарата Рамиприл-СЗ у отдельных групп пациентов**

#### **Пациенты с нарушениями функции почек**

При КК от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг). Максимально допустимая суточная доза - 5 мг.

*Пациенты с не полностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий)*

Начальная доза снижается до 1,25 мг/сутки (1/2 таблетки 2,5 мг).

*Пациенты с предшествующей терапией диуретиками*

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Рамиприл-СЗ или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла (1/2 таблетки 2,5 мг), принимаемой один раз в день, по утрам. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла (или) «петлевых» диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки (1/2 таблетки 2,5 мг).

*Пациенты с нарушениями функции печени*

Реакция АД на прием препарата Рамиприл-СЗ может как увеличиваться (за счет замедления выведения рамиприла), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприл). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза - 2,5 мг.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто: ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), не часто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $\geq 1/10000$ , включая отдельные случаи), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

### **Нарушения со стороны сердца:**

*Нечасто:* ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), сердцебиение, периферические отеки.

### **Нарушения со стороны сосудов**

*Часто:* чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния, «приливы» крови к коже лица, возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит;

*Нечасто:* «приливы» крови к коже лица.

*Редко:* возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит.

*Частота неизвестна:* синдром Рейно.

### **Нарушения со стороны центральной нервной системы**

*Часто:* головная боль, головокружение (ощущение «легкости» в голове);

*Нечасто:* вертиго, парестезия, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности).

*Редко:* тремор, нарушение равновесия.

*Частота неизвестна:* ишемия головного мозга, включая ишемический

инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций (снижение реакции), ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов).

#### Нарушения со стороны органа зрения

**Нечасто:** зрительные расстройства, включая нечеткость зрительного восприятия;

**Редко:** конъюнктивит.

#### Нарушения со стороны органа слуха

**Редко:** нарушения слуха, тиннитус (звон в ушах).

#### Нарушения психики

**Нечасто:** подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость.

**Редко:** спутанность сознания.

**Частота неизвестна:** нарушение внимания.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения:

**Часто:** «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка.

**Нечасто:** бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы, заложенность носа.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

**Часто:** воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

**Нечасто:** фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли в верхнем отделе живота, в том числе связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта;

**Редко:** глоссит;

**Частота неизвестна:** афтозные стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

**Нечасто:** повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови;

**Редко:** холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения;

**Частота неизвестна:** острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

**Нечасто:** нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

#### Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

**Нечасто:** преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо.

**Частота неизвестна:** гинекомастия.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

**Нечасто:** эозинофилия.

**Редко:** лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения, лимфаденопатия;

**Частота неизвестна:** угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

#### Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей:

**Часто:** кожная сыпь, в частности макулезнопапулезная.

**Нечасто:** ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек горта может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость);

**Редко:** экфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис;

**Очень редко:** реакции фотосенсибилизации;

**Частота неизвестна:** токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигиоидная или лихеноидная (пишаевидная) экзема или экантема, алопеция.

#### Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

**Часто:** мышечные судороги, миалгия;

**Нечасто:** артралгия.

#### Нарушения со стороны эндокринной системы:

**Частота неизвестна:** синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ).

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

**Часто:** повышение концентрации калия в крови;

**Нечасто:** анорексия, снижение аппетита;

**Частота неизвестна:** снижение концентрации натрия в крови.

#### Нарушения со стороны иммунной системы:

**Частота неизвестна:** анафилактические или анафилактичные

реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител.

#### Общие расстройства и нарушения в месте введения:

**Часто:** боли в груди, чувство усталости.

**Нечасто:** повышение температуры тела.

**Редко:** астеня (слабость).

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауриотиомалат) для внутривенного введения описан симптомокомплекс, включающий гиперемии кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие симптомокомплекса, включающего в себя лихорадку, миалгию, артралгию, серозит, васкулит, повышение СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилию, кожную сыпь, положительный тест на антинуклеарные антитела.

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие синдрома недостаточной секреции антидиуретического гормона.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

**Симптомы:** чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.

**Лечение:** промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (при возможности в течение первых 30 минут). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению электролитного баланса может быть добавлено введение альфа-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо мониторировать сувороточные концентрации креатинина и электролитов.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### **Противопоказанные комбинации**

– Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилонитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности. Риск развития тяжелых анафилактикоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение этих процедур, то следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

– Одновременное применение препарата Рамиприл-С3 и препаратов, содержащих алискирен

Одновременное применение препарата Рамиприл-С3 и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 60 мл/мин противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

– Одновременное применение препарата Рамиприл-С3 и антагонистов рецепторов к ангиотензину II

Одновременное применение препарата Рамиприл-С3 и антагонистов рецепторов к ангиотензину II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

### **Рекомендуемые комбинации**

– С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиролактоном, эплереноном [производным спиронолактона]), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, такролимус, циклоспорин; триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-тримоксазола [комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм]).

Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови, иногда значительно выраженное (при одновременном применении требуется тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови).

### **Комбинации, которые следует применять с осторожностью**

– С гипотензивными лекарственными средствами (например, диуретиками) и другими лекарственными средствами способными снижать АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для местной и общей анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином)

Потенцирование антигипертензивного эффекта; в отношении сочетания с диуретиками см. также разделы «Способ применения и

дозы), «Побочное действие», «Особые указания», при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

- Со *снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами*  
Возможно более выраженное снижение АД;
- С *вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопроterenолом, добутамином, допамином)*  
Уменьшение антигипертензивного действия препарата Рамиприл-С3, рекомендуется особенно тщательный контроль АД.
- С *аллопуринолом, прокаиномидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероидами) и другими лекарственными средствами, которые могут влиять на гематологические показатели*  
Совместное применение увеличивает риск развития гематологических реакций (см. раздел «Особые указания»)

- С *солями лития*  
Повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в сыворотке крови.

- С *гипогликемическими средствами (например, инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевин))*  
В связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих лекарственных средств, вплоть до развития гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их совместного применения с ингибиторами АПФ.

- С *вилдазептином*  
У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и вилдазептин, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

- С *ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролумусом*

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

- *Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*  
Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рачедакотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор несприлизна), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

#### **Комбинации, которые следует принимать во внимание**

- С *нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин, ацетилсалициловая кислота)*  
Возможно ослабление действия препарата Рамиприл-С3, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

- С *гепарином*  
Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

- С *натрия хлоридом*  
Ослабление антигипертензивного действия препарата Рамиприл-С3 и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

- С *этанолом*  
Усиление симптомов вазодилатации. Препарат Рамиприл-С3 может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

- С *эстрогенами*  
Ослабление антигипертензивного действия препарата Рамиприл-С3 (задержка жидкости).

- *Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых*

Ингибиторы АПФ, включая препарат Рамиприл-С3, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

- *Тканевые активаторы пламиногена*  
В observationalных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов,

принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

#### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Перед началом лечения препаратом Рамиприл-С3 необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Рамиприл-С3 (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации в связи с увеличением объема циркулирующей крови).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно «петлевых») необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8-ми часов для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Рамиприл-С3 применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью ВРААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. раздел «С осторожностью»).

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Рамиприл-С3 следует начинать **только** в условиях стационара.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко - развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий) лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и снижения содержания натрия в крови.

Во время лечения препаратом Рамиприл-С3 не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного возникновения выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, либо нарушения глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата. Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки, или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания) может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: подкожное введение 0,3-0,5 мг или внутривенно капельное введение 0,1 мг эпинефрина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (в/в, в/м, или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных средств (антагонистов H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности ингибиторов фермента C<sub>1</sub>-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к аспирину ингибиторов фермента C<sub>1</sub>-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 часов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФб менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (пчелы,

ось), и одновременный приём ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчёлы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменён соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмозамещения с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилонитрильных мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного использования рамиприла и использования такого рода мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе липопротеинов низкой плотности с применением сульфата декстрана. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Рамиприл-С3 может быть или усиленной или ослабленной. Кроме этого у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога об применении ингибиторов АПФ.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ.

**Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Рамиприл-С3 (до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев лечения)**

**Контроль функции почек (определение сывороточных концентраций креатинина)**

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почки, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина может быть показателем снижения функции почек).

**Контроль концентрации электролитов**

Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью.

**Контроль гематологических показателей (концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула)**

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови, для выявления возможной лейкопении. Более регулярный мониторинг рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления

лейкопении, что особенно важно у пациентов с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ.

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадка, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

**Определение активности «печеночных» ферментов, концентрации билирубина в крови**

При появлении желтухи или значимого повышения активности «печеночных» ферментов лечение препаратом Рамиприл-С3 следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ**

В период лечения препаратом Рамиприл-С3 необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, включая управление транспортным средством, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, т.к. на фоне его приема возможно появление головокружения, снижения скорости психомоторных реакций, внимания, особенно после приема первой дозы.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.

По 10 или 14 таблеток в упаковке ячеюйковые контурные из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 28, 30 или 90 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку или флакон, 3, 6, 9 упаковок ячеюйковых контурных по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4 упаковки ячеюйковые контурные по 14 таблеток, вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
тел/факс: (812) 309-21-77.

## **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**

НАО «Северная звезда», Россия

*Юридический адрес предприятия-производителя:*

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

*Адрес производителя и принятия претензий:*

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
тел/факс: (812) 309-21-77.



Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).

Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.

Сертификат GMP выдан Европейским агентством.