Склад

діюча речовина: раміприл (ramipril);

кожна таблетка містить 5 мг або 10 мг раміприлу;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, маніт (Е 421), кальцію карбонат, натрію стеарилфумарат, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: таблетки жовтого або світло-жовтого кольору з характерним жовтим пігментом, круглі, плоскі, з лінією поділу з однієї сторони і гладкі з іншої сторони;

таблетки по 10 мг: таблетки жовтого або світло-жовтого кольору з характерним жовтим пігментом, овальні, двоопуклі, гладкі з обох сторін.

Фармакотерапевтична група

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл. Код АТХ С09А А05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: АПФ; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розщеплення активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розщеплення брадикініну призводить до розширення кровоносних судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат сприяє зменшенню секреції альдостерону. Реакція на монотерапію інгібіторами АПФ у середньому була менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси (афро-

карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої характерний низький рівень реніну при артеріальній гіпертензії), ніж у представників інших рас.

Фармакодинаміка.

Антигіпертензивні властивості

Прийом раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Зазвичай значних змін ниркового плазмотоку або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) не відбувається. Застосування раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні хворого, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає через 1-2 години після прийому одноразової дози препарату. Максимальний ефект одноразової дози зазвичай досягається через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому одноразової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Серцева недостатність. Доведено, що застосований як доповнення до традиційної терапії діуретиками та, якщо необхідно, серцевими глікозидами раміприл ефективний для пацієнтів із серцевою недостатністю II−IV функціональних класів за NYHA. Препарат виявляє сприятливий вплив на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, загального периферичного судинного опору, підвищення серцевого викиду і покращення серцевого індексу). Він також зменшує нейроендокринну активацію.

Клінічна ефективність та безпека

Профілактика серцево-судинних захворювань/нефропротекція

Було проведено превентивне плацебо-контрольоване дослідження (дослідження HOPE) за участю понад 9200 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували раміприл. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з високим ризиком виникнення серцево-судинного захворювання після перенесеного

атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнти з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності або паління).

Це дослідження продемонструвало, що раміприл статистично достовірно зменшує частоту виникнення інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті та інсульту як окремо, так і в комбінації (первинна комбінована кінцева точка).

Дослідження HOPE: основні результати

Показник	Раміприл	Плацебо	Відносний ризик (95 % довірчий інтервал (ДІ))	Значення p
	%	%		
Усі пацієнти	n=4,645	n=4,652		
Первинна комбінована кінцева точка	*14*	*17,8*	*0,78 (0,7−0,86)*	*<0,001*
Інфаркт міокарда	*9,9*	*12,3*	*0,80 (0,7−0,9)*	*<0,001*
Серцево-судинна смерть	*6,1*	*8,1*	*0,74 (0,64−0,87)*	*<0,001*
Інсульт	*3,4*	*4,9*	*0,68 (0,56−0,84)*	*<0,001*
Вторинні кінцеві точки				
Смерть із будь-якої причини	*10,4*	*12,2*	*0,84 (0,75−0,95)*	*0,005*
Потреба у реваскуляризації	*16,0*	*18,3*	*0,85 (0,77−0,94)*	*0,002*

Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	*12,1*	*12,3*	*0,98 (0,87−1,1)*	*не достовірно*
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	*3,2*	*3,5*	*0,88 (0,7−1,1)*	*0,25*
Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом	*6,4*	*7,6*	*0,84 (0,72−0,98)*	*0,03*

У процесі дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчався ефект, що виникав при додаванні раміприлу в дозі 10 мг до існуючої схеми лікування порівняно з плацебо у 3577 пацієнтів віком від 55 років (верхнього вікового обмеження не було) з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор серцево-судинного ризику).

Результати первинного аналізу продемонстрували, що у 117 (6,5 %) учасників дослідження, які отримували раміприл, та у 149 (8,4 %), які отримували плацебо, розвинулася виражена нефропатія, що відповідає відносному зниженню ризику на 24 %; 95 % ДІ [3-40], p=0,027.

Дослідження REIN, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, проводилося з метою оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження ШКФ у 352 пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним тиском (віком 18−70 років), у яких спостерігалася легка (середня кількість виведеного білка зі сечею >1 та <3 г на добу) або тяжка (середня кількість виведеного білка із сечею ≥3 г на добу) протеїнурія внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії. Обидві підгрупи були проспективно стратифіковані.

Результати основного аналізу стану пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією (підгрупа, яка достроково припинила участь у дослідженні, оскільки була доведена користь від лікування у групі раміприлу) продемонстрували, що середня інтенсивність зниження ШКФ за місяць була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо: −0,54 (0,66) порівняно з −0,88 (1,03) мл/хв/місяць, p=0,038. Таким чином, міжгрупова різниця становила 0,34 [0,03−0,65] мл/хв/місяць та приблизно 4 мл/хв/рік; 23,1 % пацієнтів групи раміприлу досягли комбінованої вторинної кінцевої точки – подвоєння концентрації креатиніну у плазмі крові та/або термінальної стадії захворювання

нирок (необхідність проведення гемодіалізу або трансплантації нирки) – порівняно із 45,5 % у групі плацебо (p=0,02).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (дослідження впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на загальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження діабетичної нефропатії у ветеранів)] вивчалося застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів зі серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом 2-го типу зі супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали значущих переваг комбінованої терапії щодо ниркових і/або серцево-судинних наслідків та смертності, тоді як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на подібні фармакодинамічні характеристики цих препаратів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Отже, інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

У дослідженні ALTITUDE (дослідження впливу аліскірену на стан пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену порівняно з групою прийому плацебо було відмічено більшу частоту летальних випадків через серцево-судинні захворювання та інсульт, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ, які являли собою особливий інтерес (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і дисфункція нирок).

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда

У дослідженні AIRE брали участь понад 2000 пацієнтів із минущими/постійними симптомами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда.

Лікування раміприлом розпочинали через 3-10 днів після виникнення гострого інфаркту міокарда. Це дослідження продемонструвало, що після завершення періоду подальшого спостереження, який у середньому становив 15 місяців, кількість летальних випадків у групі пацієнтів, які отримували раміприл, становила 16,9 %, а у групі плацебо – 22,6 %. Це означає абсолютне зниження смертності на 5,7 % та відносне зниження ризику на 27 % (95 % ДІ [11−40 %]).

Педіатрична популяція

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 244 пацієнтів віком від 6 до 16 років з артеріальною гіпертензією (у 73 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія) пацієнти отримували низькі, середні або високі дози раміприлу з метою досягнення у них плазмових концентрацій раміприлату, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг; 5 мг та 20 мг з розрахунку за масою тіла. По закінченні періоду 4 тижні було виявлено, що раміприл був неефективним щодо кінцевої точки – зниження систолічного артеріального тиску, однак він знижував діастолічний тиск при застосуванні найвищої дози досліджуваного діапазону. Було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу знижують систолічний і діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей із підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такого ефекту не спостерігалося у процесі 4-тижневого рандомізованого подвійного сліпого дослідження з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу і в якому взяли участь 218 педіатричних пацієнтів віком 6−16 років (у 75 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія). У процесі цього дослідження після відміни препарату спостерігалося помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного артеріального тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах досліджуваного діапазону доз раміприлу [низькі дози (0,625 – 2,5 мг), середні дози (2,5 – 10 мг) або високі дози (5 – 20 мг)] із розрахунку за масою тіла. У досліджуваній педіатричній популяції раміприл не виявляв лінійного дозозалежного ефекту.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, ступінь всмоктування становить щонайменше 56 % і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту

раміприлату після перорального застосування раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальні концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому раміприлу. Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові досягається приблизно на 4 день лікування.

Розподіл

Зв’язування раміприлу з білками плазми крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – 56 %.

Метаболізм

Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату, дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

Виведення

Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. Через потужне насичувальне зв’язування з АПФ і повільну дисоціацію зі зв’язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові.

Після прийому повторних доз раміприлу 1 раз на добу ефективний період напіввиведення становить 13-17 годин для доз 5-10 мг і більше для нижчих доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв’язування з раміприлатом є насичувальною.

Пацієнти із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

У пацієнтів із порушеннями функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату в плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

Пацієнти із порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

У пацієнтів із порушеннями функції печінки метаболізм раміприлу з утворенням раміприлату був уповільнений через зниження активності печінкових естераз, а рівень раміприлу в плазмі крові у цих пацієнтів був підвищений. Втім максимальна концентрація раміприлату в цих пацієнтів не відрізнялася від такої в осіб з нормальною функцією печінки.

Період годування груддю

Після застосування одноразової дози раміприлу перорально його рівень у материнському молоці був нижче межі виявлення. Однак ефект при багаторазовому застосуванні не відомий.

Педіатрична популяція

Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією віком 2-16 років з масою тіла >10 кг. Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та значною мірою метаболізувався до раміприлату. Максимальна концентрація раміприлату в плазмі крові досягалася через 2-3 години. Кліренс раміприлату значною мірою корелював з масою тіла ($p<0,01$), а також із дозою препарату ($p<0,001$). Кліренс та об’єм розподілу збільшувалися прямо пропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівнянними з експозицією у дорослих при застосуванні раміприлу у дозі 5 мг. В результаті застосування дози 0,2 мг/кг у дітей досягалися рівні експозиції, які були вищими, ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози 10 мг на добу у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки

При пероральному застосуванні тваринами (гризуни та собаки) з’ясувалося, що раміприл не спричиняє гострих токсичних явищ. Дослідження із тривалим пероральним введенням препарату проводили на щурах, собаках та мавпах. У всіх цих трьох видів тварин спостерігалися зміни електролітного балансу та картини крові. У собак та мавп, які отримували препарат у дозі 250 мг/кг маси тіла на добу, було помічено значне збільшення юкстагломерулярного апарату, що є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щури, собаки та мавпи переносили добові дози препарату, які становили 2; 2,5 та 8 мг/кг маси тіла на добу відповідно. При цьому небажані ефекти у них не виникали.

Дослідження репродуктивної токсичності, проведені на щурах, кролях та мавпах, не виявили жодних тератогенних властивостей препарату. Негативний вплив на фертильність не спостерігався ані у самців, ані у самиць щурів.

Введення раміприлу самицям щурів під час вагітності та лактації призводило до необоротного ушкодження нирок (розширення ниркової миски) у потомства при застосуванні доз 50 мг/кг маси тіла на добу та вище.

Численні випробування на мутагенність із застосуванням різних тест-систем не виявили мутагенних або генотоксичних властивостей раміприлу.

Показання

§ Лікування артеріальної гіпертензії.

§ Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальних наслідків у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту або захворювання периферичних судин);
- цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

§ Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

§ Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами.

§ Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів із клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

Протипоказання

§ Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, або до інших інгібіторів АПФ.

§ Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів

рецепторів ангіотензину II).

§ Одночасне застосування зі сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

§ Одночасне застосування екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

§ Виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

§ Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

§ Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

§ Одночасне застосування раміприлу з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації

Сакубітрил/валсартан

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі *сакубітрилом/валсартаном* протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування раміприлом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу.

Екстракорпоральна терапія

Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншої діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних лікарських засобів.

Комбінації, що вимагають запобіжних заходів

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм та його фіксовані комбінації зі сульфаметоксазолом, такролімус, циклоспорин)

Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші речовини, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)

Слід очікувати збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування» щодо діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу Рекомендується ретельний моніторинг артеріального тиску.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть впливати на картину крові

Підвищена ймовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі літію

Інгібітори АПФ можуть зменшити екскрецію літію, що може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно ретельно контролювати рівень літію.

Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін. Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) й ацетилсаліцилова кислота

Очікується зниження антигіпертензивного ефекту раміприлу. Також одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Сіль. При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту препарату.

Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Інгібітори mTOR або інгібітори DPP-4

Можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби, як інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Слід з обережністю розпочинати таку терапію (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори неприлізину (НЕП)

Повідомлялося про потенційне зростання ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітора НЕП, наприклад рацекадотрилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Сакубітрил/валсартан

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Особливості щодо застосування

Особливі групи пацієнтів

Вагітність

Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібітором АПФ вважається необхідним, пацієнткам, які планують завагітніти, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний препарат, який має встановлений

профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, при необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії

§ *Пацієнти зі значним підвищенням активності РААС*

Ризик раптового відчутного зниження артеріального тиску із порушеннями функції нирок внаслідок пригнічення АПФ підвищується у пацієнтів із вираженою активацією РААС, особливо якщо інгібітор АПФ або супутній діуретичний засіб призначають вперше або при першому підвищенні дози.

Суттєвого підвищення активності РААС, що потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- із декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою перешкодою для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аортального або мітрального клапана);
- з однобічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинутися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Зазвичай рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригуючі заходи слід ретельно зважити щодо ризику виникнення перевантаження об’ємом).

§ *Подвійна блокада РААС*

Зафіксовано, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (у тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв’язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів

ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

§ *Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.*

§ *Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.*

У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

§ *Пацієнти літнього віку*

Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Хірургічні втручання

Рекомендується припиняти лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, якщо це можливо, за 1 день до хірургічного втручання.

Контроль функції нирок

Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час лікування і коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. У разі наявності ураження нирок потрібне особливо ретельне спостереження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик порушення функції нирок, здебільшого у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадження нирки, а також у разі ураження ниркових судин, в тому числі у пацієнтів із гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

Ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про окремі випадки ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення ангіоневротичного набряку (ознаками можуть бути, наприклад, припухлість дихальних шляхів чи язика з чи без порушення дихання)

може підвищуватись у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби, як інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус), вілдагліптин або інгібіторів НЕП (таких як рацекадотрил).

Комбінація раміприлу зі сакубітрилом/валсартаном протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадку ангіоневротичного набряку прийом препарату потрібно припинити та негайно призначити невідкладну терапію. Пацієнти мають перебувати під наглядом лікаря протягом принаймні 12-24 годин до повного зникнення симптомів.

При лікуванні інгібіторами АПФ спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечнику (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації

Імовірність і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується при прийомі інгібіторів АПФ. Перед десенсибілізацією потрібно розглянути можливість тимчасового припинення прийому раміприлу.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігали гіперкаліємію. Ризик виникнення гіперкаліємії вищий у пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів віком від 70 років, у пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом, у тих, хто отримує солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію, або при таких станах як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо вважається доцільним сумісне застосування вищезазначених препаратів, рекомендується регулярне моніторування рівня калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль електролітної рівноваги. Гіпонатріємія

У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію

у осіб літнього віку та в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у плазмі крові. Частіше контроль бажано проводити на початку лікування та пацієнтам із порушеннями функції нирок, супутнім колагенозом (наприклад, із системним червоним вовчаком або склеродермією) або тим, хто приймає інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності

Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників європеоїдної раси. Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може виявитися менш ефективним для зниження рівня артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси. Це може бути зумовлено тим, що у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам’ятати при можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю. Бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному вигодовуванні новонароджених або недоношених немовлят.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати швидкість його реакції, що є ризикованим у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами).

Це, зазвичай, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування раміприлом. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовують перорально.

Раміприл рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі, оскільки вживання їжі не впливає на біодоступність препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Таблетки по 5 мг призначені для розподілу навпіл для отримання дози 2,5 мг. Їх не можна розжовувати або подрібнювати. У випадку призначення дози 1,25 мг слід застосовувати препарати раміприлу з можливістю такого дозування.

Дорослі

Пацієнти, які застосовують діуретики

На початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно отримують діуретики. У подібних випадках рекомендується проявляти обережність, оскільки у цих пацієнтів можливе зниження об’єму циркулюючої крові та/або кількості електролітів.

Бажано припинити застосування діуретика за 2-3 дні до початку лікування раміприлом, якщо це можливо (див. розділ «Особливості застосування»). У

пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування слід розпочинати з дози 1,25 мг. Потрібно ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування раміприлу слід коригувати залежно від цільового рівня артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску. Раміприл можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з антигіпертензивними лікарськими засобами інших класів (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Початкова доза

Лікування препаратом слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу.

У пацієнтів зі значною активацією РААС після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Титрування дози та підтримуюча доза

Дозу можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза раміприлу становить 10 мг на добу. Зазвичай препарат приймають 1 раз на добу.

Профілактика серцево-судинних захворювань

Початкова доза

Рекомендована початкова доза препарату становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза

Залежно від індивідуальної переносимості препарату дозу слід поступово збільшувати. Рекомендується подвоїти дозу через 1-2 тижні лікування, а потім через 2-3 тижні збільшити її до цільової підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу.

Лікування захворювання нирок

Пацієнти з цукровим діабетом та мікроальбумінурією

Початкова доза

Рекомендована початкова доза препарату становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза

Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу можна збільшувати. Через 2 тижні лікування одноразову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Пацієнти з цукровим діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику

Початкова доза

Рекомендована початкова доза препарату становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза

Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшити. Через 1-2 тижні лікування добову дозу рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2-3 тижні лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

Пацієнти з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г на добу

Початкова доза

Рекомендована початкова доза препарату становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза

Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшити. Через 2 тижні лікування одноразову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Серцева недостатність із клінічними проявами

Початкова доза

Для пацієнтів, стан яких стабілізувався після лікування діуретиками, рекомендована початкова доза становить 1,25 мг на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза

Дозу раміприлу титрують шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розподілити дозу на 2 прийоми.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда при наявності серцевої недостатності

Початкова доза

Через 48 годин після виникнення інфаркту міокарда пацієнтам, стан яких є клінічно та гемодинамічно стабільним, слід призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді застосовувати дозу 1,25 мг 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

Титрування дози та підтримуюча доза

У подальшому добову дозу необхідно підвищувати шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу.

Коли це можливо, підтримуючу добову дозу розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA)) одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів раміприлом, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Добова доза для пацієнтів із порушеннями функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить ≥60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;

- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова доза становить 1,25 мг на добу, а максимальна добова доза – 5 мг;
- пацієнти з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через кілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнти із порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування раміприлом пацієнтів із порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг.

Пацієнти літнього віку

Початкова доза повинна бути нижчою, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово з огляду на вищу імовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу − 1,25 мг раміприлу.

Також дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Діти.

Раміприл не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років, оскільки даних щодо ефективності та безпеки застосування цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

Передозування

Симптоми передозування інгібіторами АПФ можуть включати надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність. Стан пацієнта слід ретельно контролювати. Призначати симптоматичне та підтримуюче лікування. Запропоновані заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, призначення сорбентів) і засоби для відновлення гемодинамічної стабільності, включаючи призначення α_1-адренергічних агоністів або ангіотензину II (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

Побічні ефекти

Профіль безпеки раміприлу містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 і <1/10), нечасто (≥1/1000 і <1/100), рідко (≥1/10000 і <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (частота не визначена за наявними даними).

У кожній групі побічні явища представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

З боку крові та лімфатичної системи:

нечасто: еозинофілія;

рідко: зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів;

частота невідома: недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

частота невідома: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

З боку ендокринної системи:

частота невідома: синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні та аліментарні порушення:

часто: підвищення рівня калію у крові;

нечасто: анорексія, зниження апетиту;

частота невідома: зниження рівня натрію у крові.

Психічні розлади:

нечасто: зниження настрою, тривожність, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість;

рідко: стан сплутаної свідомості;

частота невідома: порушення уваги.

З боку нервової системи:

часто: головний біль, запаморочення;

нечасто: вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія;

рідко: тремор, порушення рівноваги;

частота невідома: церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печії, паросмія.

З боку органів зору:

нечасто порушення зору, включаючи нечіткість зору;

рідко: кон’юнктивіт.

З боку органів слуху та лабіринту:

рідко: порушення слуху, шум/дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи:

нечасто: ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки;

Судинні порушення:

часто: артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе;

нечасто: почервоніння, відчуття припливів;

рідко: стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт;

частота невідома: синдром Рейно.

З боку дихальної системи:

часто: непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, диспное (задишка);

нечасто: бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми, закладеність носа.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання;

нечасто: панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечнику, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті;

рідко: глосит;

частота невідома: афтозний стоматит.

Гепатобіліарні порушення:

нечасто: підвищення рівня печінкових ензимів і/або кон’югатів білірубіну;

рідко: холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин;

частота невідома: гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

часто: висипання, зокрема макулопапульозні;

нечасто: ангіоневротичний набряк, у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз; рідко: ексфоліативний дерматит, кропив’янка, оніхоліз;

дуже рідко: реакція фоточутливості;

частота невідома: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

З боку опорно-рухового апарату:

часто: м’язові спазми, міалгія;

нечасто артралгія.

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто: порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення кількості сечі, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові.

З боку репродуктивної функції та молочних залоз:

нечасто: транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо;

частота невідома: гінекомастія.

Загальні розлади:

частобіль у грудях, підвищена втомлюваність;

нечасто: пірексія;

рідко: астенія.

Педіатрична популяція

Безпека застосування раміприлу вивчалася за участю 325 дітей та підлітків віком 2−16 років у процесі 2 клінічних досліджень. Згідно з результатами, характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, які спостерігаються у дорослих, але частота виникнення деяких реакцій у дітей була вищою, ніж у дорослих, а саме: тахікардія, закладеність носа та риніт: часто – у педіатричній популяції та нечасто – у дорослих пацієнтів.

Кон’юнктивіт: часто – у педіатричній популяції та рідко – у дорослих пацієнтів.

Тремор і кропив’янка: нечасто – у педіатричній популяції та рідко – у дорослих пацієнтів.

Загальний профіль безпеки раміприлу у дітей і дорослих значущо не відрізняється.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції у ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та заявнику через форму зворотного зв’язку на вебсайті: https://kusum.ua/pharmacovigilance/.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 14 таблеток у блістері. По 2 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.