

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамиприл-АКОС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рамиприл-АКОС

Международное непатентованное или группировочное наименование: рамиприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: рамиприл – 2,5 мг, 5,0 мг, 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят), целлюлоза микрокристаллическая, краситель железа оксид красный (железа оксид красный), лактозы моногидрат.

Описание: Таблетки круглые, плоскоцилиндрические с фаской, с риской для дозировки 2,5 мг, без риски для дозировок 5 мг и 10 мг, розового цвета со слабым коричневатым оттенком с видимыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA05.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла – рамиприлат – является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза 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 в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению концентраций ионов калия в сыворотке крови.

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) 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 почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1–2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3–6 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме препарата Рамиприл-АКОС 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 (отсутствие синдрома «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 (уменьшает постнагрузку 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 проведении гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает частоту возникновения альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания 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 проведении процедур реваскуляризации и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2–9 сутки), применение рамиприла, начатое с 3-го по 10-й день острого инфаркта миокарда, снижало смертность (на 27 %), риск внезапной смерти (на 30 %), риск прогрессирования сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 23 %), 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

После 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 ч, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 ч, 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 ч.

Связывание с белками плазмы крови для рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 73 % и 56 %, соответственно.

После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и 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 рамиприлата около 70 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата 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 ч после приема.

Приблизительно 80–90 % метаболитов в моче и желчи составляют рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10–20 % от общего количества, а содержание в моче неметаболизированного 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

Рамиприл-АКОС показан к применению у взрослых.

- 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 смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:
 - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
 - у пациентов с инсультом в анамнезе;
 - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий в анамнезе;
 - 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 по 9 сутки) после острого инфаркта миокарда (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из компонентов препарата.

- 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 артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с комбинированной терапией сакубитрил/валсартан (высокий риск развития ангионевротического отека), см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания».
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана, или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Гемодиализ.
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Возраст до 18 лет (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила

(риск развития тяжелых анафилактических реакций) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

- Аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (риск развития тяжелых анафилактических реакций) (см. раздел «Особые указания»).
- Гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел «Особые указания»).
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) (см. раздел «Особые указания»).

Дополнительные противопоказания при применении препарата в острой стадии инфаркта миокарда:

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

С осторожностью

- Одновременное применение препарата Рамиприл-АКОС с препаратами, содержащими алискирен, или АРА II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) - имеется повышенный риск резкого снижения артериального давления, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией) (см. раздел «Особые указания»).
- Состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий).
- 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 препараты 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 препарата Рамиприл-АКОС; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше «Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС»).
- Нарушения функции почек (СКФ более 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении.
- Состояние после трансплантации почки.
- 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 во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии (см. раздел «Особые указания»).
- Применение у пациентов негроидной расы (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Рамиприл противопоказан при беременности, так как он может оказывать токсическое действие на плод (нарушение развития почек, нарушение функции почек, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких) и новорожденного (почечная недостаточность, олигурия, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

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

Если воздействие ингибиторов АПФ имело место во втором триместре беременности или на более поздних сроках, рекомендуется ультразвуковое исследование плода для контроля функции почек и состояния костей черепа. Новорожденных, чьи матери во время беременности принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно наблюдать из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

Если лечение препаратом Рамиприл-АКОС необходимо в период грудного вскармливания, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки необходимо проглатывать целиком (не разжевывая) и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от времени 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 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

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 удастся 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 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.

Хроническая сердечная недостаточность

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

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

Диабетическая или недиабетическая нефропатия

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 таблетки по 2,5 мг). Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки.

Снижение 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.

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда

Начальная доза

Лечение может быть начато не ранее чем через 48 часов от момента инфаркта миокарда (предпочтительно со 2-х по 9-е сутки заболевания) у клинически и гемодинамически стабильных пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Рекомендованная начальная доза рамиприла составляет 2,5 мг 2 раза в сутки (утром и вечером).

После приема первой дозы пациент должен находиться под врачебным наблюдением не менее двух часов, или же не менее одного часа после стабилизации АД. При непереносимости первой дозы рамиприла (чрезмерное снижение АД), рекомендуется применение рамиприла в дозе 1,25 мг 2 раза в сутки в течение двух дней с последующим увеличением дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки. Если не удастся увеличить дозу рамиприла до 2,5 мг 2 раза в сутки, то применение препарата необходимо прекратить.

Титрование и поддерживающая доза

В дальнейшем, в зависимости от реакции пациента, дозу рамиприла рекомендуется увеличивать вдвое с интервалом в 1–3 дня до целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза рамиприла составляет 10 мг (предпочтительным является разделение суточной дозы на 2 приема).

В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения рамиприлом, то рекомендуется начинать лечение с наименьшей возможной дозы (1,25 мг 1 раз в сутки) и соблюдать особую осторожность при каждом увеличении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При СКФ от 50 до 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (1/2 таблетки по 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 1 раз в сутки (1/2 таблетки по 2,5 мг).

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала лечения препаратом Рамиприл-АКОС 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 по 2,5 мг), принимаемой 1 раз в сутки утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) диуретиков, особенно «петлевых» диуретиков, пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание развития неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с нарушениями функции печени

Реакция АД на прием препарата Рамиприл-АКОС может как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и ослабляться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза – 2,5 мг.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Указанные ниже нежелательные эффекты даны в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\% - <10\%$); нечасто ($\geq 0,1\% - <1\%$); редко ($\geq 0,01\% - <0,1\%$); очень редко ($<0,01\%$, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия.

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых); повышение титра антинуклеарных антител.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение содержания калия в крови.

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Частота неизвестна: снижение содержания натрия в крови.

Психические нарушения

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

Редко: спутанность сознания.

Частота неизвестна: нарушение внимания.

Нарушения со стороны 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, ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов).

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушения зрения, включая расплывчатость изображения.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: нарушения слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния.

Нечасто: «приливы» крови к коже лица.

Редко: стеноз сосудов, гипоперфузия (усиление нарушения кровообращения на фоне стеноза сосудов), васкулит.

Частота неизвестна: синдром Рейно.

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 утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: воспалительные реакции в желудке и кишечнике, нарушения 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, боль в верхних отделах живота, в том числе связанная с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта.

Редко: глоссит.

Частота неизвестна: афтозный стоматит (воспалительные реакции 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 (крайне редко с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь, в частности макуло-папулезная.

Нечасто: ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение).

Редко: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз.

Очень редко: реакции фотосенсибилизации.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечные судороги, миалгия.

Нечасто: артралгия.

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: эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо.

Частота неизвестна: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: боль в груди, чувство усталости.

Нечасто: повышение температуры тела.

Редко: астения (слабость).

Передозировка

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

Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (по возможности в течение первых 30 минут). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению водно-электролитного баланса может быть добавлено введение альфа₁-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного электрокардиостимулятора. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Отсутствует опыт применения форсированного диуреза, изменения pH мочи, гемофильтрации или

гемодиализа для ускоренного выведения рамиприла и рамиприлата из организма при передозировке препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

С комбинированной терапией сакубитрил/валсартан

Совместное применение ингибиторов АПФ и комбинации АРА II и ингибитора нейтральной эндопептидазы (син.: НЭП, неприлизин) – сакубитрил/валсартан – противопоказано из-за риска развития ангионевротического отека. Лечение препаратом Рамиприл-АКОС не следует начинать до тех пор, пока сакубитрил и валсартан не выведутся из организма. В случае перехода с терапии препаратом Рамиприл-АКОС на комбинированную терапию сакубитрил/валсартан, не следует начинать терапию данной комбинацией препаратов до тех пор, пока рамиприл не выведется из организма.

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-АКОС и препаратов, содержащих алискирен

Одновременное применение препарата Рамиприл-АКОС с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Одновременное применение препарата Рамиприл-АКОС и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, спиронолактоном, триамтереном, эплереноном (производное спиронолактона)), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке

крови (включая АРА 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 регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С гипотензивными лекарственными средствами (например, диуретиками) и другими лекарственными средствами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной 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 регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами
Возможно более выраженное снижение АД.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, добутамином, допамином)

Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, рекомендуется особенно тщательный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, 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. Необходим контроль концентрации лития в сыворотке крови.

С гипогликемическими средствами (например, инсулином, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины))

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 ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином

Повышенный риск развития ангионевротического отека.

С ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимуcom, сиролимусом, эверолимусом

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

С рацекадотрилом

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (син.: НЭП, неприлизин), таких как рацекадотрил (средство для лечения диарей), сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека.

С эстрамустином

Повышенный риск развития ангионевротического отека.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С нестероидными противовоспалительными средствами (индометацин, ацетилсалициловая кислота)

Возможно ослабление действия препарата Рамиприл-АКОС, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином – возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С натрия хлоридом – ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом – усиление симптомов вазодилатации. Препарат Рамиприл-АКОС может усиливать воздействие этанола на организм.

С эстрогенами – ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых
Ингибиторы АПФ, включая препарат Рамиприл-АКОС, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

С препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат)

При одновременном применении ингибиторов АПФ (включая рамиприл) с препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) сообщалось о развитии следующих реакций: приливы крови к коже лица, тошнота, рвота и гипотензия.

С тканевыми активаторами плазминогена

В обсервационных 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-АКОС 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 рамиприла (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении 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 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Рамиприл-АКОС применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, 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-АКОС 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-АКОС не рекомендуется употреблять алкоголь (этанол).

Преходящее чрезмерное снижение АД не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного развития выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Одновременное применение препарата Рамиприл-АКОС с препаратами, содержащими алискирен, или с АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией. Одновременное применение препарата Рамиприл-АКОС и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременное применение с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ангионевротический отек

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отека 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 внутривенное капельное введение 0,1 мг эпинефрина (адреналина) (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно, внутримышечно или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных препаратов (антагонистов H₁ и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности ингибиторов фермента C₁-эстеразы, можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента C₁-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

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.

При одновременном применении с другими препаратами, которые могут вызывать развитие ангионевротического отека, повышается риск возникновения ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказание», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (таких как пчелы, осы), и одновременный прием 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 (таких как пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменён соответствующим лекарственным препаратом другой группы.

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

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Рамиприл-АКОС может быть 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»).

Хирургические вмешательства

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ.

Кашель

При применении препарата Рамиприл-АКОС может возникнуть сухой, непродуктивный, длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Этнические особенности

Препарат Рамиприл-АКОС, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Препарат Рамиприл-АКОС следует с осторожностью назначать пациентам негроидной расы из-за более высокого риска развития ангионевротического отека.

Пациенты после трансплантации почек

Опыт применения препарата Рамиприл-АКОС у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, недостаточен.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Рамиприл-АКОС (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 содержания электролитов

Рекомендуется регулярный контроль содержания калия и натрия 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 (гемоглобин, 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/мкл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ.

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадки, 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 рамиприлом следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат, так как в его состав входит лактозы моногидрат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.

По 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 3, 4, 6, 9 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»), Россия.

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

Производитель

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»), Россия.

Курганская обл., г.о. г. Курган, г. Курган, проспект Конституции, стр. 7/27.

Выпускающий контроль качества

Курганская обл., г.о. г. Курган, г. Курган, проспект Конституции, стр. 7/32.