

## **Состав**

*действующие вещества:*

1 капсула содержит 100 мг ацетилсалициловой кислоты, 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата) и 2,5 мг рамиприла;

*вспомогательные вещества:*

*для таблеток ацетилсалициловой кислоты:* целлюлоза микрокристаллическая натрия крахмала (тип А) тальк Opadry AMB белый OY-B-28920;

*для таблеток аторвастатина:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный 1500; кальция карбонат; гидроксипропилцеллюлоза; полисорбат 80 кросповидон тип А; кремния диоксид коллоидный магния стеарат Opadry зеленый 06O21881;

*для таблеток рамиприла:* гипромеллоза 2910; целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный 1500; натрия стеарилфумарат; Opadry AMB желтый 80W32039;

*твердая капсула:* желатин; титана диоксид (E 171) железа оксид черный (E172) чернила черное.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:* непрозрачные, твердые желатиновые капсулы с корпусом и колпачком светло-серого цвета, с надписью «AAR 100/20/2.5», содержащие две таблетки ацетилсалициловой кислоты, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета с гравировкой «AS», две таблетки аторвастатина, покрытые пленочной оболочкой, зеленовато-бурого цвета с гравировкой «AT» и одну таблетку рамиприла, покрытую оболочкой, светло-желтого цвета с гравировкой «R2».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, другие комбинации.

Код АТХ С10В Х06.

## **Фармакодинамика**

*Ацетилсалициловая кислота.* Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. Это влияние на тромбоциты обусловлено ацетилированием циклооксигеназы. Это необратимо ингибирует синтез тромбоксана А<sub>2</sub> (который стимулирует агрегацию тромбоцитов и обладает сосудосуживающим действием) в тромбоцитах. Этот эффект является постоянным и обычно продолжается на протяжении всей 8-дневной продолжительности жизни тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота также подавляет синтез простагландина (простагландина, ингибирует агрегацию тромбоцитов, но обладает сосудорасширяющим действием) в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Этот эффект носит временный характер. После того, как ацетилсалициловая кислота выводится из крови, ядродержащие эндотелиальные клетки вновь начинают синтезировать простагландин. В результате одна низкая суточная доза ацетилсалициловой кислоты (<100 мг/день) вызывает ингибирование тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах без существенного влияния на синтез простагландина.

Ацетилсалициловая кислота относится к группе кислотообразующих нестероидных противовоспалительных средств с обезболивающими, жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Механизм их действия заключается в необратимом ингибировании ферментов циклооксигеназы, которые участвуют в синтезе простагландинов. Более высокие дозы ацетилсалициловой кислоты применяют для лечения легкой и умеренной боли, повышенной температуры тела, а также для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

Экспериментальные данные показали, что в случае одновременного применения с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты ибупрофен может угнетать агрегацию тромбоцитов. В исследовании, в ходе которого сравнивали эффект однократного приема ибупрофена 400 мг за 8 часов до или за 30 минут до приема 81 мг ацетилсалициловой кислоты (в виде таблетки с немедленным высвобождением), наблюдалось снижение влияния ацетилсалициловой кислоты на формирование тромбоксана или агрегацию тромбоцитов. Однако эти данные ограничены, поскольку существует неопределенность относительно экстраполяции этих данных на клиническую практику. Поэтому нет соответствующего заключения о регулярном использовании ибупрофена, и данные относительно соответствующего клинического эффекта, который может считаться связанным с эпизодическим применением ибупрофена, отсутствуют.

*Аторвастатин.* Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, определяющего скорость

преобразования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А у мевалонат, что является предшественником стеролов, в частности холестерина. Триглицериды и холестерин в печени встраиваются в молекулы липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Липопротеин низкой плотности (ЛПНП) образуется из ЛПОНП и катаболизируется, главным образом, путем взаимодействия с высокоафинными рецепторами ЛПНП (ЛПНП-рецепторы).

Аторвастатин снижает уровень холестерина в плазме крови и концентрации липопротеинов в сыворотке крови путем угнетения ГМГ-КоА-редуктазы, а впоследствии - биосинтеза холестерина в печени, а также увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и длительное повышение активности рецептора ЛПНП в сочетании с благоприятным изменением качества циркулирующих частиц ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает уровень холестерина (ХС) ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (группа, которая не всегда реагировала на терапию гиполипидемическими лекарственными средствами).

Аторвастатин продемонстрировал способность снижать концентрацию общего холестерина (30 - 46%), ХС ЛПНП (41 - 61%), аполипопротеина В (34 - 50%) и триглицеридов (14 - 33%), одновременно вызывая переменное увеличение концентраций ХС ЛПНП и аполипопротеина А1 в ходе исследования, в котором изучалась дозозависимость такого эффекта. Эти результаты согласуются с данными больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, неродственных формам гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Было доказано, что снижение уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и аполипопротеина В уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от этих заболеваний.

*Рамиприл.* Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприла, ингибирует фермент дипептидил-карбоксипептидазу II (синонимы: АПФ; киназа II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное вещество сосудосуживающего действия ангиотензин II, а также распад активного вазодилататора брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и ингибирование распада брадикинина приводит к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат приводит к снижению секреции альдостерона. У пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения), больных артериальной гипертензией (как правило, пациенты с АГ с низким уровнем ренина), средний ответ на монотерапию ингибитором АПФ (АПФ) была ниже, чем у пациентов другой расы.

*Гипотензивные свойства.* Применение рамиприла вызывает заметное снижение периферического артериального сопротивления. Обычно почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации не изменяются. Применение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления в положении стоя и лежа, без компенсаторного роста частоты сердечных сокращений. У большинства пациентов после приема однократной дозы антигипертензивное действие проявляется через 1-2 часа, а максимальный эффект - через 3-6 часов и обычно длится 24 часа. При продолжении применения рамиприла максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается через 3-4 недели. Установлено, что при долгосрочной терапии антигипертензивный эффект поддерживается в течение 2 лет. Внезапное прекращение лечения рамиприлом не вызывает быстрого и чрезмерного рикошетного повышения артериального давления.

*Сердечная недостаточность.* Как дополнение к терапии диуретиками и сердечными гликозидами, рамиприл продемонстрировал свою эффективность у пациентов с сердечной недостаточностью функциональных классов II-IV согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Препарат оказывает благоприятное воздействие на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса). Он также снизил нейроэндокринную активацию.

## **Фармакокинетика**

*Ацетилсалициловая кислота.* Ацетилсалициловая кислота метаболизируется в ее основной активный метаболит, салициловую кислоту до, во время и после абсорбции. Метаболиты выводятся преимущественно почками. Кроме салициловой кислоты основными метаболитами ацетилсалициловой кислоты является конъюгат глицина салициловой кислоты (салицилмочевая кислота), глюкуронидов эфир и сложный эфир салициловой кислоты (салицилфенол глюкуронид и салицилацил глюкуронид), а также гентизиновая кислота, образующаяся путем окисления салициловой кислоты и ее конъюгата глицина.

Абсорбция ацетилсалициловой кислоты после приема является быстрой, полной и не зависит от галеновых препаратов. Гидролиз ацетилового остатка ацетилсалициловой кислоты в определенной степени происходит при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации в плазме крови достигается через 10-20 минут после приема (ацетилсалициловая кислота), либо через 0,3-2 часа (общий салицилат).

Кинетика выведения салициловой кислоты в значительной степени зависит от дозы, поскольку способность метаболизировать салициловую кислоту ограничено (период полувыведения колеблется от 2 до 30 часов).

Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты составляет всего несколько минут период полувыведения салициловой кислоты составляет 2 часа после приема дозы 0,5 г ацетилсалициловой кислоты, 4 часа после приема 1 г и увеличивается до 20 часов после приема однократной дозы 5 г.

Связывание с белками плазмы у человека зависит от концентрации; были зарегистрированы значение в диапазоне от 49% до более чем 70% (ацетилсалициловая кислота) и от 66% до 98% (салициловая кислота).

Салициловая кислота оказывается в ликворе и синовиальной жидкости после приема ацетилсалициловой кислоты. Салициловая кислота проникает через плаценту и проникает в грудное молоко.

### Аторвастатин.

*Абсорбция.* Аторвастатин быстро всасывается после приема; максимальные концентрации в плазме (С<sub>max</sub>) достигается в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе аторвастатина. После приема биодоступность аторвастатина в форме таблеток, покрытых оболочкой, и в форме приема раствора составляет 95% и 99% соответственно.

Биодоступность аторвастатина составляет около 12%, а системная доступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30%. Низкая системная доступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или печеночным пресистемным метаболизмом.

*Распределение.* Средний объем распределения аторвастатина составляет приблизительно 381 л. Связывание с белками плазмы крови составляет  $\geq 98\%$ .

*Метаболизм.* Аторвастатин метаболизируется под действием цитохрома P450 3A4 в орто и парагидроксилированных производных и других продуктов бета-окисления. Кроме других путей метаболизма эти продукты далее подлежат

глюкуронизации. В условиях *in vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты вызывают угнетение ГМГ-КоА-редуктазы, эквивалентное ее подавлению аторвастатина. Ингибиторное влияние препарата на ГМГ-КоА-редуктазы почти на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

*Выведение.* Аторвастатин выводится преимущественно с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако аторвастатин не подлежит значительной печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови человека составляет около 14 часов. Полупериод ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет примерно 20-30 часов благодаря наличию активных метаболитов.

### Рамиприл.

*Абсорбция.* После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: максимальные концентрации рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа. С учетом выведения с мочой степень поглощения составляет не менее 56% и существенно не зависит от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального приема 2,5 и 5 мг рамиприла составляет 45%.

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

*Распределение.* Связывание с белками плазмы крови рамиприла составляет примерно 73%, и рамиприлата - около 56%.

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

*Выведение.* Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазным. Через мощное насыщенное связывания с АПФ и медленную диссоциации по связи с ферментом рамиприлат демонстрирует пролонгированное терминальную фазу вывода даже при очень низких плазменных концентрациях.

Эффективный период полувыведения рамиприлата после приема повторных доз 5-10 мг рамиприла 1 раз в сутки составляет 13-17 часов и дольше при применении низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность

фермента к связыванию с Рамиприлат является насыщающей.

После приема разовой дозы ни рамиприл, ни его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

## **Показания**

Вторичная профилактика осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у взрослых пациентов в качестве заместительной терапии, когда обеспечивается адекватный контроль при терапии монокомпонентными средствами в эквивалентных терапевтических дозах.

## **Противопоказания**

1. Гиперчувствительность к активным веществам или другим компонентам препарата, других салицилатов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), других ингибиторов АПФ (АПФ) или тартразину.
2. Гиперчувствительность к сое или арахиса.
3. Астма в анамнезе или другие аллергические реакции, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных анальгетиков/противовоспалительных средств.
4. Острые пептические язвы (см. Раздел «Особенности применения»).
5. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (тромбоцитопения, геморрагический диатез).
6. Почечная и печеночная недостаточность тяжелой степени (см. Раздел «Способ применения и дозы»).
7. Противопоказано пациентам, находящимся на гемодиализе (см. Раздел «Способ применения и дозы»).
8. Сердечная недостаточность тяжелой степени, артериальная гипотензия, гемодинамически нестабильные состояния.
9. Совместное применение с метотрексатом в дозе 15 мг/неделю или больше (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
10. Назальные полипы, связанные с астмой, вызванной или обостряется при применении ацетилсалициловой кислоты.
11. Заболевания печени или постоянное повышение уровня трансаминаз сыворотки более чем в 3 раза по сравнению с нормой, не имеет объяснений (см. Раздел «Особенности применения»).
12. Период беременности, период кормления грудью. Противопоказано женщинам детородного возраста, не применяют эффективные методы контрацепции (см. Раздел «Применение в период беременности или

кормления грудью»).

13. Совместное применение с типранавиром или ритонавиром (из-за риска развития рабдомиолиза) (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
14. Совместное применение с циклоспорином (из-за риска развития рабдомиолиза) (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
15. Комбинация с метотрексатом.
16. Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный применением ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
17. Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
18. Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечных артерий в одной функционирующей почке.
19. Рамиприл не следует применять пациентам с гипотензивными или гемодинамически нестабильными состояниями.
20. Дети и подростки до 18 лет. У детей до 16 лет при лихорадке, гриппе или ветряной оспе существует риск развития синдрома Рейе.
21. Недавно перенесенные травмы, хирургические вмешательства.

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

### Ацетилсалициловая кислота фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия.

*Антикоагулянтна и тромболитическая терапия.* Ацетилсалициловая кислота повышает риск развития кровотечения при применении до или во время антикоагулянтной и тромболитической терапии. Поэтому следует следить за пациентами, которые нуждаются антикоагулянтного и тромболитической терапии, по признакам внешней или внутреннего кровотечения.

*Другие ингибиторы агрегации тромбоцитов.* Ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как тиклопидин и клопидогрел, могут продлить время свертывания крови.

*Другие нестероидные анальгетики/противовоспалительные средства.* Эти препараты повышают риск развития желудочно-кишечных кровотечений и язв.

*Системные глюкокортикоиды (за исключением гидрокортизона как заместительной терапии при болезни Аддисона).* Системные глюкокортикоиды повышают риск развития желудочно-кишечных язв и кровотечения.

*Алкоголь.* Алкоголь повышает риск развития желудочно-кишечных язв и кровотечения.

*Дигоксин.* НПВС повышают концентрацию дигоксина в плазме крови. При одновременном применении с препаратом Триномия или при его отмене рекомендуется проводить мониторинг уровня дигоксина в плазме крови.

*Противодиабетические средства, включая инсулин.* Совместное применение препарата Триномия с гипогликемическими средствами, включая инсулин, повышает гипогликемический эффект этих средств. Рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови (см. ниже подраздел «Рамиприл: фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия. Меры предосторожности при применении»).

*Метотрексат.* Салицилаты могут вытеснять метотрексат по связям с белками плазмы крови и уменьшать его почечный клиренс, что приводит к токсическим концентрациям метотрексата в плазме. Одновременное применение с метотрексатом в дозе 15 мг или более в неделю противопоказано (см. «Противопоказания»). В случае приема дозы метотрексата ниже 15 мг в неделю следует проводить мониторинг функции почек и клинического анализа крови, особенно в начале лечения.

*Вальпроевая кислота.* Салицилаты могут вытеснять вальпроевой кислоты по связям с белками плазмы крови и уменьшать ее метаболизм путем повышения ее плазменных концентраций.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).* СИОЗС повышают риск развития кровотечения, в том числе желудочно-кишечного, вследствие синергетического влияния.

*Диуретики.* НПВС могут вызвать острую почечную недостаточность, особенно у пациентов с дегидратацией. В случае одновременного применения Триномия и диуретиков рекомендуется контролировать надлежащее гидратацию пациентов.

*Урикозурические средства.* Совместное применение с препаратом Триномия снижает эффект средств, способствующих выведению мочевой кислоты, и повышает плазменные уровни ацетилсалициловой кислоты путем снижения ее вывода.

*Ингибиторы АПФ.* Хотя были получены сообщения о том, что ацетилсалициловая кислота может уменьшить положительное влияние ингибиторов АПФ путем снижения синтеза вазодилаторных простагландинов, некоторые исследования показали, что негативная взаимодействие с ингибиторами АПФ возникает в случае применения высоких (т.е.  $\geq 325$  мг), а не низких (т.е.  $\leq 100$  мг) доз ацетилсалициловой кислоты.

*Ибупрофен.* Данные о возможной взаимодействия в случае совместного применения ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена, который принимают длительное время отсутствуют, хотя данные некоторых исследований показали снижение влияния на агрегацию тромбоцитов.

*Циклоспорин.* НПВС могут повысить нефротоксичность циклоспорина через эффекты, опосредованные почечными простагландинами. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста.

*Ванкомицин.* Ацетилсалициловая кислота повышает риск возникновения ототоксичности ванкомицина.

*Интерферон  $\alpha$ .* Ацетилсалициловая кислота снижает активность интерферона  $\alpha$ .

*Литий:* НПВС снижают выведение лития, повышая его плазменные уровни, которые могут достичь токсичных значений. Совместное применение лития и НПВП не рекомендуется. Если применение такой комбинации необходимо, следует тщательно контролировать плазменные концентрации лития в начале, во время корректировки дозы и при отмене лечения.

*Антациды.* Антациды могут повысить почечный клиренс салицилатов путем ощелачивания мочи.

*Барбитураты.* Ацетилсалициловая кислота повышает плазменные уровни барбитуратов.

*Зидовудин.* Ацетилсалициловая кислота может повысить плазменные уровни зидовудина путем конкурентного ингибирования образования его глюкуронида или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени.

*Фенитоин.* Ацетилсалициловая кислота может повысить плазменные уровни фенитоина.

*Лабораторные исследования.* Ацетилсалициловая кислота может повлиять на результаты таких анализов:

*Кровь:* повышение уровня (биологическое) трансаминаз (АлАТ (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, аммиака, билирубина, холестерина, КФК, дигоксина, свободного тироксина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тироксинсвязывающего глобулина, триглицеридов, мочевой кислоты и вальпроевой кислоты повышение уровня (аналитическое вмешательство) глюкозы, парацетамола и общего количества белков; снижение уровней (биологическое) свободного тироксина, глюкозы, фенитоина, тиреотропного гормона (ТТГ), тиреотропин-рилизинг- гормона (ТТГ-РГ), тироксина, триглицеридов, трийодтиронина, мочевой кислоты и клиренса креатинина снижение уровней (аналитическое вмешательство) трансаминаз (АЛТ), альбумина, щелочной фосфатазы, холестерина, КФК, ЛДГ (ЛДГ) и общего количества белков.

*Моча:* снижение уровней (биологическое) эстриола; снижение уровней (аналитическое вмешательство) 5-гидроксииндолуксусной кислоты, 4-гидрокси-3-метоксимигдалевои кислоты, общего количества эстрогенов и глюкозы.

#### Влияние лекарственных средств, применяемых совместно, на аторвастатин.

Аторвастатин метаболизируется с помощью цитохрома Р450 3А4 (СУР3А4) и является субстратом для транспортных белков, например, печеночного транспортера захвата ОАТР1В1. Совместное применение лекарственных средств, которые являются ингибиторами СУР3А4 или транспортными белками, может привести к повышению плазменной концентрации аторвастатина и повышение риска развития миопатии. Риск также повышается при совместном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать миопатии, например, производными фиброевой кислоты и эзетимиба (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Ингибиторы СУР3А4.

Как отмечалось, мощные ингибиторы СУР3А4 вызывают значительное повышение концентраций аторвастатина (см. Таблицу 1 и соответствующую информацию ниже). По возможности следует избегать совместного применения сильнодействующих ингибиторов СУР3А4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдин, стирипентолу, кетоконазол, вориконазола, итраконазола, позаконазол и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.) . В случаях, когда нельзя избежать совместного применения этих лекарственных средств с аторвастатином, рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать плазменные концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1). При совместном применении эритромицина со статинами наблюдался повышенный риск развития миопатии. Исследование взаимодействий, которые оценивали эффект амиодарона или верапамила на аторвастатин, не проводились. Амиодарон и верапамил, как известно, ингибируют активность СYP3A4, и совместное применение с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина.

Поэтому при совместном применении с умеренными ингибиторами СYP3A4 рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг состояния пациента. Надлежащий клинический мониторинг рекомендуется после начала лечения или после корректировки дозы ингибитора.

#### Индукторы СYP3A4.

Совместное применение аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A (такими как эфавиренз, рифампицин, зверобой продырявленный) может вызвать переменное снижение плазменных концентраций аторвастатина. Через двойное взаимодействие рифампицина (индуцирование цитохрома P450 3A и ингибирования печеночного транспортера захвата OATP1B1), рекомендуется одновременное начало применения аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина ассоциируется со значительным снижением плазменных концентраций аторвастатина. Однако влияние рифампицина на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, следовательно, в тех случаях, когда нельзя избежать одновременного применения, рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг их эффективности у пациентов.

#### Ингибиторы транспортных белков.

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут повышать системную экспозицию аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние ингибирования печеночных транспортеров захвата на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения, рекомендуется проводить клинический мониторинг эффективности (см. Таблицу 1).

#### Гемфиброзил/производные фибровой кислоты.

Применение фибратов в качестве монотерапии иногда ассоциируется с возникновением реакций со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. При одновременном применении производных фибровой кислоты и

аторвастатина риск появления таких явлений возрастает. В случаях, когда совместного применения избежать нельзя, рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Эзетимиб.

Применение эзетимиба в качестве монотерапии ассоциируется с возникновением реакций со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. При одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск появления таких явлений возрастает. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

#### Колестипол.

При одновременном применении колестипола и аторвастатина плазменные концентрации аторвастатина и его активных метаболитов снижались (примерно на 25%). Однако липидные эффекты были большими в случае совместного приема аторвастатина и колестипола, чем в случае применения любого лекарственного средства в качестве монотерапии.

#### Фузидиевая кислота.

Исследование взаимодействий аторвастатина и фузидиевой кислоты не проводилось. Как и при применении других статинов при одновременном приеме аторвастатина и фузидиевой кислоты в течение постмаркетингового периода сообщалось о развитии реакций со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, при этом может потребоваться временная приостановка лечения аторвастатином.

*Влияние аторвастатина на лекарственные средства, применяемые совместно.*

#### Дигоксин.

При совместном применении многократных доз дигоксина и 10 мг аторвастатина отмечалось небольшое повышение концентрации дигоксина в равновесном состоянии. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, принимающих дигоксин.

#### Пероральные контрацептивы.

Совместное применение аторвастатина с оральными контрацептивами приводит к повышению плазменных концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола.

## Варфарин.

Во время клинического исследования у пациентов, получавших длительную терапию варфарином, совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки и варфарина вызвало небольшое сокращение ПВ почти на 1,7 секунды в течение первых 4 дней приема, который вернулся к норме в течение 15 дней лечения аторвастатином. Хотя очень редко сообщалось о случаях клинически значимого антикоагулянтной взаимодействия, необходимо определять протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового, и довольно часто в начале лечения для обеспечения отсутствия существенных изменений протромбинового времени. После регистрации стабильного протромбинового времени можно проводить его мониторинг с периодичностью, обычно рекомендуется для пациентов, которые получают непрямых антикоагулянтов. При прекращении лечения Триномия следует повторить ту же процедуру. Терапия аторвастатином не ассоциировалась с возникновением кровотечения или с изменениями ПВ у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Таблица 1. Влияние совместного применения лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

<i>Совместное применение лекарственных средств и режим дозирования</i>	<i>Аторвастатин</i>		
	<i>Доза (мг)</i>	<i>Изменения AUC (&amp;)</i>	<i>Клинические рекомендации (#)</i>
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней (с 14-го по 21-го)	40 мг в первые день, 10 мг 20-ый день	↑ 9,4 раза	Застосування препарату Триномія протипоказане в таких випадках.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	↑ 8,7 раза	
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней	20 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	↑ 5,9 раза	Спеціальних рекомендацій нет. При превышении дозы аторвастатина 20 мг рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	↑ 4,4 раза	

Саквінавір 400 мг, 2 рази на добу/ ритонавір (300 мг, 2 рази на добу з 5-го по 7-ий день, підвищувати до 400 мг 2 рази на добу на 8-ий день), а також з 5-го по 18-ий день, 30 хвилин після введення аторвастатину	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑ 3,9 раз	
Дарунавир 300 мг 2 раз в сутки/ритонавир 100 мг 2 раз в сутки в течение 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑ 3,3 раз	
Ітраконазол 200 мг, 1 раз на добу протягом 4 днів	40 мг, разовая доза	↑ 3,3 раз	
Фосампренавір 700 мг, 2 рази на добу/ритонавір 100 мг, 2 рази на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней	↑ 2,5 раз	
Фосампренавир 1400 мг 2 раз в сутки в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑ 2,3 раз	
Нелфинавир 1250 мг 2 раз в сутки в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	↑ 1,7 раз (^)	Специальных рекомендаций нет.
Сок грейпфрута 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг, разовая доза	↑ 37%	Совместное употребление большого количества сока грейпфрута и аторвастатина не рекомендуется.

Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	40 мг, разовая доза	↑ 51%	После начала приема или после корректировки дозы дилтиазема рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов.
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней	10 мг, разовая доза	↑ 33% (^)	Рекомендується відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг, разовая доза	↑ 18%	Специальных рекомендаций нет.
Циметидин 300 мг, 4 раза на добу протягом 2 тижнів	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель	↓ менее 1%	Специальных рекомендаций нет.
Антацидное суспензия магния и алюминия гидроксида 30 мл 4 раза в сутки в течение 2 недель	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель	↓ 35% (^)	Специальных рекомендаций нет.
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ 41%	Специальных рекомендаций нет.
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней (совместное применение)	40 мг, разовая доза	↑ 30%	В случае, когда совместного применения аторвастатина с рифампином нельзя избежать, рекомендуется проводить клинический мониторинг пациентов.
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней (отдельные дозы)	40 мг, разовая доза	↓ 80%	

Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	40 мг, разовая доза	↑ 35%	Рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	40 мг, разовая доза	↑ 3%	Рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.

(&) Данные, представленные иногда, представляют собой простое соотношение между совместным применением и монотерапии аторвастатином (т.е. 1 раз = без изменений). Данные представлены в процентах представляют собой различия по монотерапии аторвастатином (то есть 0% = без изменений).

(#) См. разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» для определения клинической значимости.

(\*) Содержит один или более компонентов, которые ингибируют СYP3A4 и могут повысить плазменные концентрации лекарственных средств, которые метаболизируются с помощью СYP3A4. Употребление 1 стакана сока грейпфрута (240 мл) также приводит к снижению площади под кривой «концентрация-время» активного ортогидроксиметаболиту на 20,4%. Большое количество сока грейпфрута (более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивала площадь под кривой «концентрация-время» аторвастатина в 2,5 раза и площадь его активного метаболита.

(^) Полная эквивалентная активность аторвастатина.

Увеличение обозначается как «↑», уменьшение как «↓».

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику лекарственных средств, совместно применяются

Доза аторвастатина и режим дозирования	Лекарственные средства, совместно применяются		
	Лекарственное средство/доза (мг)	Изменения AUC (&)	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки в течение 20 дней	↑ 15%	Следует проводить соответствующий надзор за пациентами, которые принимают дигоксин.

40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Контрацептив для приема внутрь 1 раз в сутки в течение 2 месяцев: - норэтистерон 1 мг;  - этинилэстрадиол 35 мкг;	↑ 28%  ↑ 19%	Специальных рекомендаций нет.
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	* Феназон, 600 мг, разовая доза	↑ 3,0%	Специальных рекомендаций нет.

(&) Данные, представленные в процентах, представляют собой различия по монотерапии аторвастатином (то есть 0% = без изменений).

(\*) Совместное применение многократных доз аторвастатина и феназона показало незначительное влияние или его отсутствие на клиренс феназона.

Увеличение обозначается как «↑», уменьшение как «↓».

Рамиприл: фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия.

*Комбинации, которые противопоказаны.*

Экстракорпоральные методы лечения, приводят в контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильных мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата, за повышенного риска развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если существует необходимость в таком лечении, следует рассмотреть возможность использования другого типа мембраны для диализа или другого класса гипотензивных средств.

Меры предосторожности при применении.

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, которые увеличивают уровень калия в плазме (в том числе, антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус): возможно возникновение гиперкалиемии, поэтому нужно проводить тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Гипотензивные средства (например, диуретики) и другие вещества, которые могут снизить артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь в больших дозах, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): следует ожидать повышения риска развития гипотензии.

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, адреналин), которые могут снизить гипотензивный эффект рамиприла: рекомендуется проводить мониторинг артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить количество клеток крови: повышенная вероятность гематологических реакций (см. Раздел «Особенности применения»).

Соли лития экскреция лития может быть уменьшена при применении ингибиторов АПФ, что может привести к повышению токсичности лития. Следует проводить мониторинг уровня лития.

Противодиабетические средства, включая инсулин: возможно возникновение гипогликемических реакций. Рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови.

## **Особенности применения**

### Предостережение для особых групп пациентов.

Рекомендуется осуществлять особенно тщательный медицинский контроль в следующих случаях:

- гиперчувствительность к другим анальгетиков/противовоспалительных/жаропонижающих/противоревматических средств или других аллергенов (см. Раздел «Противопоказания»);
- аллергические реакции (например, кожные реакции, зуд, крапивница), бронхиальная астма, поллиноз, отек слизистой оболочки носа (аденоидные вегетации) или другие хронические заболевания дыхательной системы (см. Раздел «Противопоказания»);
- пептические язвы или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (см. Раздел «Противопоказания»);
- пониженная функция печени и/или почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»);

- риск развития артериальной гипотензии: у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-, транзиторной или ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда у пациентов с риском возникновения сердечной или церебральной ишемии, в случае острой артериальной гипотензии необходимо проводить мониторинг артериального давления для уменьшения риска развития остро выраженного снижения АД и ухудшения функции почек в связи с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел «Противопоказания»);
- нарушение кровообращения (вазореальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, дегидратация, большое оперативное вмешательство, сепсис или серьезные геморрагические осложнения);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- риск повышения уровня мочевой кислоты;
- употребление алкоголя в больших дозах и/или заболевания печени в анамнезе;
- беременность: следует немедленно прекратить лечение препаратом и, в случае необходимости, начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может иметь меньшую эффективность при снижении артериального давления у пациентов негроидной расы из-за высокой распространенности артериальной гипертензии с низким уровнем ренина у представителей этой расы.

Необходим мониторинг состояния пациента во время лечения в случае:

- совместного применения с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), ГКС, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, антиагрегантными средствами, антикоагулянтами;
- совместного применения с ибупрофеном;
- развития признаков или симптомов повреждения печени.

Оперативное вмешательство: лечение препаратом Триномия следует временно приостановить за несколько дней до большого оперативного вмешательства или в случае возникновения серьезного медицинского или хирургического состояния. В случаях незначительных вмешательств, таких как удаление зуба, прием препарата может влиять на продолжение времени кровотечения.

Необходимо проводить особенно тщательный мониторинг состояния пациентов с почечной недостаточностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Есть риск развития нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почек.

У пациентов с риском развития гиперкалиемии, то есть почечной недостаточности в возрасте > 70 лет, пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом, пациентов с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз, у пациентов, совместно применяют соли калия, калийсберегающие диуретики или другие вещества, повышающие уровень калия в плазме, рекомендуется проводить регулярный мониторинг уровня калия в сыворотке (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Предупреждение о особых побочных эффектах:

*Со стороны печени.*

Следует периодически проводить функциональные пробы печени.

*Со стороны скелетных мышц.*

Аторвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в редких случаях может влиять на скелетные мышцы и вызвать миалгия, миозит и миопатии, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, потенциально опасного для жизни состояния, характеризующегося значительно повышенным уровнем КФК (УК) (> 10 раз от верхней границы нормы), миогемоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к развитию почечной недостаточности. Если в начале лечения уровень УК значительно повышен (> 5 раз от верхней границы нормы), не следует начинать лечение. Следует прекратить применение препарата Триномия в случае клинически значимого повышения уровня УК (> 10 раз от верхней границы нормы) или в случае диагностирования или появления подозрения на рабдомиолиз. КФК (УК) не следует измерять после физических нагрузок или при наличии любой возможной альтернативной причины роста уровня УК, поскольку это затрудняет интерпретацию показателей. Если в начале лечения уровень УК значительно повышен (> 5 раз от верхней границы нормы), необходимо в течение 5-7 дней провести его повторное измерение с целью подтверждения результатов.

Риск рабдомиолиза и связанных с ним явлений (то есть миопатии) возрастает при совместном применении Триномия с мощными ингибиторами СYP3A4 или транспортных белков, производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), эритромицин, ниацина и эзетимиба. В случае необходимости

совместного применения этих лекарственных средств с препаратом Триномия следует тщательно взвесить пользу и риск такого лечения (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### В ходе лечения:

Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно сообщать о боли в мышцах, судороги или слабость, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Если такие симптомы возникают в то время, когда пациент получает лечение с применением аторвастатина, необходимо измерить уровни УК. Если эти уровни оказываются значительно повышенными (> 5 раз от верхней границы нормы), следует прекратить.

Если симптомы со стороны мышц являются тяжелыми и вызывают ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть возможность прекращения лечения даже на фоне роста уровней УК в 5 раз от верхней границы нормы.

Если симптомы исчезают, а уровни УК возвращаются к норме, следует рассмотреть возможность повторного применения аторвастатина или приема альтернативного статина с проведением тщательного мониторинга.

Применение препарата Триномия следует прекратить в случае клинически значимого роста уровней УК (> 10 раз от верхней границы нормы) или диагностирования или появления подозрения на рабдомиолиз.

#### Интерстициальные заболевания легких.

В исключительных случаях при применении статинов, особенно при длительной терапии, сообщалось о развитии интерстициальных заболеваний легких (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае подозрения на развитие этих заболеваний следует прекратить терапию статинами.

#### Сахарный диабет.

Следует проводить клинический и биохимический мониторинг состояния пациентов с риском развития сахарного диабета (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) согласно рекомендациям.

#### Ангионевротический отек.

Сообщалось о развитии ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения ангионевротического отека следует прекратить применение препарата Триномия.

Следует немедленно назначить срочную терапию. Пациент должен находиться под наблюдением в течение по крайней мере 12-24 часов или до полного исчезновения симптомов.

Сообщалось о развитии кишечного отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. Раздел «Побочные реакции»). У этих пациентов возникала боль в животе (с тошнотой, рвотой или без таковых).

#### Анафилактические реакции во время десенсибилизации.

Вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций, вызванных ядом насекомых и другими аллергенами, увеличиваются при подавлении АПФ. Следует рассмотреть целесообразность временного приостановления лечения Триномия к проведению десенсибилизации.

#### Нейтропения/агранулоцитоз.

Редко наблюдалось развитие нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. Сообщалось о развитии угнетение функции костного мозга.

Рекомендуется проводить мониторинг количества лейкоцитов. Более частый контроль следует проводить в начале лечения у пациентов с нарушением функции печени, сопутствующим коллагенозом (например, красной волчанкой или склеродермией) и пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут повлиять на гематологический статус (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

#### Кашель.

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Обычно кашель имеет непродуктивный, стойкий характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учесть при дифференциальной диагностике кашля.

*Препарат Триномия содержит лактозу.* Поэтому его не следует назначать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение абсорбции глюкозы-галактозы.

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

Ацетилсалициловая кислота и аторвастатин не имеют или имеют незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

В связи с содержанием рамиприла некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость реакции, является рискованным в тех ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении автотранспортом или другими механизмами). Это возможно особенно при переходе с лечения другими препаратами или при повышении дозы. Поэтому в течение нескольких часов после применения препарата Триномия не рекомендуется управлять автотранспортом или другими механизмами.

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

### Беременность.

Препарат Триномия противопоказано применять беременным женщинам, женщинам, планирующим или подозревают беременность. Следует прекратить применение препарата на весь срок беременности или пока не будет подтверждено ее отсутствие (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Кормление грудью.

Небольшое количество ацетилсалициловой кислоты и ее метаболитов проникает в грудное молоко.

Неизвестно, аторвастатин или его метаболиты проникают в грудное молоко. Кроме того, нет достаточной информации по применению рамиприла во время кормления грудью.

В связи с тем, что многие лекарственные средства проникают в грудное молоко и возможное развитие серьезных побочных реакций, женщинам, принимающим препарат Триномия, не следует кормить младенца грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

### Фертильность.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время лечения (см. Раздел «Противопоказания»).

### **Способ применения и дозы**

Препарат Триномия, капсулы твердые, предназначен для перорального применения. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, желательно после еды. Капсулу следует глотать целиком, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя разжевывать, измельчать и открывать. Система укупорки капсулы обеспечивает сохранение фармакологических свойств активных веществ.

Во время лечения препаратом Триномия не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок.

#### Взрослые.

Пациенты, у которых обеспечивается адекватный контроль при терапии ацетилсалициловой кислотой, аторвастатина и рамиприлом в эквивалентных терапевтических дозах, могут перейти на терапию препаратом Триномия, капсулы твердые.

Начинать лечение следует под наблюдением врача (см. Раздел «Особенности применения»).

Для предотвращения возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы поддерживающая доза рамиприла должна составлять 10 мг 1 раз в сутки.

#### Особые группы пациентов.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Следует учитывать показатель клиренса креатинина при определении суточной дозы для пациентов с почечной недостаточностью:

- если клиренс креатинина  $\geq 60$  мл/мин, максимальная суточная доза рамиприла должна составлять 10 мг
- если клиренс креатинина 30-60 мл/мин, максимальная суточная доза рамиприла должна составлять 5 мг.

Препарат Триномия противопоказано применять пациентам, находящимся на гемодиализе, и/или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) (см. Раздел «Противопоказания»).

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Следует с осторожностью применять препарат Триномия пациентам с печеночной недостаточностью. Необходимо проводить функциональные пробы печени перед началом и периодически во время лечения. Пациентам, у которых развиваются симптомы или признаки повреждения печени, следует провести функциональные пробы печени. Необходимо наблюдать за пациентами, у которых было выявлено повышение уровня трансаминаз, пока отклонения не будут устранены. В случае, когда уровни трансаминаз в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, следует отменить применение препарата Триномия (см. Раздел «Побочные реакции»).

Кроме того, максимальная суточная доза рамиприла для этой категории пациентов должна составлять 2,5 мг.

Препарат Триномия противопоказано применять пациентам с тяжелой или острой печеночной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»).

*Пациенты пожилого возраста.* Из-за высокого риска развития побочных реакций следует с осторожностью начинать лечение пациентов пожилого возраста и очень слабых пациентов.

## **Дети**

Препарат Триномия противопоказано применять детям (в возрасте до 18 лет) (см. Раздел «Противопоказания»).

## **Передозировка**

### Ацетилсалициловая кислота.

При хронической передозировке ацетилсалициловой кислотой наиболее характерными нарушениями со стороны центральной нервной системы (ЦНС): сонливость, головокружение, спутанность сознания или тошнота (салицилизм). Об острой интоксикации ацетилсалициловой кислотой свидетельствует выраженное изменение кислотно-щелочного баланса. Даже в пределах терапевтических доз увеличение частоты дыхания приводит к развитию дыхательного алкалоза, который компенсируется увеличением почечной экскреции гидрокарбоната для поддержания нормального уровня рН крови. При применении токсических доз компенсация не является достаточным, и уровень рН крови, а также концентрация гидрокарбоната снижаются. Парциальное давление углекислого газа (рСО<sub>2</sub>) в плазме крови периодически может быть в норме. Такое положение - это метаболический ацидоз, хотя он является комбинацией респираторного и метаболического ацидоза. Его вызывают угнетение дыхания в связи с приемом токсичных доз накопление кислот,

частично из-за их пониженного выведения почками (серная и фосфорная кислота, а также салициловая кислота, молочная кислота, ацетоуксусная кислота и другие) и как результат тяжелых нарушений углеводного обмена. Кроме того, наблюдаются электролитный дисбаланс и значительные потери калия.

#### Симптомы острой интоксикации.

Кроме нарушения кислотно-щелочного баланса и обмена электролитов (например, потеря калия), гипогликемии, кожной сыпи и желудочно-кишечного кровотечения, обнаруживается ряд других симптомов, а именно гипервентиляция, шум в ушах, тошнота, рвота, расстройство зрения и слуха, головная боль, головокружение и дезориентация. При значительной передозировке (более 400 мкг/мл) развиваются делирий, тремор, респираторный дистресс-синдром, потоотделение, обезвоживание, гипертермия и кома. В случае летальной интоксикации смерть обычно вызвана отсутствием функций дыхательного центра.

#### Лечение интоксикации.

Лечение острой интоксикации, вызванной передозировкой ацетилсалициловой кислоты, определяется степенью тяжести и клиническими симптомами интоксикации. Применяются общеупотребительные меры с целью уменьшения всасывания активного вещества, восстановление водного и электролитного баланса, а также возобновление регуляции температуры тела и дыхания. Мероприятия должны быть направлены на выведение активного вещества и нормализацию кислотно-щелочного и электролитного баланса. Вместе с введением растворов натрия бикарбоната и калия хлорида назначают диуретики. pH мочи должен быть в норме для повышения степени ионизации салициловой кислоты, снижает канальцевую реабсорбцию. Рекомендуется проводить контроль показателей крови (уровень pH, pCO<sub>2</sub>, бикарбоната, калия). В тяжелых случаях проводят гемодиализ.

В случае подозрения на передозировку следует наблюдать за пациентом в течение 24 часов, поскольку появление симптомов передозировки и салицилатов в плазме крови занимает несколько часов.

#### Аторвастатин.

Специфического лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и при необходимости проводить поддерживающие мероприятия. Необходимо проводить функциональные пробы печени и мониторинг уровня КФК в сыворотке крови. Из-

за высокой степени связывания аторвастатина с белками плазмы крови не следует ожидать значительного усиления клиренса аторвастатина с помощью гемодиализа.

### Рамиприл.

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать чрезмерное расширение периферических сосудов (с выраженной артериальной гипотензии, шоком), брадикардия, электролитный дисбаланс и почечную недостаточность. За пациентом нужно установить тщательное наблюдение. Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Поддерживающие мероприятия включают первичную детоксикацию (промывание желудка, прием абсорбентов) и меры по восстановлению гемодинамической стабильности, включающих применение агонистов  $\alpha_1$ - адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, незначительно удаляется из общего кровообращения путем гемодиализа.

### **Побочные реакции**

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $\geq 10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (частота не определена по имеющимся данным).

Ниже приведены побочные эффекты, которые могут возникать в результате монотерапии одним из активных веществ.

#### Ацетилсалициловая кислота.

##### *Со стороны крови и лимфатической системы.*

Редко-редко: сообщалось о сильных кровотечениях, которые в некоторых случаях могут быть опасными для жизни, например, кровоизлияние в мозг, особенно у пациентов с неконтролируемой гипертензией и/или при одновременном применении антикоагулянтов.

Наблюдались такие виды кровотечений с возможным продолжением времени свертывания крови: носовые, кожные кровотечения, кровотечения десен, кровотечения урогенитального тракта (см. Раздел «Особенности применения»). Этот эффект может длиться от 4 до 8 дней после приема.

##### *Со стороны пищеварительного тракта.*

Очень часто: расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как изжога, тошнота, рвота, боль в желудке и диарея. Небольшие кровопотери в желудочно-кишечном тракте (микрочровотечения).

Нечасто: пептические язвы, желудочно-кишечные кровотечения, железодефицитная анемия в связи с скрытой кровотечением в желудочно-кишечном тракте после длительного приема, воспалительные процессы желудочно-кишечного тракта.

Очень редко: перфорация язвенной болезни. Следует немедленно сообщить врачу в случае мелены или рвота с кровью (признаки сильной желудочного кровотечения).

*Со стороны органов дыхания.*

Часто: пароксизмальный бронхоспазм, сильная одышка, ринит, заложенность носа.

*Со стороны нервной системы.*

Головная боль, головокружение, нарушение слуха или шум в ушах (тинитус) и спутанность сознания могут быть симптомами передозировки (см. Раздел «Передозировка»).

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: кожные реакции.

Очень редко: мультиформная эритема.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко: реакции гиперчувствительности кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентов с астмой (с последующими возможными симптомами: снижение артериального давления, одышка, ринит, заложенность носа, анафилактический шок, отек Квинке).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Очень редко: повышение показателей функциональных проб печени.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Очень редко: почечная недостаточность.

*Метаболизм и нарушения питания.*

Очень редко гипогликемия. Ацетилсалициловая кислота в низких дозах снижает выведение мочевой кислоты. В восприимчивых пациентов это может вызвать приступы подагры.

### Аторвастатин.

Во время плацебо-контролируемых клинических исследований с применением аторвастатина с участием 16066 пациентов (8755 принимали аторвастатин, 7311 - плацебо), которые лечились в среднем в течение 53 недель, 5,2% пациентов, принимавших аторвастатин, прекратили лечение из-за развития побочных реакций по сравнению с 4% пациентов плацебо-группы.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, сообщалось о повышении уровня трансаминаз сыворотки крови у пациентов, принимавших аторвастатин. Эти изменения были в основном легкими, кратковременными и не требовали прекращения лечения. Клинически значимое повышение уровня трансаминаз сыворотки (> 3 раз за верхнюю границу нормы) возникали в 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Такое повышение было дозозависимым и обратным у всех пациентов.

Повышение уровня КФК более чем в 3 раза верхней границы нормы обычно наблюдалось в 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ходе клинических исследований. Повышение уровня более чем в 10 раз за верхнюю границу нормы наблюдалось у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин (см. Раздел «Особенности применения»).

Сообщалось о развитии таких побочных реакций при применении некоторых статинов:

- половая дисфункция;
- депрессия;
- исключительные случаи развития интерстициальных заболеваний легких, особенно при длительном лечении (см. Раздел «Особенности применения»);
- сахарный диабет: частота побочных реакций зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

*Инфекционные и паразитарные заболевания.*

Часто: назофарингит.

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Редко: тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

Часто: аллергические реакции.

Очень редко: анафилаксия.

*Метаболизм и нарушения питания.*

Часто: гипергликемия.

Нечасто: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

*Со стороны психики.*

Нечасто: кошмарные сновидения, бессонница.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия.

Редко: периферическая нейропатия.

*Со стороны органов зрения.*

Нечасто: затуманивание зрения.

Редко: нарушение зрения.

*Со стороны органов слуха.*

Нечасто: шум в ушах.

Очень редко: потеря слуха.

*Со стороны органов дыхания.*

Часто: фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто: запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея.

Нечасто: рвота, боль в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Нечасто: гепатит.

Редко: холестаза.

Очень редко: печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: крапивница, сыпь, зуд, алопеция.

Редко: ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Часто: миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине.

Нечасто: боль в шее, мышечная усталость.

Редко: миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Очень редко: гинекомастия.

*Общие расстройства.*

Нечасто: недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, пирексия.

*Лабораторные показатели.*

Часто: отклонения функциональных проб печени, повышение уровня КФК в крови.

Нечасто: наличие лейкоцитов в моче.

Рамиприл.

При применении рамиприла могут возникать постоянный сухой кашель и побочные реакции, связанные с артериальной гипотонией. К серьезным побочным реакциям относятся: ангионевротический отек, гиперкалиемия, почечная или печеночная недостаточность, панкреатит, кожные реакции и нейтропения/агранулоцитоз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Нечасто: ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, тахикардия, периферические отеки.

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Нечасто: эозинофилия.

Редко: уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов (тромбоцитопения).

Неизвестно: поражение костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия.

Редко: тремор, нарушение равновесия.

Неизвестно: церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и преходящие ишемические атаки, ухудшение психомоторных навыков, чувство жжения, паросмия.

*Со стороны органов зрения.*

Нечасто: нарушение зрения, включая нечеткость зрения.

Редко: конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха.*

Редко: ухудшение слуха, шум в ушах.

*Со стороны дыхательной системы.*

Часто: непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка.

Нечасто: бронхоспазм, включая обострение астмы, заложенность носа.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто: воспаление желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: панкреатит (в исключительных случаях при применении ингибиторов АПФ сообщалось о летальных последствиях), увеличение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту.

Редко: глоссит.

Неизвестно: стоматит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Нечасто: нарушения со стороны почек, в том числе острая почечная недостаточность, увеличение продукции мочи, усиление имеющейся протеинурии, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Часто: высыпания, в том числе макулопапулезная.

Нечасто: ангионевротический отек в исключительных случаях вследствие обструкции дыхательных путей наблюдались летальные последствия; зуд, гипергидроз.

Редко: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Очень редко: фотосенсибилизация.

Неизвестно токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырьчатка, псориаз с осложнениями, псориазоформный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Часто: спазмы мышц, миалгия.

Нечасто: артралгия.

*Метаболизм и нарушения питания.*

Часто: повышение уровня калия в крови.

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Неизвестно: снижение уровня натрия в крови.

*Со стороны сосудистой системы.*

Часто: артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, потеря сознания.

Нечасто: приливы.

Редко: васкулярный стеноз, гипоперфузия, васкулит.

Неизвестно: синдром Рейно.

*Общие расстройства.*

Часто: боль в груди, утомляемость.

Нечасто: пирексия.

Редко: астения.

*Со стороны иммунной системы.*

Неизвестно: анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Нечасто: рост количества печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина.

Редко: холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные нарушения.

Неизвестно: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях наблюдались летальные последствия).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Нечасто: временная эректильная импотенция, снижение либидо.

Неизвестно: гинекомастия.

*Со стороны психики.*

Нечасто: депрессивное настроение, тревожность, нервозность, неугомность, нарушения сна, включая бессонницу.

Редко: спутанность сознания.

Неизвестно: нарушение внимания.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте!

**Упаковка**

По 7 капсул в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Феррер Интернациональ, С.А.

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

Джоан Бускалла, 1-9, Сант-Кугат-ДЕЛЬ-Валлес, 08173 Барселона, Испания.

**Источник инструкции**

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