

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТА ТРИНОМИЯ®

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Триномия®

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

*Триномия® капсулы 100 мг/20 мг/10 мг*

Каждая капсула содержит 100 мг ацетилсалициловой кислоты (в виде 2 таблеток по 50 мг), 20 мг аторвастатина, эквивалентно 21,69 мг аторвастатина кальция тригидрата (в виде 2 таблеток по 10 мг) и 10 мг рамиприла.

*Триномия® капсулы 100 мг/20 мг/5 мг*

Каждая капсула содержит 100 мг ацетилсалициловой кислоты (в виде 2 таблеток по 50 мг), 20 мг аторвастатина, эквивалентно 21,69 мг аторвастатина кальция тригидрата (в виде 2 таблеток по 10 мг) и 5 мг рамиприла.

*Триномия® капсулы 100 мг/20 мг/2,5 мг*

Каждая капсула содержит 100 мг ацетилсалициловой кислоты (в виде 2 таблеток по 50 мг), 20 мг аторвастатина, эквивалентно 21,69 мг аторвастатина кальция тригидрата (в виде 2 таблеток по 10 мг) и 2,5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества с известным действием: содержит 73,61 мг лактозы моногидрата и 0,48 мг соевого лецитина.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

### 3. ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы.

#### Описание

Твердые желатиновые капсулы размером 0, состоящие из корпуса и крышечки светло-розового цвета, с маркировкой «AAR 100/20/10» на крышечке. Содержимое капсул – две таблетки ацетилсалициловой кислоты по 50 мг, две таблетки аторвастатина по 10 мг и одна таблетка рамиприла по 10 мг (для фиксированной комбинации 100 мг/20 мг/10 мг).

Твердые желатиновые капсулы размером 0, состоящие из корпуса светло-серого цвета и крышечки светло-розового цвета, с маркировкой «AAR 100/20/5» на крышечке. Содержимое капсул – две таблетки ацетилсалициловой кислоты по 50 мг, две таблетки аторвастатина по 10 мг и одна таблетка рамиприла по 5 мг (для фиксированной комбинации 100 мг/20 мг/5 мг).

Твердые желатиновые капсулы размером 0, состоящие из корпуса и крышечки светло-серого цвета, с маркировкой «AAR 100/20/2.5» на крышечке. Содержимое капсул – две таблетки ацетилсалициловой кислоты по 50 мг, две таблетки аторвастатина по 10 мг и одна таблетка рамиприла по 2,5 мг (для фиксированной комбинации 100 мг/20 мг/2,5 мг).

#### Описание содержимого капсул

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью и маркировкой «AS» на одной стороне (таблетка ацетилсалициловой кислоты).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленовато-коричневатого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью и маркировкой «AT» на одной стороне (таблетка аторвастатина).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой палево-желтого цвета, круглой формы, с

двояковыпуклой поверхностью и маркировкой «R2» на одной стороне (таблетка рамиприла дозировкой 2,5 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой палево-желтого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью и маркировкой «R5» на одной стороне (таблетка рамиприла дозировкой 5 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой палево-желтого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью и маркировкой «R1» на одной стороне (таблетка рамиприла дозировкой 10 мг).

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1 Показания к применению**

Лекарственное средство Триномия<sup>®</sup> показано для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов, которым показана комбинированная терапия монокомпонентными препаратами в эквивалентных терапевтических дозах.

### **4.2 Способ применения и дозировка**

#### Дозировка

##### *Взрослые пациенты*

Пациентов, контролируемых эквивалентными терапевтическими дозами ацетилсалициловой кислоты, аторвастатина и рамиприла можно переключить на прием капсул Триномия<sup>®</sup>.

Начало приема следует проводить под медицинским наблюдением (см. раздел 4.4).

Целевая поддерживающая доза рамиприла для сердечно-сосудистой профилактики составляет 10мг один раз в сутки.

##### *Дети и подростки до 18 лет*

Препарат Триномия<sup>®</sup> противопоказан детям и подросткам до 18 лет (см. раздел 4.3).

##### *Особые группы пациентов*

#### Пациенты с нарушением функции почек

Суточная доза у пациентов с нарушением функции почек должна быть основана на клиренсе креатинина (см. раздел 5.2):

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

Прием Триномия<sup>®</sup> противопоказан пациентам, находящимся на гемодиализе и/или с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин).

#### Пациенты с нарушением функции печени

В случае нарушений функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2) препарат Триномия<sup>®</sup> нужно назначать с осторожностью. Необходимо проводить печеночные пробы до начала лечения, а также периодически в процессе лечения. У пациентов, у которых развились любые симптомы или признаки, указывающие на повреждение печени, необходимо провести оценку функции печени. За пациентами, у которых повысился уровень трансаминаз в крови, необходимо вести наблюдение до нормализации выявленных отклонений. При стойком повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН) рекомендуется отмена Триномия<sup>®</sup> (см. раздел 4.8).

Максимальная суточная доза рамиприла у таких пациентов составляет 2,5 мг и лечение

необходимо начинать под тщательным наблюдением врача.

Пациентам с тяжелым или острым поражением печени прием Триномия® противопоказан (см. раздел 4.3).

#### Пациенты пожилого и старческого возраста

У очень старых и ослабленных пациентов лечение необходимо начинать с осторожностью из-за более высокой вероятности появления нежелательных эффектов.

#### Совместное применение с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих противовирусные препараты для лечения гепатита С элбасвир/гразопревир одновременно с аторвастатином, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/сутки (см. разделы 4.4 и 4.5).

#### Способ применения

Капсулы Триномия® предназначены для приема внутрь.

Лекарственное средство следует принимать по 1 капсуле в сутки внутрь, проглатывая целиком, не разжевывая, предпочтительно после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Перед проглатыванием капсулу нельзя открывать, измельчать, разжевывать.

Система замыкания капсулы гарантирует сохранение фармакологических свойств активных компонентов лекарственного средства.

Следует избегать употребления грейпфрутового сока во время применения Триномия®.

### **4.3 Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, к другим салицилатам, к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), к любому другому ингибитору ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или к тартазину.
- Гиперчувствительность к сое или арахису.
- При наличии в анамнезе приступов астмы или других аллергических реакций на салициловую кислоту или другие НПВС.
- Язва желудка и двенадцатиперстной кишки в активной форме или наличие в анамнезе рецидивирующей язвы и/или желудочно-кишечного кровотечения или других видов кровотечений, таких как цереброваскулярные кровотечения.
- Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови.
- Тяжелые нарушения функции почек и печени (см. раздел 4.2).
- Пациенты на гемодиализе (см. раздел 4.2).
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг или более в неделю (см. раздел 4.5).
- Совместное использование Триномия® с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Пациенты с назальными полипами, ассоциированными с астмой, индуцированной или обостренной вследствие применения ацетилсалициловой кислоты.
- Заболевания печени в активной форме или необъяснимое стойкое увеличение уровня сывороточных трансаминаз, более чем в 3 раза превышающее ВГН (см. раздел 4.4).

- В период беременности, грудного вскармливания, женщинам репродуктивного возраста, не использующим соответствующие меры контрацепции (см. раздел 4.6).
- Сопутствующее лечение типранавиром или ритонавиром в связи с риском развития рабдомиолиза (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Сопутствующее лечение циклоспорином в связи с риском развития рабдомиолиза (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или вследствие приема ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА)).
- Экстракорпоральные методы лечения, при которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при единственной функционирующей почке.
- Рамиприл не должен применяться у пациентов с гипотензией или состояниями с нестабильной гемодинамикой.
- Детский возраст до 18 лет; существует риск развития синдрома Рейе в случае применения у детей в возрасте младше 16 лет с лихорадкой, гриппом или ветряной оспой.
- Пациенты, принимающие противовирусные препараты глекапревир/пибрентасвир для лечения гепатита С.

#### **4.4 Меры предосторожности**

Лекарственное средство Триномия<sup>®</sup> следует использовать только в качестве терапии, замещающей сочетанный прием монокомпонентных препаратов в эквивалентных терапевтических дозах у адекватно контролируемых пациентов.

##### Меры предосторожности для особых групп пациентов:

Требуется особо тщательное медицинское наблюдение в следующих случаях:

- гиперчувствительность к другим анальгезирующим/ противовоспалительным/ жаропонижающим/ противоревматическим средствам или другим аллергенам (см. раздел 4.3);
- другие известные аллергические реакции (например, кожные реакции, зуд, крапивница), бронхиальная астма, сенная лихорадка, отек слизистых оболочек носа (аденоидная гиперплазия) и другие хронические заболевания органов дыхания (см. раздел 4.3);
- пациенты с язвами желудка или кишечника в анамнезе, или пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе (см. раздел 4.3);
- пациенты с нарушениями функции печени и/или почек (см. раздел 4.2);
- пациенты с повышенным риском развития артериальной гипотензии: у пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, преходящей или стойкой сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда, с риском сердечной или церебральной ишемии. В случае острой гипотензии необходимо медицинское наблюдение, включая мониторинг артериального давления, с целью снижения риска острого выраженного падения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие ингибирования АПФ (см. раздел 4.3);
- ухудшение сердечно-сосудистой циркуляции (реноваскулярные заболевания, застойная

- сердечная недостаточность, уменьшение объема жидкости в организме, обширное хирургическое вмешательство, сепсис или серьезные геморрагические состояния);
- пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
  - пациенты с риском повышения уровней мочевой кислоты;
  - пациенты, употребляющие значительное количество алкоголя и/или имеющие заболевания печени в анамнезе;
  - при диагностировании беременности лечение препаратом необходимо незамедлительно прекратить и, если уместно, начать альтернативную терапию (см. раздел 4.3 и 4.6);
  - у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек. По аналогии с другими ингибиторами АПФ, рамиприл менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы по сравнению с другими пациентами. Возможным объяснением является более высокая распространенность низкого содержания ренина у лиц негроидной расы с гипертензией;

Мониторинг во время лечения необходим в случае:

- одновременного применения с НПВС, кортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), антиагрегантами, антикоагулянтами;
- одновременного применения с ибупрофеном;
- пациентов, у которых развились какие-либо признаки или симптомы, указывающие на поражение печени;
- хирургические вмешательства: за несколько дней до выполнения планового обширного хирургического вмешательства, а также при развитии любого серьезного медицинского или хирургического состояния, лечение препаратом Триномия<sup>®</sup> следует временно прекратить. В случае небольших вмешательств, таких как удаление зуба, препарат Триномия<sup>®</sup> может способствовать увеличению времени кровотечения;
- особенно тщательный мониторинг необходим пациентам с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почек;
- у пациентов с риском развития гиперкалиемии, включая пациентов с почечной недостаточностью, пациентов в возрасте старше 70 лет, пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом, с такими состояниями, как обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз, или у пациентов, одновременно принимающих соли калия, калийсберегающие диуретики и другие лекарственные средства, повышающие уровень калия в крови, рекомендуется регулярный мониторинг уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Предупреждения в отношении отдельных нежелательных реакций:

- *Со стороны печени:*  
Следует проводить функциональные пробы печени до начала применения аторвастатина и периодически после. Пациентам, у которых развились любые симптомы или признаки, указывающие на повреждение печени, необходимо провести оценку функции печени. За пациентами, у которых обнаруживается повышение уровня трансаминаз в крови, необходимо вести наблюдение до нормализации выявленных отклонений. При стойком повышении уровня

трансаминаз более чем в 3 раза от ВГН рекомендуется отмена Триномия® (см. раздел 4.8). Триномия® следует использовать с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительное количество алкоголя и/или имеют заболевания печени в анамнезе.

- *Профилактика инсульта посредством агрессивного снижения уровня холестерина (исследование SPARCL):*

В проведенном после завершения исследования анализе подтипов инсульта у пациентов без коронарной болезни сердца (КБС), которые недавно перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), наблюдалась более высокая частота геморрагического инсульта при применении аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо. Повышенный риск особенно отмечался у пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт перед началом исследования. Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт, соотношение польза-риск аторвастатина 80 мг является неопределенным, и следует тщательно проанализировать потенциальный риск геморрагического инсульта до начала лечения.

- *Со стороны скелетно-мышечной системы:*

Аторвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, может в редких случаях влиять на скелетные мышцы и вызывать боль в мышцах, миозит и миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза - потенциально опасного для жизни состояния, которое характеризуется значительным повышением уровня креатинкиназы (КК) (>10 ВГН), миоглобинемией и миоглобинурией, что может привести к почечной недостаточности.

*До лечения:*

Аторвастатин следует назначать с осторожностью пациентам с предрасполагающими к рабдомиолизу факторами. Уровень КК следует измерять перед началом лечения статинами в следующих ситуациях:

- Почечная недостаточность
- Гипотиреоз
- Наследственная патология мышечной системы в личном или семейном анамнезе
- Мышечная токсичность при применении статинов или фибратов в анамнезе
- Заболевания печени в анамнезе и/или потребление значительного количества алкоголя.
- В пожилом возрасте (старше 70 лет) следует рассмотреть необходимость такого исследования в зависимости от наличия других предрасполагающих к рабдомиолизу факторов.
- Ситуации, в которых может наблюдаться увеличение уровней КК в плазме, такие как взаимодействия с другими препаратами (см. раздел 4.5) и особые группы пациентов, включая генетические субпопуляции (см. раздел 5.2).

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать в сопоставлении с возможной пользой, также рекомендуется клинический мониторинг.

Если уровни КК значительно повышены (>5 x ВГН) на исходном уровне, лечение начинать не следует.

*Измерение уровня КК:*

Уровень КК не следует измерять после интенсивных физических упражнений или при наличии

какой-либо вероятной альтернативной причины увеличения уровня КК, так как это затрудняет его интерпретацию. Если уровни КК исходно значительно повышены ( $>5$  x ВГН), для подтверждения результатов в течение 5-7 дней необходимо провести повторное измерение.

В период лечения:

- Пациентам следует немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, судорогах или слабости, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.
- Если такие симптомы возникают во время лечения аторвастатином, следует определить уровень КК. Если уровень КК существенно повышен ( $>5$  x ВГН), лечение следует прекратить.
- Если мышечные симптомы значительно выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если показатели КК повысились до 5 x ВГН, следует рассмотреть возможность прекращения лечения.
- При прекращении симптомов и нормализации показателей КК можно рассмотреть возобновление лечения аторвастатином или начало лечения другим статином при условии тщательного мониторинга состояния пациента.
- Лечение препаратом Триномия<sup>®</sup> следует прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК ( $>10$  x ВГН), а также при диагностировании рабдомиолиза, или подозрении на рабдомиолиз.

Поступали очень редкие сообщения об иммуно-обусловленной некротизирующей миопатии во время или после лечения статинами, включая аторвастатин. Иммуно-обусловленная некротизирующая миопатия клинически характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем КК в сыворотке крови, который сохраняется, несмотря на прекращение лечения статинами.

#### *Сопутствующее лечение другими лекарственными средствами*

Риск рабдомиолиза увеличивается при применении аторвастатина одновременно с определенными лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме, например, мощными ингибиторами СYP3A4 или транспортных белков (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, деловирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и т.д.). Риск миопатии также может быть увеличен при одновременном использовании гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, противовирусных препаратов для лечения гепатита С (боцепревир, телапревир, элбасвир/гразопревир), эритромицина, ниацина или эзетимиба. Если возможно, вместо этих лекарственных препаратов следует рассматривать альтернативную (невзаимодействующую) терапию.

В случаях, требующих совместного назначения этих лекарственных препаратов с аторвастатином, следует тщательно изучить пользу и риск комбинированной терапии. Если пациенты получают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется использовать более низкую максимальную дозу аторвастатина. Кроме того, в случае мощных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть более низкую начальную дозу аторвастатина, также рекомендуется соответствующий клинический мониторинг таких пациентов (см. раздел 4.5).

Лекарственное средство Триномия® не должно назначаться одновременно с системными препаратами фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения препаратами фузидовой кислоты. У пациентов, которым необходимо использование системных препаратов фузидовой кислоты, лечение статинами следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о некоторых смертельных исходах) у пациентов, получавших фузидовую кислоту и статины одновременно (см. раздел 4.5). Если у пациента возникают какие-либо симптомы слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах, ему следует немедленно обратиться к врачу.

Статины можно повторно вводить через семь дней после последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходима продолжительная терапия системной фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного введения препарата Триномия® и фузидовой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

*- Интерстициальное заболевание легких:*

Отдельные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.8). Признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и повышение температуры тела). Если возникает подозрение на наличие интерстициального заболевания легких, терапия статинами должна быть прекращена.

*- Сахарный диабет:*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызывать уровень гипергликемии, свидетельствующий о необходимости лечения диабета. Однако снижение сосудистого риска при использовании статинов превосходит этот риск и, следовательно, он не должен быть причиной прекращения лечения статинами. Пациенты из группы риска диабета (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) подлежат тщательному клиническому и биохимическому мониторингу в соответствии с национальными рекомендациями.

*- Ангионевротический отёк:*

Сообщалось о развитии ангионевротического отека у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). В случае развития ангионевротического отека лечение препаратом Триномия® следует прекратить, а также незамедлительно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением как минимум в течение 12-24 часов, и выписывать его следует только после полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек кишечника был зарегистрирован у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). У этих пациентов наблюдалась боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них).

*- Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):*

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов



ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия при помощи двойной блокады считается абсолютно необходимой, она проводится только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

*- Анафилактические реакции во время десенсибилизации:*

Вероятность и выраженность анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены повышается при приеме ингибиторов АПФ. Перед десенсибилизацией следует рассмотреть временное прекращение приема препарата Триномия®.

*- Нейтропения/агранулоцитоз:*

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия изредка наблюдались, а также отмечалось подавление деятельности костного мозга. Рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый мониторинг рекомендуется в начальной фазе лечения и у пациентов с нарушением функции почек, у пациентов с сопутствующими коллагенозами (например, системной красной волчанкой или склеродермией), у пациентов, получающих лечение другими лекарственными препаратами, которые могут влиять на показатели крови (см. раздел 4.5 и 4.8).

*- Кашель:*

При лечении ингибиторами АПФ характерен непродуктивный стойкий кашель, который прекращается после приостановления лечения. При проведении дифференциальной диагностики кашля следует учитывать кашель, вызванный ингибитором АПФ.

Так как препарат Триномия® содержит лактозу, его не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Ацетилсалициловая кислота:

*- Влияние других одновременно применяемых лекарственных препаратов на ацетилсалициловую кислоту*

*Другие ингибиторы агрегации тромбоцитов:*

Ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как тиклопидин и клопидогрел, могут приводить к увеличению времени свертывания крови.

*Другие нестероидные анальгезирующие/противовоспалительные и противоревматические препараты:*

Эти препараты увеличивают риск развития желудочно-кишечного кровотечения и язв.

*Системные глюкокортикоиды (за исключением гидрокортизона, применяемого в качестве заместительной терапии при болезни Аддисона):*

Системные глюкокортикоиды увеличивают риск развития желудочно-кишечных язв и кровотечений.

*Диуретики:*

НПВС могут вызывать острую почечную недостаточность, особенно у пациентов с дегидратацией. В случае одновременного применения диуретиков и препарата Триномия<sup>®</sup>, рекомендуется контролировать надлежащую гидратацию пациентов.

*Алкоголь:*

Алкоголь увеличивает риск желудочно-кишечных язв и кровотечения.

*Средства, способствующие выведению мочевой кислоты (урикозурические средства):*

Сопутствующее лечение препаратом Триномия<sup>®</sup> подавляет действие урикозурических средств и повышает уровень ацетилсалициловой кислоты в плазме крови за счет снижения ее экскреции.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):*

СИОЗС увеличивают риск развития кровотечений, в частности желудочно-кишечного кровотечения, в связи с синергическими эффектами.

*- Влияние ацетилсалициловой кислоты на одновременно применяемые лекарственные препараты*

*Антикоагулянтная и тромболитическая терапия:*

Ацетилсалициловая кислота может увеличить риск кровотечения в случае применения перед или одновременно с антикоагулянтной и тромболитической терапией. Таким образом, за пациентами, которым необходима антикоагулянтная и тромболитическая терапия, следует проводить наблюдение на предмет признаков внешнего или внутреннего кровотечения.

*Дигоксин:*

НПВС повышают уровень дигоксина в плазме крови. При сопутствующем лечении или при отмене препарата Триномия<sup>®</sup> рекомендуется проводить мониторинг концентрации дигоксина в плазме крови.

*Противодиабетические препараты, включая инсулин:*

Одновременное применение препарата Триномия<sup>®</sup> и противодиабетических препаратов, включая инсулин, увеличивает гипогликемический эффект данных лекарственных препаратов. Рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови (см. подраздел *Рамиприл* ниже).

*Метотрексат:*

Салицилаты могут вытеснять метотрексат из связей с белками плазмы и уменьшать его почечный клиренс, что приводит к токсическим концентрациям метотрексата в плазме. Сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг или более в неделю противопоказано (см. раздел 4.5). В случае применения дозы метотрексата менее 15 мг в неделю, следует проводить мониторинг функции почек и гемограммы, особенно в начале лечения.

*Вальпроевая кислота:*

Салицилаты могут вытеснять вальпроевую кислоту из связей с белками плазмы и уменьшать ее метаболизм, что приводит к увеличению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

*Ибупрофен:*

Убедительные доказательства потенциального взаимодействия ацетилсалициловой кислоты с ибупрофеном, который применяется длительное время, отсутствуют. Хотя в некоторых экспериментальных данных показано снижение влияния на агрегацию тромбоцитов (см. раздел

5.1).

*Антациды:*

Средства, понижающие кислотность, могут увеличивать выведение салицилатов почками за счет ощелачивания мочи.

*Ингибиторы АПФ:*

Хотя и отмечалось, что ацетилсалициловая кислота может подавлять эффективность ингибиторов АПФ путем уменьшения синтеза сосудорасширяющих простагландинов, некоторые исследования показали, что такое негативное взаимодействие с ингибиторами АПФ присутствует только при применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты  $\geq 325$  мг, но не низких доз  $\leq 100$  мг.

*Циклоспорин:*

НПВС могут повышать нефротоксичность циклоспорина в связи с эффектами, опосредованными почечными простагландинами. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг функции почек, особенно у пожилых пациентов.

*Ванкомицин:*

Ацетилсалициловая кислота может повышать риск ототоксичности ванкомицина.

*Интерферон- $\alpha$ :*

Ацетилсалициловая кислота снижает активность интерферона- $\alpha$ .

*Препараты лития:*

НПВС уменьшают выведение лития, повышая уровни лития в плазме крови, которые могут достигать токсичных значений. Одновременное применение препаратов лития с НПВС не рекомендуется. Если применение данной комбинации необходимо, следует проводить тщательный мониторинг концентрации лития в плазме крови во время начала лечения, при коррекции лечения и при его отмене.

*Барбитураты:*

Ацетилсалициловая кислота увеличивает уровень барбитуратов в плазме крови.

*Зидовудин:*

Ацетилсалициловая кислота может повышать уровень зидовудина в плазме крови, так как она конкурентно ингибирует глюкуронирование или непосредственно ингибирует метаболизм в микросомах печени.

*Фенитоин:*

Ацетилсалициловая кислота может увеличивать уровень фенитоина в плазме крови.

*Лабораторные анализы:*

Ацетилсалициловая кислота может изменять показатели следующих аналитических тестов:

- *кровь:* увеличение (биологическое) уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, аммиака, билирубина, холестерина, креатинкиназы, дигоксина, свободного тироксина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тироксинсвязывающего глобулина, триглицеридов, мочевой кислоты и вальпроевой кислоты; увеличение (аналитическая интерференция) уровней глюкозы, парацетамола и общего белка; уменьшение (биологическое) уровня свободного тироксина, глюкозы, фенитоина, тиреотропного гормона (ТТГ), тиреотропин-рилизинг-гормона (ТТГ РФ), тироксина, триглицеридов, трийодтиронина, клиренса мочевой кислоты и креатина; снижение уровня (аналитическая интерференция) трансаминаз (АЛТ), альбумина, щелочной фосфатазы, холестерина, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и общего белка;
- *моча:* снижение уровня (биологическое) эстриола, снижение уровня (аналитическая

интерференция) 5-гидроксииндолуксусной кислоты, 4-гидрокси-3-метоксиминдальной кислоты, общего эстрогена и глюкозы.

### Аторвастатин

*- Влияние других одновременно применяемых лекарственных препаратов на аторвастатин*

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом транспортеров печени, транспортера транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицирован как субстрат белка с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MDR1) и белка резистентности рака молочной железы, который может ограничивать всасывание в кишечнике и билиарный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2). Одновременное применение лекарственных средств, которые являются ингибиторами CYP3A4 или транспортных белков, может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенному риску миопатии. Этот риск также может повышаться при одновременном применении аторвастатина с другими препаратами, которые могут вызывать миопатию, например, производными фиброевой кислоты, фузидиевой кислоты и эзетимибом (см. раздел 4.3 и 4.4).

### Ингибиторы CYP3A4:

Мощные ингибиторы CYP3A4 значительно повышают концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1 и специальную информацию ниже). По возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола, некоторых противовирусных препаратов для лечения вируса гепатита С (например, элбасвир/гразопревир) и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения данных лекарственных препаратов с аторвастатином, следует проводить соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить плазменные концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1). Повышенный риск миопатии наблюдается при применении эритромицина в комбинации со статинами. Исследования взаимодействий с оценкой влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Амиодарон и верапамил ингибируют активность CYP3A4, и совместное применение их с аторвастатином может привести к увеличению воздействия аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 следует рассмотреть возможность использования более низкой максимальной дозы аторвастатина и проводить надлежащее клиническое наблюдение за пациентом. После начала применения или после коррекции дозы ингибитора рекомендуется соответствующий клинический мониторинг.

### Стимуляторы CYP3A4:

Одновременное применение аторвастатина со стимуляторами цитохрома P450 3A (например, эфавиренз, рифампицин, зверобой) может привести к вариабельному снижению концентрации аторвастатина в плазме. В связи с двойным механизмом взаимодействия с рифампицином (стимулирование цитохрома P450 3A и ингибирование захватывающего печеночного

переносчика OATP1B1), рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампицином, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина ассоциировался со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. Если одновременное применение неизбежно, следует тщательно контролировать эффективность у пациентов.

#### Ингибиторы транспортных белков:

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут увеличивать системное действие аторвастатина (Таблица 1). Эффект ингибирования захватывающих печеночных транспортеров на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если сопутствующее применение данных препаратов неизбежно, рекомендуется клиническое наблюдение за эффективностью (см. Таблицу 1).

#### Гемфиброзил /производные фиброевой кислоты:

Применение монотерапии фибратами изредка ассоциировалось с явлениями со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск этих осложнений может увеличиваться при сопутствующем применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если сопутствующее применение данных препаратов неизбежно, рекомендуется соответствующее наблюдение за пациентами (см. раздел 4.4).

#### Эзетимиб:

Применение монотерапии эзетимибом ассоциировалось с осложнениями со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Поэтому риск этих явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется надлежащее клиническое наблюдение за такими пациентами.

#### Колестипол:

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови были ниже (примерно на 25%) при одновременном применении колестипола и аторвастатина. Однако влияние на уровни липидов было больше при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем в случае применения каждого из препаратов по отдельности.

#### Фузидовая кислота:

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может увеличиваться при одновременном применении со статинами фузидовой кислоты для системного действия. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический и/или фармакокинетический) пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о некоторых смертельных исходах) у пациентов, получавших эту комбинацию.

Если системное применение фузидовой кислоты необходимо, лечение аторвастатином следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Также см. раздел 4.4.

#### Колхицин:

Несмотря на то, что исследования взаимодействия аторвастатина с колхицином не проводились, сообщалось о случаях миопатии при одновременном применении аторвастатина с колхицином,

поэтому следует проявлять осторожность при назначении аторвастатина с колхицином.

*- Влияние аторвастатина на одновременно применяемые лекарственные средства*

Дигоксин:

При многократном одновременном применении аторвастатина 10 мг и дигоксина равновесные плазменные концентрации дигоксина несколько повышались. Пациенты, получающие дигоксин, нуждаются в соответствующем наблюдении.

Пероральные контрацептивы:

Совместное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами приводит к увеличению концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме крови.

Варфарин:

В клиническом исследовании у пациентов, получавших длительную терапию варфарином, одновременный прием аторвастатина 80 мг в сутки вместе с варфарином вызывал небольшое уменьшение протромбинового времени (приблизительно на 1,7 секунды) в первые 4 дня терапии, которое затем возвращалось до нормальных значений в течение 15 дней лечения аторвастатином. Несмотря на то, что клинически значимое взаимодействие с антикоагулянтами наблюдалось только в очень редких случаях, необходимо определять протромбиновое время до начала применения аторвастатина у пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты и достаточно часто определять его в период ранней терапии на предмет отсутствия значительных изменений в протромбиновом времени. Как только подтверждаются стабильные значения протромбинового времени, далее мониторинг можно осуществлять через интервалы времени, рекомендуемые для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. В случае прекращения применения препарата Триномия<sup>®</sup>, эту процедуру необходимо повторить. Терапия аторвастатином не была ассоциирована с кровотечениями или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали антикоагулянты.

Таблица 1: Влияние одновременно применяемых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
Типранавир 500 мг 2 р/сут / Ритонавир 200 мг 2 р/сут, 8 дней (дни с 14 по 21)	40 мг в 1-й день, 10 мг на 20-й день	↑ в 9,4 раза	В этих случаях лечение препаратом Триномия <sup>®</sup> противопоказано.
Телапревир в дозе 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг однократно	↑ в 7,9 раза	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг 1 р/сут, 28 дней	↑ в 8,7 раза	
Лопинавир 400 мг 2 р/сут/ Ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	20 мг 1 р/сут, 4 дня	↑ в 5,9 раза	В случае, если одновременное применение с

Одновременно применяемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
Кларитромицин 500 мг 2 р/сут, 9 дней	80 мг 1 р/сут, 8 дней	↑ в 4,4 раза	аторвастатином является необходимым, рекомендуется применять аторвастатин в минимальной поддерживающей дозе. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, рекомендуется клинический мониторинг этих пациентов.
Саквинавир 400 мг 2 р/сут/ Ритонавир (300 мг 2 р/сут в дни 5-7, увеличение до 400 мг 2 р/сут на 8-й день), дни 5-18, через 30 мин после приема аторвастатина	40 мг 1 р/сут, 4 дня	↑ в 3,9 раза	В случае, если одновременное применение с аторвастатином является необходимым, рекомендуется применять аторвастатин в минимальной поддерживающей дозе.
Дарунавир 300 мг 2 р/сут/ Ритонавир 100 мг 2 р/сут, 9 дней	10 мг 1 р/сут, 4 дня	↑ в 3,3 раза	При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, рекомендуется клинический мониторинг этих пациентов.
Итраконазол 200 мг 1 р/сут, 4 дня	40 мг, однократная доза	↑ в 3,3 раза	При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, рекомендуется клинический мониторинг этих пациентов.
Фосампренавир 700 мг 2 р/сут/ Ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 4 дня	↑ в 2,5 раза	
Фосампренавир 1400 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 4 дня	↑ в 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 28 дней	↑ в 1,7 раза <sup>^</sup>	Специальные рекомендации отсутствуют.
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 р/сут <sup>*</sup>	40 мг, однократная доза	↑ 37%	Совместное потребление большого количества грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется.
Дилтиазем 240 мг 1 р/сут, 28 дней	40 мг, однократная доза	↑ 51%	После начала применения или после коррекции дозы дилтиазема

Одновременно применяемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
			рекомендуется соответствующее клиническое наблюдение за такими пациентами.
Эритромицин 500 мг 4 р/сут, 7 дней	10 мг, однократная доза	↑ 33% <sup>^</sup>	Рекомендуется применение препарата в более низкой максимальной дозе и надлежащее клиническое наблюдение за такими пациентами.
Амлодипин 10 мг, однократная доза	80 мг, однократная доза	↑ 18%	Специальные рекомендации отсутствуют.
Циметидин 300 мг, 4 р/сут, 2 недели	10 мг, 1 р/сут, 4 недели	↓ менее 1%	Специальные рекомендации отсутствуют.
Суспензия антацидов, содержащая гидроксид магния или алюминия, 30 мл 4 р/сут, 2 недели	10 мг, 1 р/сут, 4 недели	↓ 35% <sup>^</sup>	Специальные рекомендации отсутствуют.
Эфавиренз 600 мг 1 р/сут, 14 дней	10 мг, 3 дня	↓ 41%	Специальные рекомендации отсутствуют.
Рифампицин 600 мг 1 р/сут, 7 дней (одновременный прием)	40 мг, однократная доза	↑ 30%	Если одновременное применение неизбежно, рекомендуется одновременный прием аторвастатина с рифампицином при условии проведения клинического мониторинга.
Рифампицин 600 мг 1 р/сут, 5 дней (раздельный прием)	40 мг, однократная доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 мг 2 р/сут, 7 дней	40 мг, однократная доза	↑ 35%	Рекомендуется применение препарата в более низкой начальной дозе и проведение клинического наблюдения за такими пациентами.
Фенофибрат 160 мг 1р/сут, 7	40 мг,	↑ 3%	Рекомендуется



Одновременно применяемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
дней	однократная доза		применение препарата в более низкой начальной дозе и проведение клинического наблюдения за такими пациентами.
Боцепревир в дозе 800 мг 3 р/сут, 7 дней	40 мг однократная доза	↑ в 2,3 раза	Рекомендуется применение препарата в более низкой начальной дозе и проведение клинического наблюдения за такими пациентами. При одновременном применении с боцепревиrom суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.
Глекапревир в дозе 400 мг 1 р/сут/ Пибрентасвир 120 мг 1 р/сут, 7 дней	10 мг 1 р/сут в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	Одновременное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел 4.3).
Элбасвир в дозе 50 мг 1 р/сут/ Гразопревир в дозе 200 мг 1 р/сут, 13 дней	10 мг однократная доза	↑ в 1,95 раза	Доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки при одновременном применении с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир.

<sup>&</sup> Данные, приведенные в виде x-кратного изменения, представляют собой простое отношение одновременного применения к монотерапии аторвастатином (т.е. 1-кратное = без изменений). Данные, приведенные в виде %-ного изменения, представляют собой %-ю разницу относительно монотерапии аторвастатином (т.е. 0% = без изменений).

<sup>#</sup> См. данные в разделах 4.3, 4.4. и 4.5 в части клинической значимости.

<sup>\*</sup> Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут повысить концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4. Прием

одного стакана 240 мл грейпфрутового сока также приводит к снижению AUC активного ортогидроксиметаболита на 20,4%. Большие количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивают AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активного (аторвастатина и его метаболитов).

<sup>^</sup> Эквивалентная активность общего аторвастатина. Увеличение обозначается как «↑», снижение как «↓».

Таблица 2: Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов

Аторвастатин и режим дозирования	Одновременно применяемый лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат/ Доза (мг)	Изменение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации
80 мг 1 р/сут, 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 р/сут, 20 дней	↑ 15%	Пациенты, получающие дигоксин, нуждаются в соответствующем наблюдении.
40 мг 1 р/сут, 22 дня	Пероральный контрацептив 1 р/сут, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 28% ↑ 19%	Специальные рекомендации отсутствуют.
80 мг 1 р/сут, 15 дней	*Феназон, 600 мг, однократная доза	↑ 3,0%	Специальные рекомендации отсутствуют.
10 мг однократно	Типранавир в дозе 500 мг 2 р/сут/ Ритонавир 200 мг 2 р/сут, 7 дней	Без изменений	Специфические рекомендации отсутствуют.
10 мг 1 р/сут, 4 дня	Фосампренавир в дозе 1400 мг 2 р/сут, 14 дней	↓ на 27%	Специфические рекомендации отсутствуют.
10 мг 1 р/сут, 4 дня	Фосампренавир в дозе 700 мг 2 р/сут/ Ритонавир в дозе 100 мг 2 р/сут, 14 дней	Без изменений	Специфические рекомендации отсутствуют.

<sup>&</sup> Данные, приведенные в виде %-ного изменения, представляют собой %-ю разницу относительно монотерапии аторвастатином (т.е. 0% = без изменений).

\* Совместное применение многократных доз аторвастатина и феназона привело к отсутствию или к небольшому эффекту на клиренс феназона.

«↑» - увеличение, «↓» - снижение

## Рамиприл

### *Противопоказанные комбинации*

Экстракорпоральные методы лечения, при которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация на высокопоточных мембранах (например, полиакрилонитриловых мембранах) и аферез ЛПНП с сульфатом декстрана вследствие повышенного риска тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3). При

необходимости такого лечения, для этих пациентов следует рассмотреть использование иного типа диализирующей мембраны или иного класса антигипертензивных препаратов.

#### *Меры предосторожности при применении*

- При приеме солей калия, гепарина, калийсберегающих диуретиков и других действующих веществ, повышающих уровень калия в плазме крови (включая блокаторы рецепторов ангиотензина II, триметоприм, такролимус), может возникать гиперкалиемия, следовательно, требуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

- При приеме антигипертензивных препаратов (например, диуретиков) и других веществ, которые могут снижать артериальное давление (например, нитратов, трициклических антидепрессантов, анестетиков, приеме алкоголя, баклофена, альфузозина, доксазозина, празозина, тамсулозина, terazозина), можно ожидать усиления риска артериальной гипотензии.

Данные клинических исследований продемонстрировали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопряжена с более высокой частотой нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и сниженная функция почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением какого-либо одного препарата, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

- При приеме вазопрессорных симпатомиметиков и других веществ (например, изопротеренола, добутамина, допамина, эпинефрина), которые могут снижать антигипертензивный эффект рамиприла, рекомендуется проводить мониторинг артериального давления.

- При приеме аллопуринола, иммунодепрессантов, кортикостероидов, прокаинамида, цитостатиков и других веществ, способных изменять количество клеток крови, повышена вероятность гематологических реакций (см. раздел 4.4).

- При приеме солей лития экскреция лития может снижаться ингибиторами АПФ и, следовательно, может повышаться токсичность лития. Необходимо наблюдать за уровнем лития.

- При приеме противодиабетических препаратов, включая инсулин, могут возникать гипогликемические реакции. Рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы крови.

## **4.6 Период беременности и грудного вскармливания, влияние на фертильность**

### Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные контрацептивные средства во время лечения (см. раздел 4.3).

### Беременность

Применение препарата Триномия® в период беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Применение ингибиторов АПФ на протяжении первого триместра беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ на протяжении второго и третьего триместра беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические доказательства риска тератогенного действия ингибиторов АПФ при внутриутробной экспозиции в первом триместре беременности неполны; однако нельзя исключить небольшое повышение риска. Если только постоянная терапия ингибитором АПФ не считается необходимой, пациенткам, планирующим забеременеть, данный препарат должен быть заменен альтернативными антигипертензивными средствами, имеющими установленный

профиль безопасности для применения в период беременности. При выявлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать альтернативную терапию.

Терапия ингибитором АПФ/антагонистом рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности, как известно, оказывает фетотоксическое действие у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации черепа) и обладает неонатальной токсичностью (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если во время второго триместра беременности имела место экспозиция ингибитора АПФ, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. также разделы 4.3 и 4.4).

Во время первого и второго триместра беременности ацетилсалициловую кислоту следует принимать только в тех случаях, когда это необходимо.

Ингибирование синтеза простагландинов может оказывать негативное влияние на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск смерти плода, а также развития пороков сердца и незаращения передней брюшной стенки после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Предполагается, что риск возрастает в зависимости от величины дозы и продолжительности лечения.

Предыдущий опыт применения ацетилсалициловой кислоты в суточных дозах 50-150 мг, назначаемых беременным женщинам во втором и третьем триместре беременности, не продемонстрировал угнетения родовой деятельности, повышенной склонности к кровотечениям или преждевременного закрытия *артериального протока*.

Недостаточно данных, которые могли бы подтвердить или опровергнуть связь приема ацетилсалициловой кислоты с повышенным риском выкидыша. Кроме того, нет данных, которые продемонстрировали бы связь приема ацетилсалициловой кислоты с развитием врожденных пороков, хотя нельзя исключить повышенный риск незаращения передней брюшной стенки.

В мета-анализе, включавшем 6 когортных исследований, 1 контролируемое рандомизированное исследование и 15 исследований методом случай-контроль (Kozeg и соавт., 2002) для оценки взаимосвязи между пороками развития и лечением ацетилсалициловой кислотой в первом триместре беременности, не было продемонстрировано статистически значимого повышения риска пороков развития (отношение шансов = 1,33 КР 95% ДИ: 0,94 - 1,89). Наиболее важное когортное исследование включало приблизительно 15000 беременных женщин, которые принимали ацетилсалициловую кислоту в течение первого триместра беременности.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность действующих веществ ацетилсалициловой кислоты, аторвастатина и рамиприла.

В случае приема ацетилсалициловой кислоты женщинами, планирующими забеременеть или беременными женщинами в первом или втором триместре беременности, продолжительность лечения препаратом должна быть как можно более короткой.

Ингибиторы синтеза простагландинов в случае их приема в третьем триместре беременности могут оказывать следующие влияния на плод:

- Сердечно-легочная токсичность (преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия)
- Нарушение функции почек, которое может приводить к почечной недостаточности и олигогидрамниону.

У матери и плода в конце беременности могут отмечаться:

- Возможное увеличение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникать даже при использовании в низких дозах.
- Угнетение сокращений матки, приводящее к задержке начала родовой деятельности или к увеличению продолжительности родов.

Безопасность применения аторвастатина у беременных женщин не установлена. Контролируемые клинические исследования аторвастатина у беременных женщин не проводились. Имеются редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Терапия аторвастатином у матери может снизить уровни мевалоната, являющегося предшественником биосинтеза холестерина, в организме плода. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение приема гиполипидемических препаратов в период беременности должно мало влиять на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

Исходя из этих соображений, препарат Триномия<sup>®</sup> не следует применять у беременных, женщин, планирующих забеременеть или подозревающих, что они беременны. Лечение Триномия<sup>®</sup> должно быть приостановлено на период беременности или пока не будет установлено, что женщина не беременна (см. разделы 4.3 и 4.4.)

#### Период грудного вскармливания

Небольшие количества ацетилсалициловой кислоты и ее метаболитов проникают в грудное молоко. Неизвестно, экскретируется ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко человека. У крыс, концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови сходны с таковыми в грудном молоке. Кроме того, недостаточно информации о применении рамиприла в период кормления грудью (см. раздел 5.2).

Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций женщины, принимающие препарат Триномия<sup>®</sup>, не должны кормить детей грудью. Применение препарата Триномия<sup>®</sup> в период кормления грудью противопоказано (см. раздел 4.3).

#### Фертильность

В исследованиях на животных аторвастатин не влиял на мужскую или женскую фертильность.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Ацетилсалициловая кислота и аторвастатин могут оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

В связи с профилем нежелательных реакций лекарственного средства Триномия<sup>®</sup> (например, головокружение) рекомендуется воздержаться от видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстроты реакции, например вождения транспортных средств или работы с механизмами, в течение нескольких часов после приема препарата, в особенности при переходе с лечения другими препаратами и при увеличении дозы.

### **4.8 Побочное действие**

#### Резюме профиля безопасности

Триномия® следует использовать только в качестве заместительной терапии у пациентов, адекватно контролируемых с помощью монокомпонентных препаратов в эквивалентных терапевтических дозах.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными с лечением аспирином, являются жалобы на расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта. Изъязвление и кровотечение проявляются нечасто (менее 1 случая на 100). Перфорация желудочно-кишечного тракта проявляется очень редко (менее 1 случая на 10000). Необходимо немедленно сообщить врачу о случаях появления черного кала или кровавой рвоты (признаки сильного желудочно-кишечного кровотечения).

Известные нежелательные реакции при терапии рамиприлом включают стойкий сухой кашель и реакции, вызванные гипотензией. Нечастые (менее 1 случая на 100) нежелательные реакции, связанные с терапией рамиприлом, включали ангионевротический отёк, нарушения со стороны почек и печени. Нейтропения, агранулоцитоз проявляются редко (менее 1 случая на 1000).

Миалгия (мышечная боль, мышечные спазмы, отек суставов) является общей нежелательной реакцией при лечении статинами. Миопатия и рабдомиолиз проявляются редко (менее 1 случая на 1000). Мониторинг КК следует рассматривать как часть оценки пациентов с уровнями КК, значительно повышенными на исходном уровне ( $>5$  x ВГН).

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях аторвастатина 16066 пациентов (8755 аторвастатин против 7311 плацебо) проходили лечение в среднем на протяжении 53 недель; 5,2% пациентов, принимавших аторвастатин, прервали участие в исследовании по причине развития нежелательных реакций, в сравнении с 4,0% пациентов, получавших плацебо.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, было зафиксировано повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Данные изменения, как правило, носили слабо выраженный, временный характер и не требовали медицинского вмешательства. Клинически важное (в  $>3$  раза выше ВГН) повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови наблюдалось у 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Данное повышение зависело от дозы и носило обратимый характер у всех пациентов.

Повышение уровня креатинкиназы (КК) более чем в три раза выше ВГН наблюдалось у 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин. Эти данные аналогичны результатам, полученным в клинических испытаниях других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Уровни более чем в 10 раз выше ВГН наблюдались у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин (см. раздел 4.4).

При приеме некоторых статинов наблюдались следующие нежелательные реакции:

- Половая дисфункция.
- Депрессия.
- В исключительных случаях – интерстициальное поражение легких, особенно при долгосрочном лечении (см. раздел 4.4).
- Сахарный диабет: частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, анамнез артериальной гипертензии).

В таблице ниже представлено резюме нежелательных реакций

Таблица 3: Резюме нежелательных реакций

Очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ ); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)				
Класс системы органов MedDRA	Нежелательные реакции	Частота		
		Рамиприл	Аторвастатин	Ацетил-салициловая кислота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто		
	Снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения)	Редко		
	Тяжелые кровотечения, которые в некоторых случаях могут представлять угрозу для жизни пациента, например, сообщалось о случаях кровоизлияния в мозг, особенно у пациентов с неконтролируемой гипертензией и/или при сопутствующем лечении антикоагулянтами.			Редко
	Кровотечения, такие как носовое кровотечение, кровоточивость десен, кожные кровоизлияния или кровотечение из уrogenитального тракта, с возможным увеличением времени свертывания крови (см. раздел 4.4). Данная реакция может наблюдаться на протяжении 4-8 дней после приема препарата.			Редко
	Тромбоцитопения.		Редко	
	Недостаточность функции костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.	Частота неизвестна		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нарушения работы желудочно-кишечного тракта, такие как изжога, тошнота, рвота, боли в животе и диарея.			Очень часто
	Небольшие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (микрокровоизлияние).			Очень часто
	Диспепсия, тошнота, диарея.	Часто	Часто	

	Рвота.	Часто	Нечасто	
	Расстройство пищеварения, дискомфорт в области живота.	Часто		
	Воспаление желудочно-кишечного тракта.	Часто		Нечасто
	Запор.	Нечасто	Часто	
	Метеоризм.		Часто	
	Желудочно-кишечные язвы.			Нечасто
	Желудочно-кишечное кровотечение.			Нечасто
	Железодефицитная анемия, связанная со скрытым кровотечением в желудочно-кишечном тракте после длительного применения препарата.			Нечасто
	Боль в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит.		Нечасто	
	Панкреатит (случаи летального исхода при приеме ингибиторов АПФ описаны исключительно редко), повышение уровня панкреатических ферментов, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхних отделах живота, включая гастрит, сухость во рту.	Нечасто		
	Глоссит.	Редко		
	Перфорация желудочно-кишечной язвы. Необходимо незамедлительно уведомить лечащего врача при обнаружении черного окрашивания стула или примеси крови в рвотных массах (признаки тяжелого кровотечения в желудочно-кишечном тракте).			Очень редко
	Афтозный стоматит.	Частота неизвестна		
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	Пароксизмальный бронхоспазм, сильная одышка, ринит, заложенность носа.			Часто
	Фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение.		Часто	
	Непродуктивный кашель с першением в горле, бронхит, синусит, одышка.	Часто		
	Бронхоспазм, включая обострение астмы, заложенность носа.	Нечасто		



<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>	Назофарингит.		Часто	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль.	Часто	Часто	
	Головокружение.	Часто	Нечасто	
	Вертиго, агевзия.	Нечасто		
	Парарестезия, дисгезия.	Нечасто	Нечасто	
	Гипоэстезия, амнезия.		Нечасто	
	Периферическая невропатия.		Редко	
	Тремор, расстройство равновесия.	Редко		
	Церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, нарушение психомоторных навыков, чувство жжения, паросмия.	Частота неизвестна		
Головная боль, головокружение, нарушение слуха или шум в ушах (тиннит) и спутанность сознания.			Не применимо (могут быть симптомами передозировки и, см. раздел 4.9)	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>	Сыпь, в частности, макулопапулезная.	Часто		
	Кожные реакции.			Нечасто
	Крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция.		Нечасто	
	Ангioneвротический отек; в очень редких случаях, нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может привести к летальному исходу; зуд, гипергидроз.	Нечасто		
	Ангioneвротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.		Редко	
	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.	Редко		
	Реакция фоточувствительности.	Очень редко		
	Мультиформная эритема	Частота неизвестна		Очень редко

	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона	Частота неизвестна		
	Пемфигоид, обострение псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция.	Частота неизвестна		
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	Аллергические реакции.		Часто	
	Реакции гиперчувствительности со стороны кожи, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентов с астмой (с такими симптомами как снижение артериального давления, одышка, ринит, заложенность носа, анафилактический шок, отек Квинке).			Редко
	Анафилаксия.		Очень редко	
	Анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.	Частота неизвестна		
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Гепатит.		Нечасто	
	Повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина.	Нечасто		
	Холестаз.		Редко	
	Холестатическая желтуха, поражение клеток печени.	Редко		
	Печеночная недостаточность.		Очень редко	
	Повышение показателей функциональных печеночных проб.			Очень редко
	Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в очень редких случаях наблюдался летальный исход).	Частота неизвестна		
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение диуреза, ухудшение предшествующей протеинурии, повышение уровня мочевины в крови, повышение содержания креатинина в крови.	Нечасто		
	Нарушение функции почек.			Очень редко
<b>Нарушения со стороны</b>	Гипергликемия.		Часто	

<b>обмена веществ и питания</b>	Повышение уровня калия в крови.	Часто		
	Гипогликемия.		Нечасто	Очень редко
	Увеличение массы тела.		Нечасто	
	Анорексия.	Нечасто	Нечасто	
	Снижение аппетита.	Нечасто		
	В низких дозах ацетилсалициловая кислота уменьшает экскрецию мочевой кислоты. У предрасположенных пациентов это может вызывать приступы подагры.			Очень редко
	Снижение уровня натрия в крови.	Частота неизвестна		
<b>Нарушения со стороны психики</b>	Кошмары, бессонница.		Нечасто	
	Подавленное настроение, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, в том числе, сонливость.	Нечасто		
	Спутанность сознания.	Редко		
	Нарушение внимания.	Частота неизвестна		
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	Нечеткое зрение.	Нечасто	Нечасто	
	Нарушение зрения.	Нечасто	Редко	
	Конъюнктивит.	Редко		
<b>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</b>	Шум в ушах.	Редко	Нечасто	
	Нарушение слуха.	Редко		
	Потеря слуха.		Очень редко	
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</b>	Миалгия, мышечные спазмы.	Часто	Часто	
	Боль в конечностях, отек суставов, боли в спине.		Часто	
	Артралгия.	Нечасто	Часто	
	Боли в шее, мышечное утомление.		Нечасто	
	Миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, в некоторых случаях осложненная разрывом сухожилия.		Редко	
	Иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел 4.4).		Частота неизвестна	
<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</b>	Преходящая эректильная дисфункция, снижение либидо.	Нечасто		
	Гинекомастия.	Частота неизвестна	Очень редко	
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	Боль в груди, утомляемость.	Часто	Нечасто	
	Гипертермия.	Нечасто	Нечасто	
	Недомогание, периферический отек.		Нечасто	
	Астения.	Редко	Нечасто	

<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	Отклонения функциональных проб печени от нормальных значений, увеличение уровня креатинкиназы крови.		Часто	
	Положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.		Нечасто	
<b>Нарушения со стороны сердца</b>	Ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, учащенное сердцебиение, периферические отеки.		Нечасто	
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе.		Часто	
	Прилив крови к лицу.		Нечасто	
	Стеноз сосудов, недостаточная перфузия, васкулит.		Редко	
	Феномен Рейно.		Частота неизвестна	

#### *Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу»).

## **4.9 Передозировка**

### Ацетилсалициловая кислота

При хронической передозировке ацетилсалициловой кислотой преобладают такие симптомы со стороны центральной нервной системы, как сонливость, головокружение, спутанность сознания или тошнота (салицилизм). С другой стороны, острая интоксикация ацетилсалициловой кислотой приводит к тяжелым нарушениям кислотно-щелочного баланса. Даже при приеме препарата в терапевтических дозах, учащенное дыхание приводит к респираторному алкалозу, который компенсируется за счет увеличения почечной экскреции гидрокарбоната для поддержания нормальных значений pH крови. При токсических дозах такая компенсация уже недостаточна, и pH крови снижается, также как и концентрация гидрокарбоната. Иногда уровень  $pCO_2$  в плазме может быть нормальным. Состояние проявляется как метаболический ацидоз, хотя является сочетанием дыхательного и метаболического ацидоза. Его причины следующие: ограничение дыхания под действием токсических доз, накопление кислот, происходящее частично вследствие снижения выведения через почки (серная и фосфорная, а также салициловая кислота, молочная кислота, ацетоуксусная кислота и другие) и вследствие тяжелого нарушения метаболизма

углеводов. Кроме того, наблюдаются электролитный дисбаланс и значительные потери калия.

#### *Симптомы острой интоксикации*

Помимо кислотно-щелочного дисбаланса, дисбаланса электролитов (например, потери калия), гипогликемии, кожных высыпаний и кровотечения в ЖКТ, также наблюдаются такие симптомы, как гипервентиляция, шум в ушах, тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, головная боль, головокружение и дезориентация. Тяжелая интоксикация (выше 400 мкг/мл) может привести к делирию, тремору, расстройствам дыхания, потливости, обезвоживанию, гипертермии и коме. В случае летальной интоксикации, смертельный исход, как правило, связан с дыхательной недостаточностью.

#### *Терапия интоксикации*

Выбор терапии при отравлении ацетилсалициловой кислотой определяется тяжестью, стадией и клиническими симптомами интоксикации. Она может представлять собой стандартную процедуру, которая направлена на уменьшение всасывания вещества, восстановление водного баланса и электролитов, а также контроль нарушений терморегуляции и дыхательной функции. Для терапии предпочтительны те виды лечения, которые ускоряют выведение вещества из организма, нормализацию кислотно-щелочного и электролитного баланса. В дополнение к инфузиям натрия бикарбоната и калия хлорида также вводят диуретики. Значение рН мочи должно быть основным показателем повышения степени ионизации салициловой кислоты с последующим снижением канальцевой реабсорбции. Настоятельно рекомендуется осуществлять контроль химических показателей крови (значение рН, рСО<sub>2</sub>, бикарбонат, калий и т.д.). В тяжелых случаях может потребоваться гемодиализ.

В случае подозрения на передозировку пациент должен находиться под наблюдением в течение 24 часов, поскольку появление симптомов и повышение плазменных уровней салицилатов могут отмечаться через несколько часов.

#### *Аторвастатин*

При передозировке аторвастатином специфическое лечение отсутствует. В случае передозировки показано симптоматическое лечение и поддерживающая терапия. Следует контролировать функциональные пробы печени и уровни креатинкиназы в сыворотке. В связи со значительным связыванием препарата с белками плазмы, маловероятно, что гемодиализ существенно увеличит выведение/клиренс аторвастатина.

#### *Рамиприл*

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать чрезмерную периферическую вазодилатацию (с выраженной гипотензией, шоком), брадикардию, электролитные нарушения и почечную недостаточность. Необходимо вести постоянное наблюдение за состоянием пациента и, при необходимости, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Предлагаемые меры включают первичную детоксикацию (промывание желудка, применение адсорбентов) и меры, направленные на восстановление гемодинамической стабильности, включая введение агонистов альфа-1-адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат (активный метаболит рамиприла) плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

#### Фармакотерапевтическая группа:

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, другие комбинации.

Код АТХ: С10ВХ06.

#### Дети и подростки до 18 лет

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от требования предоставить результаты исследований лекарственного средства Триномия® во всех подгруппах детей в области профилактики ишемической болезни сердца (см. раздел 4.2 для информации об использовании у детей).

#### Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов за счет ацетилирования циклооксигеназы, что приводит к подавлению синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> (простагландина, стимулирующего агрегацию тромбоцитов и оказывающего сосудосуживающее действие) в тромбоцитах. Этот эффект является устойчивым и, как правило, длится в течение всего 8-дневного периода жизни тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота также ингибирует синтез простагландина (простагландин, ингибирующий агрегацию тромбоцитов, но оказывающий сосудорасширяющий эффект) в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Этот эффект носит временный характер. После того, как ацетилсалициловая кислота элиминируется из крови, ядродержащие эндотелиальные клетки вновь синтезируют простагландин. В результате этого применение однократной низкой суточной дозы ацетилсалициловой кислоты (<100 мг/сутки) приводит к ингибированию тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах без существенного влияния на синтез простагландина.

Ацетилсалициловая кислота также относится к группе кислотообразующих НПВС с анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Механизм действия заключается в необратимом ингибировании ферментов циклооксигеназы, участвующих в синтезе простагландинов. В более высоких дозах ацетилсалициловая кислота используется для лечения легкой и умеренной боли, повышенной температуры тела и для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

Экспериментальные данные показали, что ибупрофен может ингибировать агрегацию тромбоцитов при более низких дозах при одновременном введении с ацетилсалициловой кислотой. В исследовании, сравнивающем эффект введения одной дозы ибупрофена 400 мг за 8 часов или за 30 минут до введения 81 мг ацетилсалициловой кислоты (таблетка с немедленным высвобождением) наблюдалось снижение эффекта ацетилсалициловой кислоты на образование тромбоксана или агрегацию тромбоцитов. Однако эти данные ограничены, поскольку существует неопределенность в отношении экстраполяции этих данных в клиническую практику. Поэтому нет соответствующего заключения относительно регулярного использования ибупрофена, и также отсутствует соответствующий клинический эффект, связанный со случайным использованием ибупрофена.

#### Аторвастатин

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, скорость-

лимитирующим ферментом, который отвечает за превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат (предшественник стеролов, включая холестерин). В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и высвобождаются в плазму крови для транспортировки в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) формируются из ЛПОНП и катаболизируются в основном посредством рецептора с высокой аффинностью к ЛПНП (ЛПНП-рецептор).

Аторвастатин снижает уровень холестерина в плазме крови и концентрацию сывороточных липопротеинов путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и впоследствии биосинтеза холестерина в печени и увеличивает число печеночных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усиленному поглощению и катаболизму ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин приводит к выраженному и устойчивому увеличению активности рецепторов к ЛПНП в сочетании с благоприятным изменением качества циркулирующих частиц ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает уровень холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, у которых обычно не наблюдается ответа на гиполипидемические лекарственные средства.

Аторвастатин снижает уровень общего холестерина (30-46%), холестерина ЛПНП (41-61%), аполипопротеина В (34-50%) и триглицеридов (14-33%), в то время как уровни холестерина ЛПВП и аполипопротеина А<sub>1</sub> вариабельно увеличиваются. Эти эффекты являются стойкими у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Как было доказано, снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В необходимо для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых явлений и смертности, связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

#### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Влияние аторвастатина на смертельную и несмертельную ишемическую болезнь сердца оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании: Англо-скандинавское исследование исходов заболеваний сердца, гиполипидемическая группа (ASCOT-LLA). Пациенты страдали артериальной гипертензией, возраст 40-79 лет, ранее не имели случаев инфаркта миокарда или лечения стенокардии, а уровни общего холестерина составляли  $\leq 6,5$  ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов было по крайней мере 3 из предопределенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: мужской пол, возраст  $\geq 55$  лет, курение, диабет, ИБС у близких родственников в анамнезе, общий холестерин: Х-ЛПВП  $> 6$ , заболевания периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, цереброваскулярное нарушение, специфические изменения ЭКГ, протеинурия/альбуминурия. По оценкам, не все включенные в исследование пациенты имели высокий риск первичного сердечно-сосудистого осложнения.

Пациентам проводили антигипертензивную терапию (основанную на режиме применения амлодипина или ателолола), а также аторвастатином 10 мг в сутки (n=5168) либо плацебо (n=5137).

Влияние аторвастатина на снижение абсолютного и относительного риска было следующим:

Явление	Относительное снижение риска (%)	Кол-во явлений (аторвастатин vs. плацебо)	Абсолютное снижение риска <sup>1</sup> (%)	Значение p
Смертельная ИБС плюс несмертельный инфаркт миокарда	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации всего	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Коронарные осложнения всего	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> На основании различий в показателях общего количество явлений, проявившихся в течение среднего периода наблюдения 3,3 года.

ИБС=ишемическая болезнь сердца

Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний значительно не снизились (185 vs. 212 явлений,  $p=0,17$  и 74 vs. 82 явлений,  $p=0,51$ ). В анализе подгруппы по полу (81% мужчин, 19% женщин) положительный эффект аторвастатина наблюдался у мужчин, но не мог быть установлен у женщин, возможно, из-за низкой частоты случаев в женской подгруппе. Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний были значительно выше у женщин (38 vs. 30 и 17 vs. 12), но показатели не были статистически значимыми. Исходная антигипертензивная терапия оказывала влияние на лечение. Первичная конечная точка (смертельная ИБС плюс несмертельный инфаркт миокарда) значительно снижалась аторвастатином у пациентов, принимавших амлодипин (ОР 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), но не у пациентов, принимавших атенолол (ОР 0,83 (0,59-1,17)),  $p=0,287$ ).

Эффект аторвастатина на смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые заболевания также оценивали в рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании «Совместное исследование аторвастатина при диабете» (CARDS) у пациентов с диабетом 2 типа, возраст 40-75 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, с Х-ЛПНП  $\leq 4,14$  ммоль/л (160 мг/дл) и уровнем глюкозы  $\leq 6,78$  ммоль/л (600 мг/дл). У всех пациентов было по крайней мере 1 из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, курение, ретинопатия, микроальбуминурия или макроальбуминурия.

Пациентов лечили либо аторвастатином 10 мг в день ( $n=1,428$ ), либо плацебо ( $n=1,410$ ) для наблюдения в среднем 3,9 года.

Влияние аторвастатина на снижение абсолютного и относительного риска было следующим:



Явление	Относительное снижение риска (%)	Кол-во явлений (аторвастатин vs. плацебо)	Абсолютное снижение риска <sup>1</sup> (%)	Значение p
Основные сердечно-сосудистые заболевания (смертельный и несмертельный ОИМ, бессимптомный ИМ, смертельный исход от острого ИБС, нестабильная стенокардия, АКШ, ЧТКА, реваскуляризация, инсульт)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
ИМ (смертельный и несмертельный ОИМ, бессимптомный ИМ)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Инсульты (смертельные и несмертельные)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>На основании различий в показателях общего количество явлений, проявившихся в течение среднего периода наблюдения 3,9 года.

ИБС=ишемическая болезнь сердца, ИМ=инфаркт миокарда, ОИМ=острый инфаркт миокарда, АКШ=аортокоронарное шунтирование, ЧТКА=чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Не было обнаружено каких-либо различий в эффекте лечения по полу, возрасту или базовому уровню ЛПНП у пациента. Наблюдалась благоприятная тенденция относительно смертности (82 случая смерти в группе плацебо vs. 61 смерти в группе аторвастатина,  $p=0,0592$ ).

### Рамиприл

#### *Механизм действия*

Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: АПФ, кининаза II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II, а также катализирует разрушение активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и ингибирование разрушения брадикинина приводит к вазодилатации.

Так как ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает снижение секреции альдостерона. Средний ответ на монотерапию ингибитором АПФ был ниже у гипертензивных пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) (как правило, популяция артериальной гипертензии с низким уровнем ренина), чем у пациентов других рас.

#### *Фармакодинамические эффекты*

Антигипертензивные свойства:

Прием рамиприла вызывает выраженное снижение периферического сопротивления артерий. Значительных изменений почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации не отмечается. Прием рамиприла пациентами с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления в положении «лежа» и «стоя» без компенсаторного увеличения частоты

сердечных сокращений.

У большинства пациентов при приеме одной дозы препарата антигипертензивное действие начинается через 1-2 часа после приема, а максимальный эффект достигается через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект однократной дозы обычно длится 24 часа. Максимальное антигипертензивное действие при продолжительном лечении рамиприлом обычно проявляется через 3-4 недели. Показано, что антигипертензивный эффект сохраняется при длительном лечении в течение 2-х лет.

Резкое прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления.

Сердечная недостаточность:

При дополнении к стандартной терапии диуретиками и сердечными гликозидами рамиприл продемонстрировал эффективность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью функционального класса II-IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов. Лекарственное средство оказывает положительное влияние на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, снижение общего периферического сопротивления сосудов, увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса), снижая также нейроэндокринную активацию.

*Клиническая эффективность и безопасность*

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний/нефропротекция:

Было проведено профилактическое плацебо-контролируемое исследование (исследование HOPE), в котором рамиприл добавляли к стандартной терапии у более чем 9,200 пациентов. В исследование были включены пациенты с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного атеротромботического сердечно-сосудистого заболевания (ишемическая болезнь сердца, инсульт или заболевание периферических сосудов в анамнезе), либо с сахарным диабетом и минимум с одним дополнительным фактором риска (документированная микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышенный общий уровень холестерина, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности или курение).

Исследование показало, что рамиприл статистически значительно уменьшает заболеваемость инфарктом миокарда, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, отдельно и в комбинации (первичные комбинированные явления).

Таблица 8: Исследование HOPE: Основные результаты

	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск (95% доверительный интервал)	Значение p
	%	%		
<b>Все пациенты</b>	<b>n=4645</b>	<b>N=4652</b>		
<b>Первичные комбинированные явления</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Инфаркт миокарда</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Инсульт</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001

<b>Вторичные конечные точки</b>				
<i>Смерть от любых причин</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Необходимость реваскуляризации</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Госпитализация в связи с нестабильной стенокардией</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Госпитализация в связи с сердечной недостаточностью</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Осложнения, связанные с диабетом</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Исследование MICRO-HOPE, предопределенное субисследование HOPE, изучало эффект добавления рамиприла 10 мг к текущей схеме лечения в сравнении с плацебо у 3,577 пациентов в возрасте не менее 55 лет (без верхнего предела возраста), причем большинство пациентов страдало диабетом 2 типа (и имели, по крайней мере, еще одним фактор риска развития сердечно-сосудистого заболевания), имели нормальное или повышенное артериальное давление. Первичный анализ показал, что у 117 (6,5%) участников исследования, принимавших рамиприл, и 149 (8,4%), принимавших плацебо, развилась явная нефропатия, что соответствует 24% относительному снижению риска; 95% ДИ [3-40],  $p=0,027$ .

Исследование REIN, многоцентровое рандомизированное двойное слепое параллельное плацебо-контролируемое исследование, целью которого было оценить влияние лечения рамиприлом на скорость снижения скорости клубочковой функции (СКФ) у 352 пациентов с нормальным артериальным давлением или с гипертензией (18-70 лет), страдающих легкой (т.е. средняя экскреция белка в моче  $>1$  и  $<3$  г / 24 часа) или тяжелой формой протеинурии ( $\geq 3$  г / 24 ч) вследствие хронической недиабетической нефропатии. Обе субпопуляции были проспективно стратифицированы.

Основной анализ пациентов с наиболее тяжелой формой протеинурии (наблюдение в группе было закончено раньше из-за пользы в группе рамиприла) показал, что средняя скорость снижения СКФ в месяц была ниже при применении рамиприла, чем при применении плацебо; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) мл/мин/месяц,  $p=0,038$ . Разница между группами составляла, таким образом, 0,34 [0,03-0,65] в месяц и около 4 мл/мин/год; 23,1% пациентов в группе рамиприла достигли комбинированной вторичной конечной точки удвоения концентрации исходного уровня креатинина в сыворотке крови и/или терминальной стадии почечной недостаточности (потребность в диализе или пересадки почки) vs. 45,5% в группе плацебо ( $p=0,02$ ).

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда:

Исследование AIRE включало более 2,000 пациентов с кратковременными/стойкими клиническими признаками сердечной недостаточности после документированного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом началось через 3-10 дней после острого инфаркта миокарда. Исследование показало, что после времени наблюдения в среднем 15 месяцев смертность у пациентов, получавших рамиприл, составила 16,9%, а у пациентов, получавших плацебо, - 22,6%. Это означает абсолютное снижение смертности на 5,7% и относительное снижение риска на 27% (95% ДИ [11-40%]).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

Два крупных рандомизированных контролируемых испытания (ONTARGET (Текущее глобальное испытание конечной точки применения телмисартана отдельно и в сочетании с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Испытание нефропатии при диабете департамента по делам ветеранов)) исследовали использование комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

ONTARGET – исследование, проведенное у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом 2-го типа в анамнезе, сопровождаемого признаками повреждения органов-мишеней. VA NEPHRON-D – исследование у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не продемонстрировали значительного положительного эффекта на почечные и сердечно-сосудистые исходы и смертность, тогда как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Испытание алискирена при диабете 2-го типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек) – исследование, целью которого было оценить пользу добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или при их сочетании. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт были численно чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотония и почечная дисфункция) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота метаболизируется в ее основной активный метаболит, салициловую кислоту до, во время и после всасывания. Выведение метаболитов происходит преимущественно в почках. В дополнение к салициловой кислоте основными метаболитами ацетилсалициловой кислоты являются глициновый конъюгат салициловой кислоты (салицилуровая кислота), глюкуронидный эфир и сложный эфир салициловой кислоты (салицилфенольный и салицилацилглюкуронид), а также гентизиновая кислота, образующаяся при окислении салициловой кислоты и ее глицинового конъюгата.

Всасывание ацетилсалициловой кислоты после приема внутрь происходит быстро и полностью, в зависимости от галеновой формы. Гидролиз ацетилового остатка ацетилсалициловой кислоты в некоторой степени происходит при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальные уровни в плазме крови достигаются через 10-20 минут (ацетилсалициловая кислота) или через 0,3-2 часа, соответственно (общее количество салицилата).

После однократного введения прием пищи не влияет на общее воздействие лекарственного

средства, но задерживает время до максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) ацетилсалициловой кислоты на 1,1 часа и снижает  $C_{max}$  примерно на 42%.

Кинетика выведения салициловой кислоты в значительной степени зависит от дозы, так как способность метаболизировать салициловую кислоту ограничена (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 ацетилсалициловой кислоты 0,5 г, 4 часа – после приема дозы 1 г, и увеличивается до 20 ч после приема однократной дозы 5 г.

Связывание с белками плазмы у человека зависит от концентрации ацетилсалициловой кислоты; были зарегистрированы значения в пределах от 49% до более 70% (ацетилсалициловая кислота) и от 66% до 98% (салициловая кислота). После приема ацетилсалициловой кислоты салициловая кислота обнаруживается в ликворе и синовиальной жидкости. Салициловая кислота проходит через плаценту и переносится в грудное молоко.

### Аторвастатин

#### *Всасывание:*

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови  $C_{max}$  достигается в течение 1-2 часов. Степень всасывания увеличивается пропорционально дозе аторвастатина. После перорального приема таблетки аторвастатина, покрытые пленочной оболочкой, обладают биодоступностью от 95% до 99% по сравнению с раствором для перорального приема. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 12%, а системная доступность активности в отношении ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы – около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке ЖКТ и/или метаболизмом при первом прохождении через печень.

После однократного введения прием пищи не влияет на общее воздействие лекарственного средства, но задерживает время до максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) аторвастатина на 1,7 часа и снижает  $C_{max}$  примерно на 47%.

#### *Распределение:*

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Аторвастатин связывается с белками плазмы на  $\geq 98\%$ .

#### *Биотрансформация:*

Аторвастатин метаболизируется посредством цитохрома P450 3A4 до орто- и парагидроксилированных производных, а также различных продуктов бета-окисления. Помимо прочих путей метаболизма, данные продукты в дальнейшем метаболизируются путем глюкуронирования. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы *in vitro* под действием орто- и парагидроксилированных метаболитов аналогично таковому для аторвастатина. Примерно 70% от ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в циркуляторном русле приходится на активные метаболиты.

#### *Выведение:*

После печеночного и/или внепеченочного метаболизма аторвастатин выводится преимущественно с желчью. Однако аторвастатин не подвергается значительной печеночно-кишечной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови у человека составляет около 14 часов. Полупериод ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет около 20-30 часов вследствие действия активных метаболитов.

Аторвастатин является субстратом транспортеров печени, транспортера транспортного полипептида органических анионов 1В1 (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1В1. Аторвастатин также идентифицирован как субстрат белка с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MDR1) и белка резистентности рака молочной железы, который может ограничивать всасывание в кишечнике и билиарный клиренс аторвастатина.

*Особые группы пациентов:*

Лица пожилого возраста: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови выше у здоровых лиц пожилого возраста, чем у молодых взрослых лиц, в то время как влияние на липиды было сопоставимым с таковым в популяции молодых пациентов.

Дети: в открытом 8-недельном исследовании дети со стадией Таннера 1 (N=15) и стадией Таннера  $\geq 2$  (N=24) (в возрасте 6-17 лет) с наследственной гетерозиготной гиперхолестеринемией и исходным уровнем Х-ЛПНП  $\geq 4$  ммоль/л принимали аторвастатин 5 или 10 мг, жевательные таблетки или аторвастатин 10 или 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой один раз в день соответственно. Масса тела была единственным значительным ковариатом в ФК модели популяции аторвастатина. Наблюдаемый пероральный клиренс аторвастатина у детей был схож с клиренсом взрослых, если он шкалировался по массе тела. Последовательное снижение Х-ЛПНП и общего холестерина наблюдалось в диапазоне воздействия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина.

Пол: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличаются от таковых у мужчин (женщины: примерно на 20% больше по  $C_{max}$  и примерно на 10% меньше по AUC). Клинически значимые различия по влиянию на липиды среди мужчин и женщин отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек: заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови или на эффекты в отношении липидов.

Пациенты с нарушением функции печени: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови существенно увеличивались (примерно в 16 раз для  $C_{max}$  и примерно в 11 раз для AUC) у пациентов с хроническим алкогольным поражением печени (класса В по шкале Чайлд-Пью).

SLCO1В1 полиморфизм: в поглощении печенью всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, принимает участие транспортный белок OATP1В1. У пациентов с полиморфизмом SLCO1В1 существует риск повышенной экспозиции аторвастатина, что может привести к повышенному риску рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего белок OATP1В1 (SLCO1В1 с.521СС), ассоциируется 2,4-кратным увеличением AUC аторвастатина по сравнению с соответствующим показателем у лиц, у которых данный генотип (с.521ТТ) отсутствует. У таких пациентов также возможно генетически обусловленное нарушение процесса поглощения аторвастатина печенью. Возможное влияние на эффективность неизвестно.

Рамиприл

*Всасывание:*

После перорального приема рамиприл быстро всасывается из ЖКТ: максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа. На основании данных о выведении с мочой, степень абсорбции составляет по меньшей мере 56% и не зависит значимо от наличия пищи в ЖКТ. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального приема 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45%.

Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови единственного активного метаболита рамиприла достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. Равновесные плазменные концентрации рамиприлата после однократного ежедневного приема обычных доз рамиприла достигаются приблизительно к 4-му дню лечения.

*Распределение:*

Степень связывания рамиприла с белками плазмы крови составляет около 73%, а рамиприлата – около 56%.

*Метаболизм:*

Рамиприл почти полностью метаболизируется в рамиприлат, эфир дикетопиперазина, дикетопиперазиновую кислоту и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

*Выведение:*

Экскреция метаболитов осуществляется преимущественно через почки.

Плазменные концентрации рамиприлата снижаются полифазно. Вследствие мощного насыщаемого связывания с АПФ и медленной диссоциации из комплекса с ферментом, рамиприлат демонстрирует длительную терминальную фазу полувыведения при очень низких концентрациях в плазме.

После приема нескольких ежедневных (1 раз в сутки) доз рамиприла эффективный период полувыведения рамиприлата составляет 13-17 часов при приеме доз 5-10 мг, и более длительный – при приеме доз 1,25-2,5 мг. Это различие связано с насыщаемой способностью фермента к связыванию рамиприлата.

Одна пероральная доза рамиприла вызывала неопределяемый уровень рамиприла и его метаболита в грудном молоке. Однако эффект многократного применения неизвестен.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.2): У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция рамиприлата снижается, и почечный клиренс рамиприлата пропорционально связан с клиренсом креатинина. Это приводит к повышению плазменных концентраций рамиприлата, которые снижаются медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 4.2):

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлат замедляется вследствие снижения активности печеночных эстераз, а плазменные уровни рамиприла у этих пациентов повышаются. Максимальные концентрации рамиприлата у этих пациентов не отличается от таковых, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

*Ядро таблетки:*

целлюлоза микрокристаллическая 101;

натрия крахмала гликолят тип А;

тальк;

лактозы моногидрат;

крахмал прежелатинизированный 1500;

кальция карбонат;

гипролоза;

полисорбат 80;

кросповидон тип А;

кремний коллоидный безводный;  
магния стеарат;  
гипромеллоза 2910;  
целлюлоза микрокристаллическая 200;  
натрия стеарилфумарат.

*Пленочная оболочка таблетки:*

Опадрай АВМ белый ОУ-В-28920, содержащий поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), тальк, лецитин соевый, ксантановую камедь;

Опадрай зеленый 06O21881, содержащий титана диоксид (E171), тальк, железа оксид желтый (E172), гипромеллозу 6 сР, гипромеллозу 15 сР, триэтилцитрат, повидон, железа оксид черный (E172);

Опадрай АВМ желтый 80W32039 (для дозировки 100/20/2,5 мг)/ 80W32656 (для дозировки 100/20/5 мг)/ 80W32880 (для дозировки 100/20/10 мг), содержащий поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), тальк, железа оксид желтый (E172), лецитин соевый, ксантановую камедь.

*Оболочка капсулы (для фиксированной комбинации 100/20/2,5):*

желатин;

титана диоксид (E171);

железа оксид черный (E172);

черные чернила, содержащие Shellac-глазурь-45% в этаноле, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммония гидроксид 28%.

*Оболочка капсулы (для фиксированной комбинации 100/20/5):*

желатин;

титана диоксид (E171);

железа оксид черный (E172);

железа оксид красный (E172);

черные чернила, содержащие Shellac-глазурь-45% в этаноле, железа оксид черный (E172); пропиленгликоль, аммония гидроксид 28%.

*Оболочка капсулы (для фиксированной комбинации 100/20/10):*

желатин;

титана диоксид (E171);

железа оксид красный (E172);

черные чернила, содержащие Shellac-глазурь-45% в этаноле, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммония гидроксид 28%.

## **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3 Срок годности**

3 года.

## **6.4 Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.



## **6.5 Упаковка**

По 7 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из ОПА/Ал/ПВХ/Ал. По 4 упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

## **6.6 Особые указания по применению и меры предосторожности при утилизации**

Нет особых указаний.

## **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

## **7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Ferrer Internacional, S.A., Gran Vía Carlos III, 94 08028 Barcelona, Spain  
Феррер Интернасьональ С.А., Гран Виа Карлос III, 94 08028 Барселона, Испания

### ***Претензии потребителей на территории Республики Беларусь направлять по адресу:***

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь  
пр-т Победителей, 84, офис 27, 220020, Минск, Республика Беларусь  
тел. +375 17 240 41 20, факс +375 17 240 41 30

### ***Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу:***

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
Товарищеский пер., 2а, 220037, Минск, Республика Беларусь  
e-mail: rcpl@rceth.by