

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.08.2016 № 897
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15409/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.05.2019 № 1186

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРИНОМІЯ®
(TRINOMIA®)

Склад:

діючі речовини:

1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) та 5 мг раміприлу;

допоміжні речовини:

для таблеток кислоти ацетилсаліцилової: целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); тальк; Opadry AMB білий OY-B-28920;

для таблеток аторвастатину: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований 1500; кальцію карбонат; гідроксипропілцелюлоза; полісорбат 80; кросповідон тип А; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; Opadry зелений 06O21881;

для таблеток раміприлу: гіпромелоза 2910; целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований 1500; натрію стеарилфумарат; Opadry AMB жовтий 80W32656;

тверда капсула: желатин; титану діоксид (E 171); заліза оксид, чорний (E 172); заліза оксид, червоний (E 172); чорнило чорне.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі, тверді желатинові капсули розміром номер 0, з ковпачком блідо-рожевого кольору і корпусом світло-сірого кольору, з написом «AAR 100/20/5», що містять дві таблетки ацетилсаліцилової кислоти, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору з гравіруванням «AS», дві таблетки аторвастатину, вкриті плівковою оболонкою, зеленувато-бурого кольору з гравіруванням «AT» і одну таблетку раміприлу, вкриту плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору з гравіруванням «R5».

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації.

Код АТХ C10B X06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацетилсаліцилова кислота. Ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів. Цей вплив на тромбоцити обумовлений ацетилюванням циклооксигенази. Це необоротно інгібує синтез тромбоксану A_2 (який стимулює агрегацію тромбоцитів і має судинозвужувальну дію) в тромбоцитах. Цей ефект є постійним і зазвичай триває протягом всієї 8-денної тривалості життя тромбоцитів.

Ацетилсаліцилова кислота також пригнічує синтез простагланіну (простагландину, що інгібує агрегацію тромбоцитів, але має судинорозширювальну дію) в ендотеліальних клітинах кровоносних судин. Цей ефект носить тимчасовий характер. Після того, як ацетилсаліцилова кислота виводиться з крові, ядровмісні ендотеліальні клітини знову починають синтезувати простагланін. В результаті одна низька добова доза ацетилсаліцилової кислоти (<100 мг/день) спричиняє інгібування тромбоксану A_2 в тромбоцитах без суттєвого впливу на синтез простагланіну.

Ацетилсаліцилова кислота належить до групи кислотоутворюючих нестероїдних протизапальних засобів зі знеболювальними, жарознижувальними і протизапальними властивостями. Механізм їхньої дії полягає в необоротному інгібуванні ферментів циклооксигенази, які беруть участь у синтезі простагланінів. Більш високі дози ацетилсаліцилової кислоти застосовують для лікування легкого та помірного болю, підвищеної температури тіла, а також для лікування гострих і хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит.

Експериментальні дані показали, що в разі одночасного застосування з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти ібупрофен може пригнічувати агрегацію тромбоцитів. У дослідженні, під час якого порівнювали ефект прийому одноразової дози ібупрофену 400 мг за 8 годин до або за 30 хвилин до прийому 81 мг ацетилсаліцилової кислоти (у вигляді таблетки з негайним вивільненням), спостерігалось зниження впливу ацетилсаліцилової кислоти на формування тромбоксану або агрегацію тромбоцитів. Проте ці дані є обмеженими, оскільки існує невизначеність щодо екстраполяції цих даних на клінічну практику. Тому немає відповідного висновку щодо регулярного використання ібупрофену, і дані стосовно відповідного клінічного ефекту, який може вважатися пов'язаним із епізодичним застосуванням ібупрофену, відсутні.

Аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Тригліцериди та холестерин у печінці вбудовуються у молекули ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), надходять до плазми крові і транспортуються до периферичних тканин. Ліпопротеїн низької щільності (ЛПНЩ) утворюється з ЛПДНЩ і катаболізується, головним чином, шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори).

Аторвастатин знижує рівень холестерину в плазмі крові та концентрації ліпопротеїнів у сироватці крові шляхом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази, а згодом – біосинтезу холестерину в печінці, а також збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ і кількість частинок ЛПНЩ. Аторвастатин викликає виражене і тривале збільшення активності рецептора ЛПНЩ в поєднанні зі сприятливою зміною якості циркулюючих частинок ЛПНЩ. Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією (група, яка не завжди реагувала на терапію гіполіпідемічними лікарськими засобами).

Аторвастатин продемонстрував здатність зниження концентрації загального холестерину (30 – 46%), ХС ЛПНЩ (41 – 61%), аполіпопротеїну В (34 – 50%) і тригліцеридів (14 – 33%), одночасно викликаючи змінне збільшення концентрацій ХС ЛПВЩ і аполіпопротеїну А1 в ході дослідження, в якому вивчалася дозозалежність такого ефекту. Ці результати узгоджуються з даними щодо хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, неродинними формами гіперхолестеринемії та змішаною гіперліпідемією, включаючи пацієнтів з інсулінонезалежним

цукровим діабетом. Було доведено, що зниження рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ і аполіпопротеїну В зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань і смертності від цих захворювань.

Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує фермент дипептидил-карбокисептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кіназа II). У плазмі крові і тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I в активну речовину судинозвужувальної дії ангіотензин II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зниження утворення ангіотензину II та інгібування розпаду брадикініну призводить до розширення судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зниження секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження), хворих на артеріальну гіпертензію (як правило, пацієнти з гіпертензією з низьким рівнем реніну), середня відповідь на монотерапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) була нижчою, ніж у пацієнтів іншої расової належності.

Гіпотензивні властивості. Застосування раміприлу спричиняє помітне зниження периферичного артеріального опору. Зазвичай нирковий плазматок та швидкість клубочкової фільтрації не змінюються. Застосування раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією спричиняє зниження артеріального тиску у положенні стоячи та лежачи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень. У більшості пацієнтів після перорального прийому одноразової дози антигіпертензивна дія проявляється через 1–2 години, а максимальний ефект – через 3–6 годин та зазвичай триває 24 години. При продовженні застосування раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект зазвичай досягається через 3–4 тижні. Встановлено, що при довгостроковій терапії антигіпертензивний ефект підтримується протягом 2 років. Раптове припинення лікування раміприлом не викликає швидкого і надмірного рикошетного підвищення артеріального тиску.

Серцева недостатність. Як доповнення до терапії діуретиками та серцевими глікозидами, раміприл продемонстрував свою ефективність у пацієнтів із серцевою недостатністю функціональних класів II–IV згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Препарат чинить сприятливу дію на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, зниження загального периферичного судинного опору, збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу). Він також знизив нейроендокринну активацію.

Фармакокінетика.

Ацетилсаліцилова кислота. Ацетилсаліцилова кислота метаболізується в її основний активний метаболіт, саліцилову кислоту до, під час і після абсорбції. Метаболіти виводяться переважно нирками. Крім саліцилової кислоти основними метаболітами ацетилсаліцилової кислоти є кон'югат гліцину саліцилової кислоти (саліцилсечова кислота), глюкуронідовий ефір і складний ефір саліцилової кислоти (саліцилфенол глюкуронід та саліцилацил глюкуронід), а також гентизинова кислота, що утворюється шляхом окислення саліцилової кислоти та її кон'югата гліцину.

Абсорбція ацетилсаліцилової кислоти після перорального прийому є швидкою, повною та залежною від галенових препаратів. Гідроліз ацетилового залишку ацетилсаліцилової кислоти деякою мірою відбувається при проходженні через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Максимальні концентрації у плазмі досягаються через 10–20 хвилин після прийому (ацетилсаліцилова кислота), або через 0,3–2 години (загальний саліцилат).

Кінетика виведення саліцилової кислоти значною мірою залежить від дози, оскільки здатність метаболізувати саліцилову кислоту обмежена (період напіввиведення коливається від 2 до 30 годин).

Період напіввиведення ацетилсаліцилової кислоти становить усього декілька хвилин; період напіввиведення саліцилової кислоти становить 2 години після прийому дози 0,5 г

ацетилсаліцилової кислоти, 4 години після прийому 1 г і збільшується до 20 годин після прийому одноразової дози 5 г.

Зв'язування з білками плазми у людини залежить від концентрації; були зареєстровані значення в діапазоні від 49% до більш ніж 70% (ацетилсаліцилова кислота) і від 66% до 98% (саліцилова кислота). Саліцилова кислота виявляється в лікворі і синовіальній рідині після прийому ацетилсаліцилової кислоти. Саліцилова кислота проходить через плаценту і проникає в грудне молоко.

Аторвастатин.

Абсорбція. Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; максимальні концентрації в плазмі (C_{max}) досягаються протягом 1–2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно дозі аторвастатину. Після перорального прийому біодоступність аторвастатину у формі таблеток, вкритих оболонкою, та у формі перорального розчину становить 95% та 99% відповідно.

Абсолютна біодоступність аторвастатину дорівнює приблизно 12%, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30%. Низька системна доступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або печінковим пресистемним метаболізмом.

Розподіл. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Зв'язування з білками плазми крові становить $\geq 98\%$.

Біотрансформація. Аторвастатин метаболізується під дією цитохрому P450 3A4 до орто- і парагідроксильованих похідних та інших продуктів бета-окислення. Окрім інших шляхів метаболізму ці продукти далі підлягають глюкуронідації. В умовах *in vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти викликають пригнічення ГМГ-КоА-редуктази, еквівалентне її пригніченню аторвастатином. Інгібіторний вплив препарату на ГМГ-КоА-редуктазу майже на 70% визначається активністю циркулюючих метаболітів.

Виведення. Аторвастатин виводиться переважно з жовчю після печінкового та/або позапечінкового метаболізму. Однак аторвастатин не підлягає значній печінковій рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить близько 14 годин. Напівперіод інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 20–30 годин завдяки наявності активних метаболітів.

Раміприл.

Абсорбція. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту: максимальні концентрації раміприлу в плазмі крові досягаються протягом 1 години. З урахуванням виведення з сечею ступінь поглинання становить щонайменше 56% і істотно не залежить від наявності їжі в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому 2,5 і 5 мг раміприлу становить 45%.

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

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові раміприлу становить приблизно 73 %, та раміприлату – близько 56 %.

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

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

Ефективний період напіввиведення раміприлату після прийому повторних доз 5–10 мг раміприлу 1 раз на добу становить 13–17 годин і довший при застосуванні нижчих доз (1,25–2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є насичувальною.

Після перорального прийому разової дози ні раміприл, ні його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів як замісна терапія, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активних речовин або інших компонентів препарату, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або тартразину.
- Гіперчутливість до сої або арахісу.
- Астма в анамнезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних анальгетиків / протизапальних засобів.
- Гострі пептичні виразки (див. розділ «Особливості застосування»).
- Гемofilія та інші порушення згортання крові (тромбоцитопенія, геморагічний діатез).
- Ниркова та печінкова недостатність тяжкого ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Протипоказано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Серцева недостатність тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія, гемодинамічно нестабільні стани.
- Сумісне застосування з метотрексатом у дозі 15 мг/тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Назальні поліпи, пов'язані з астмою, що спричинена або загострюється при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.
- Захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж у 3 рази порівняно з нормою, що не має пояснень (див. розділ «Особливості застосування»).
- Період вагітності, період годування груддю. Протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Сумісне застосування з типранавіром або ритонавіром (через ризик розвитку рабдоміолізу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Сумісне застосування з циклоспорином (через ризик розвитку рабдоміолізу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Комбінація з метотрексатом.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або спричинений застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій в одній функціонуючій нирці.

- Раміприл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами.
- Діти та підлітки до 18 років. У дітей до 16 років при гарячці, грипі або вітряній віспі існує ризик розвитку синдрому Рейє.
- Нещодавно перенесені травми, хірургічні втручання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ацетилсаліцилова кислота: фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії.

- *Антикоагулянтна та тромболітична терапія.* Ацетилсаліцилова кислота підвищує ризик розвитку кровотечі у разі застосування до або під час антикоагулянтної та тромболітичної терапії. Тому слід наглядати за пацієнтами, які потребують антикоагулянтного та тромболітичного лікування, щодо ознак зовнішньої або внутрішньої кровотечі.

- *Інші інгібітори агрегації тромбоцитів.* Інгібітори агрегації тромбоцитів, такі як тиклопідин і клопідогрель, можуть подовжити час згортання крові.

- *Інші нестероїдні анальгетики / протизапальні та протиревматичні засоби.* Ці препарати підвищують ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч і виразок.

- *Системні глюкокортикоїди (за винятком гідрокортизону як замісної терапії при хворобі Аддісона).* Системні глюкокортикоїди підвищують ризик розвитку шлунково-кишкових виразок і кровотечі.

- *Алкоголь.* Алкоголь підвищує ризик розвитку шлунково-кишкових виразок і кровотечі.

- *Дигоксин.* НПЗЗ підвищують концентрацію дигоксину в плазмі крові. При одночасному застосуванні з препаратом Триномія® або при його відміні рекомендується проводити моніторинг рівня дигоксину в плазмі крові.

- *Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін.* Сумісне застосування препарату Триномія® з протидіабетичними засобами, включаючи інсулін, підвищує гіпоглікемічний ефект цих засобів. Рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози в крові (див. нижче підрозділ «Раміприл: фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії. Запобіжні заходи при застосуванні»).

- *Метотрексат.* Саліцилати можуть витіснити метотрексат із зв'язків з білками плазми крові і зменшувати його нирковий кліренс, що призводить до токсичних концентрацій метотрексату в плазмі. Одночасне застосування з метотрексатом в дозі 15 мг або більше на тиждень протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). У разі прийому дози метотрексату нижче 15 мг на тиждень слід проводити моніторинг функції нирок та клінічного аналізу крові, особливо на початку лікування.

- *Вальпроєва кислота.* Саліцилати можуть витіснити вальпроєву кислоту із зв'язків з білками плазми крові і зменшувати її метаболізм шляхом підвищення її плазматичних концентрацій.

- *Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* СІЗЗС підвищують ризик розвитку кровотечі, зокрема шлунково-кишкової, внаслідок синергетичного впливу.

- *Діуретики.* НПЗЗ можуть викликати гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з дегідратацією. У разі одночасного застосування препарату Триномія® та діуретиків рекомендується контролювати належну гідратацію пацієнтів.

- *Урикозуричні засоби.* Сумісне застосування із препаратом Триномія® знижує ефект засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, та підвищує плазмові рівні ацетилсаліцилової кислоти шляхом зниження її виведення.

- *Інгібітори АПФ.* Хоча були отримані повідомлення про те, що ацетилсаліцилова кислота може зменшити позитивний вплив інгібіторів АПФ шляхом зниження синтезу вазодилаторних простагландинів, деякі дослідження виявили, що негативна взаємодія з інгібіторами АПФ виникає у разі застосування високих (тобто ≥ 325 мг), а не низьких (тобто ≤ 100 мг) доз ацетилсаліцилової кислоти.

- *Ібупрофен*. Дані щодо можливої взаємодії у разі сумісного застосування ацетилсаліцилової кислоти та ібупрофену, який приймають тривалий час, відсутні, хоча дані деяких досліджень показали зниження впливу на агрегацію тромбоцитів.
- *Циклоспорин*. НПЗЗ можуть підвищити нефротоксичність циклоспорину через ефекти, опосередковані нирковими простагландинами. Рекомендується проводити ретельний моніторинг функції нирок, особливо у пацієнтів похилого віку.
- *Ванкоміцин*. Ацетилсаліцилова кислота підвищує ризик виникнення ототоксичності ванкоміцину.
- *Інтерферон α*. Ацетилсаліцилова кислота знижує активність інтерферону α.
- *Літій*: НПЗЗ знижують виведення літію, підвищуючи його плазмові рівні, які можуть досягти токсичних значень. Сумісне застосування літію та НПЗЗ не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації необхідне, слід ретельно контролювати плазмові концентрації літію на початку, під час коригування дози та при відміні лікування.
- *Антациди*. Антациди можуть підвищити ниркове виведення саліцилатів шляхом підлужування сечі.
- *Барбітурати*. Ацетилсаліцилова кислота підвищує плазмові рівні барбітуратів.
- *Зидовудин*. Ацетилсаліцилова кислота може підвищити плазмові рівні зидовудину шляхом конкурентного інгібування утворення його глюкуроніду або безпосереднього пригнічення метаболізму зидовудину мікросомальними ферментами печінки.
- *Фенітоїн*. Ацетилсаліцилова кислота може підвищити плазмові рівні фенітоїну.
- *Лабораторні дослідження*. Ацетилсаліцилова кислота може вплинути на результати таких аналізів:
 - Кров: підвищення рівнів (біологічне) трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ)), лужної фосфатази, аміаку, білірубину, холестерину, креатинкінази, дигоксину, вільного тироксину, лактатдегідрогенази (ЛДГ), тироксинзв'язуючого глобуліну, тригліцеридів, сечової кислоти і вальпроєвої кислоти; підвищення рівнів (аналітичне втручання) глюкози, парацетамолу та загальної кількості білків; зниження рівнів (біологічне) вільного тироксину, глюкози, фенітоїну, тиреотропного гормону (ТТГ), тиреотропін-релізінг-гормону (ТТГ-РГ), тироксину, тригліцеридів, трийодтироніну, сечової кислоти та кліренсу креатиніну; зниження рівнів (аналітичне втручання) трансаміназ (АЛТ), альбуміну, лужної фосфатази, холестерину, креатинкінази, лактатдегідрогенази (ЛДГ) та загальної кількості білків.
 - Сеча: зниження рівнів (біологічне) естріолу; зниження рівнів (аналітичне втручання) 5-гідроксіндолоцтової кислоти, 4-гідрокси-3-метоксимигдалевої кислоти, загальної кількості естрогенів та глюкози.

Аторвастатин: фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії.

Вплив лікарських засобів, що застосовуються сумісно, на аторвастатин.

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратом для транспортних білків, наприклад, печінкового транспортера захоплення OATP1B1. Сумісне застосування лікарських засобів, які є інгібіторами CYP3A4 або транспортними білками, може призвести до підвищення плазмової концентрації аторвастатину і підвищення ризику розвитку міопатії. Ризик також підвищується у разі сумісного застосування аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які можуть викликати міопатію, наприклад, похідними фіброевої кислоти та езетимібом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP3A4.

Як зазначалось, потужні інгібітори CYP3A4 викликають значне підвищення концентрацій аторвастатину (див. таблицю 1 та відповідну інформацію нижче). По можливості слід уникати сумісного застосування сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 (наприклад, циклоспорину, телітроміцину, кларитроміцину, делавірдину, стирипентолу, кетоконазолу, вориконазолу, ітраконазолу, позаконазолу та інгібіторів протеази ВІЛ, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір і т. д.). У випадках, коли не можна уникнути сумісного

застосування цих лікарських засобів з аторвастатином, рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл і флуконазол) можуть підвищувати плазмові концентрації аторвастатину (див. таблицю 1). При сумісному застосуванні еритроміцину зі статинами спостерігався підвищений ризик розвитку міопатії. Дослідження взаємодій, які б оцінювали ефект аміодарону або верапамілу на аторвастатин, не проводились. Амiodарон та верапаміл, як відомо, інгібують активність СYP3A4, і сумісне застосування з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину.

Тому при сумісному застосуванні з помірними інгібіторами СYP3A4 рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг стану пацієнта. Належний клінічний моніторинг рекомендується після початку лікування або після коригування дози інгібітора.

Індуктори СYP3A4.

Сумісне застосування аторвастатину з індукторами цитохрому P450 3A (такими як ефавіренз, рифампіцин, звіробій звичайний) може викликати змінне зниження плазмових концентрацій аторвастатину. Через подвійну взаємодію рифампіцину (індукування цитохрому P450 3A та інгібування печінкового транспортера захоплення OATP1B1), рекомендується одночасний початок застосування аторвастатину та рифампіцину, оскільки відстрочений прийом аторвастатину після прийому рифампіцину асоціюється зі значним зниженням плазмових концентрацій аторвастатину. Однак вплив рифампіцину на концентрації аторвастатину в гепатоцитах невідомий, отже, у тих випадках, коли не можна уникнути сумісного застосування, рекомендується проводити ретельний клінічний моніторинг їх ефективності у пацієнтів.

Інгібітори транспортних білків.

Інгібітори транспортних білків (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати системну експозицію аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив інгібування печінкових транспортерів захоплення на концентрації аторвастатину в гепатоцитах невідомий. У випадках, коли не можна уникнути сумісного застосування, рекомендовано проводити клінічний моніторинг ефективності (див. таблицю 1).

Гемфіброзил / похідні фіброєвої кислоти.

Застосування фібратів як монотерапії іноді асоціюється з виникненням реакцій з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. При одночасному застосуванні похідних фіброєвої кислоти та аторвастатину ризик появи таких явищ зростає. У випадках, коли сумісного застосування уникнути не можна, рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Езетиміб.

Застосування езетимібу як монотерапії асоціюється з виникненням реакцій з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. При одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик появи таких явищ зростає. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Колестипол.

При одночасному застосуванні колестиполу та аторвастатину плазмові концентрації аторвастатину та його активних метаболітів знижувались (приблизно на 25%). Однак ліпідні ефекти були більшими у випадку сумісного прийому аторвастатину та колестиполу, ніж у разі застосування будь-якого лікарського засобу як монотерапії.

Фузидієва кислота.

Дослідження взаємодій аторвастатину та фузидієвої кислоти не проводилися. Як і при застосуванні інших статинів, при одночасному прийомі аторвастатину та фузидієвої кислоти протягом постмаркетингового періоду повідомлялось про розвиток реакцій з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Механізм цієї взаємодії невідомий. Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів, при цьому може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином.

Вплив аторвастатину на лікарські засоби, що застосовуються сумісно.

Дигоксин.

При сумісному застосуванні багаторазових доз дигоксину та 10 мг аторвастатину відзначалось невелике зростання концентрації дигоксину в рівноважному стані. Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів, які приймають дигоксин.

Пероральні контрацептиви.

Сумісне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами призводить до підвищення плазмових концентрацій норетистерону та етинілестрадіолу.

Варфарин.

Під час клінічного дослідження у пацієнтів, які отримували тривалу терапію варфарином, сумісне застосування аторвастатину в дозі 80 мг на добу та варфарину викликало невелике скорочення протромбінового часу майже на 1,7 секунди протягом перших 4 днів прийому, який повернувся до норми протягом 15 днів лікування аторвастатином. Хоча дуже рідко повідомлялось про випадки клінічно значущої антикоагулянтної взаємодії, необхідно визначати протромбіновий час до початку терапії аторвастатином у пацієнтів, які отримують кумаринові антикоагулянти, і досить часто на початку лікування для забезпечення відсутності істотних змін протромбінового часу. Після реєстрації стабільного протромбінового часу можна проводити його моніторинг з періодичністю, яка зазвичай рекомендується для пацієнтів, які отримують кумаринові антикоагулянти. При припиненні лікування препаратом Триномія® слід повторити ту саму процедуру. Терапія аторвастатином не асоціювалася з виникненням кровотечі або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти.

Таблиця 1. Вплив сумісного застосування лікарських засобів на фармакокінетику аторвастатину

Сумісне застосування лікарських засобів та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміни AUC ^{&}	Клінічні рекомендації [#]
Типранавір 500 мг, 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг, 2 рази на добу протягом 8 днів (з 14-го до 21-го)	40 мг в 1-ий день, 10 мг на 20-ий день	↑ 9,4 раза	Застосування препарату Триномія® протипоказане в таких випадках.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/на добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу протягом 28 днів	↑ 8,7 раза	
Лопінавір 400 мг, 2 рази на добу / ритонавір 100 мг, 2 рази на добу протягом 14 днів	20 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	↑ 5,9 раза	Спеціальних рекомендацій немає. При перевищенні дози аторвастатину 20 мг рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Кларитроміцин 500 мг, 2 рази на добу протягом 9 днів	80 мг 1 раз на добу протягом 8 днів	↑ 4,4 раза	
Саквінавір 400 мг, 2 рази на добу/ ритонавір (300 мг, 2 рази на добу з 5-го по 7-ий день, підвищувати до 400 мг 2 рази на добу на 8-ий день), а також з 5- го по 18-ий день, 30 хвилин після введення аторвастатину	40 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	↑ 3,9 раза	
Дарунавір 300 мг, 2 рази на добу/ритонавір 100 мг, 2 рази на добу протягом 9 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	↑ 3,3 раза	
Ітраконазол 200 мг, 1 раз на добу протягом 4 днів	40 мг, разова доза	↑ 3,3 раза	
Фосампренавір 700 мг, 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг, 2 рази на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 14 днів	↑ 2,5 раза	
Фосампренавір 1400 мг, 2 рази на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	↑ 2,3 раза	

Нелфінавір 1250 мг, 2 рази на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 28 днів	↑ 1,7 раза [^]	Спеціальних рекомендацій немає.
Сік грейпфрута 240 мл, 1 раз на добу*	40 мг, разова доза	↑ 37%	Сумісне вживання великої кількості соку грейпфрута та аторвастатину не рекомендується.
Дилтіазем 240 мг, 1 раз на добу протягом 28 днів	40 мг, разова доза	↑ 51%	Після початку прийому або після коригування дози дилтіазему рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Еритроміцин 500 мг, 4 рази на добу протягом 7 днів	10 мг, разова доза	↑ 33% [^]	Рекомендується відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг, разова доза	↑ 18%	Спеціальних рекомендацій немає.
Циметидин 300 мг, 4 рази на добу протягом 2 тижнів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів	↓ менше ніж 1%	Спеціальних рекомендацій немає.
Антацидна суспензія магнію та алюмінію гідроксиду 30 мл, 4 рази на добу протягом 2 тижнів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів	↓ 35% [^]	Спеціальних рекомендацій немає.
Ефавіренз 600 мг, 1 раз на добу протягом 14 днів	10 мг протягом 3 днів	↓ 41%	Спеціальних рекомендацій немає.
Рифампін 600 мг 1 раз на добу протягом 7 днів (сумісне застосування)	40 мг, разова доза	↑ 30%	У випадку, коли сумісного застосування аторвастатину з рифампіном не можна уникнути, рекомендується проводити клінічний моніторинг пацієнтів.
Рифампін 600 мг 1 раз на добу протягом 5 днів (окремі дози)	40 мг, разова доза	↓ 80%	
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу протягом 7 днів	40 мг, разова доза	↑ 35%	Рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, протягом 7 днів	40 мг, разова доза	↑ 3%	Рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.

& Дані, представлені у разгах, являють собою просте співвідношення між сумісним застосуванням та монотерапією аторвастатином (тобто 1 раз = без змін). Дані представлені у процентах являють собою відмінності щодо монотерапії аторвастатином (тобто 0% = без змін).

Див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» для визначення клінічної значущості.

* Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP3A4 і можуть підвищити плазмові концентрації лікарських засобів, що метаболізуються за допомогою СYP3A4. Вживання 1 склянки соку грейпфрута (240 мл) також спричиняє зниження площі під кривою «концентрація–час» активного ортогідроксиметаболіту на 20,4%. Велика кількість соку грейпфрута (більш ніж 1,2 л на день протягом 5 днів) збільшувала площу під кривою «концентрація–час» аторвастатину у 2,5 раза та площу його активного метаболіту.

[^] Повна еквівалентна активність аторвастатину.

Збільшення позначається як «↑», зменшення як «↓».

Таблиця 2. Вплив аторвастатину на фармакокінетику лікарських засобів, що сумісно застосовуються

Доза аторвастатину та режим дозування	Лікарські засоби, що сумісно застосовуються		
	Лікарський засіб/доза (мг)	Зміни AUC ^{&}	Клінічні рекомендації
80 мг 1 раз на добу протягом 10 днів	Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу протягом 20 днів	↑ 15%	Слід проводити відповідний нагляд за пацієнтами, які приймають дигоксин.
40 мг 1 раз на добу	Контрацептив для перорального		Спеціальних

протягом 22 днів	застосування 1 раз на добу протягом 2 місяців: - норетистерон 1 мг; - етинілестрадіол 35 мкг;	↑ 28% ↑ 19%	рекомендацій немає.
80 мг 1 раз на добу протягом 15 днів	* Феназон, 600 мг, разова доза	↑ 3,0%	Спеціальних рекомендацій немає.

& Дані, представлені у процентах, являють собою відмінності щодо монотерапії аторвастатином (тобто 0% = без змін).

* Сумісне застосування багатократних доз аторвастатину та феназону показало незначний вплив або його відсутність на кліренс феназону.
Збільшення позначається як «↑», зменшення як «↓».

Раміприл: фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії.

Комбінації, що протипоказані.

Екстракорпоральні методи лікування, що призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою гідравлічної проникністю (наприклад, поліакрилонітрильних мембран) і аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, через підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо існує необхідність у такому лікуванні, слід розглянути можливість використання іншого типу мембрани для діалізу або іншого класу гіпотензивних засобів.

Запобіжні заходи при застосуванні.

- Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, які збільшують рівень калію в плазмі (в тому числі, антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус): можливе виникнення гіперкаліємії, тому потрібно проводити ретельний моніторинг рівня калію в сироватці крові .

- Гіпотензивні засоби (наприклад, діуретики) та інші речовини, які можуть знизити артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь у високих дозах, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): слід очікувати підвищення ризику розвитку гіпотензії.

- Вазопресорні симпатомиметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, адреналін), які можуть зменшити гіпотензивний ефект раміприлу: рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску.

- Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, які можуть змінити кількість клітин крові: підвищена ймовірність гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

- Солі літію: екскреція літію може бути зменшена при застосуванні інгібіторів АПФ, що може призвести до підвищення токсичності літію. Слід проводити моніторинг рівня літію.

- Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін: можливе виникнення гіпоглікемічних реакцій. Рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози в крові.

Особливості застосування.

Застереження для особливих груп пацієнтів.

Рекомендується здійснювати особливо ретельний медичний нагляд у таких випадках:

- гіперчутливість до інших анальгетиків/протизапальних/жарознижувальних/протиревматичних засобів або інших алергенів (див. розділ «Протипоказання»);

- алергічні реакції (наприклад, шкірні реакції, свербіж, кропив'янка), бронхіальна астма, поліноз, набряк слизової оболонки носа (аденоїдні вегетації) або інші хронічні захворювання дихальної системи (див. розділ «Протипоказання»);

- пептичні виразки або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»);

- знижена функція печінки та/або нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);

- ризик розвитку артеріальної гіпотензії: у пацієнтів з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, транзиторною або персистувальною серцевою недостатністю після інфаркту міокарда, у пацієнтів з ризиком виникнення серцевої або церебральної ішемії, у разі гострої артеріальної гіпотензії необхідно проводити моніторинг артеріального тиску для зменшення ризику розвитку гостро вираженого зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок у зв'язку з прийомом інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»);
- порушення кровообігу (вазореальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, дегідратація, велике оперативне втручання, сепсис або серйозні геморагічні ускладнення);
- дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;
- ризик підвищення рівня сечової кислоти;
- вживання алкоголю у великих дозах та/або захворювання печінки в анамнезі;
- вагітність: слід негайно припинити лікування препаратом та, у разі необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас.

Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може мати меншу ефективність при зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси через високе поширення артеріальної гіпертензії з низьким рівнем реніну у представників цієї раси.

Необхідний моніторинг стану пацієнта під час лікування у разі:

- сумісного застосування із нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), кортикостероїдами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, антиагрегантними засобами, антикоагулянтами;
- сумісного застосування з ібупрофеном;
- розвитку ознак або симптомів ушкодження печінки.

Оперативне втручання: лікування препаратом Триномія® слід тимчасово призупинити за декілька днів до великого оперативного втручання або у разі виникнення серйозного медичного або хірургічного стану. У випадках незначних втручань, таких як видалення зуба, прийом препарату може впливати на продовження часу кровотечі.

Необхідно проводити особливо ретельний моніторинг стану пацієнтів із нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Є ризик розвитку порушення функції нирок, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирок.

У пацієнтів із ризиком розвитку гіперкаліємії, тобто ниркової недостатності, віком > 70 років, пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнтів з такими станами, як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз, у пацієнтів, які сумісно застосовують солі калію, калійзберігаючі діуретики або інші речовини, що підвищують рівень калію в плазмі, рекомендується проводити регулярний моніторинг рівня калію в сироватці (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Попередження щодо особливих побічних ефектів:

- *З боку печінки.*

Слід періодично проводити функціональні проби печінки.

- *З боку скелетних м'язів.*

Аторвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, у рідких випадках може впливати на скелетні м'язи і викликати міалгію, міозит і міопатію, які можуть прогресувати до рабдоміолізу, потенційно небезпечного для життя стану, що характеризується значно підвищеним рівнем креатинкінази (КК) (> 10 разів від верхньої межі норми), міогемоглобінемією та міоглобінурією, які можуть призвести до розвитку ниркової недостатності. Якщо на початку лікування рівень КК значно підвищений (> 5 разів від верхньої межі норми), не слід розпочинати лікування. Слід припинити застосування препарату Триномія® у разі клінічно значущого підвищення рівня КК (> 10 разів від верхньої межі норми) або у разі діагностування чи появи підозри на рабдоміоліз.

Креатинкіназу (КК) не слід вимірювати після фізичних навантажень або при наявності будь-якої ймовірної альтернативної причини зростання рівня КК, оскільки це ускладнює інтерпретацію показників. Якщо на початку лікування рівень КК значно підвищений (> 5 разів від верхньої межі норми), необхідно протягом 5–7 днів провести його повторне вимірювання з метою підтвердження результатів.

Ризик рабдоміолізу і пов'язаних з ним явищ (тобто міопатії) зростає при сумісному застосуванні препарату Триномія® з потужними інгібіторами СУРЗА4 або транспортних білків, похідними фіброєвої кислоти (включаючи гемфіброзил), еритроміцином, ніацином і езетимібом. У разі необхідності сумісного застосування цих лікарських засобів із препаратом Триномія® слід ретельно зважити користь та ризик такого лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

В ході лікування:

- Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайно повідомляти про біль у м'язах, судоми або слабкість, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

- Якщо такі симптоми виникають у той час, коли пацієнт отримує лікування із застосуванням аторвастатину, необхідно виміряти рівні КК. Якщо ці рівні виявляються значно підвищеними (> 5 разів від верхньої межі норми), слід припинити лікування.

- Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають щоденний дискомфорт, слід розглянути можливість припинення лікування навіть на фоні зростання рівнів КК в 5 разів від верхньої межі норми.

- Якщо симптоми зникають, а рівні КК повертаються до норми, слід розглянути можливість повторного застосування аторвастатину або прийому альтернативного статину із проведенням ретельного моніторингу.

- Застосування препарату Триномія® слід припинити у разі клінічно значущого зростання рівнів КК (> 10 разів від верхньої межі норми) або діагностування чи появи підозри на рабдоміоліз.

- *Інтерстиціальні захворювання легень.*

У виняткових випадках при застосуванні статинів, особливо при довготривалій терапії, повідомлялось про розвиток інтерстиціальних захворювань легень (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі підозри на розвиток цих захворювань слід припинити терапію статинами.

- *Цукровий діабет.*

Слід проводити клінічний та біохімічний моніторинг стану пацієнтів з ризиком розвитку цукрового діабету (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) згідно з рекомендаціями.

- *Ангіоневротичний набряк.*

Повідомлялось про розвиток ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення ангіоневротичного набряку слід припинити застосування препарату Триномія®.

Слід негайно призначити термінову терапію. Пацієнт повинен перебувати під наглядом протягом принаймні 12–24 годин або до повного зникнення симптомів.

Повідомлялось про розвиток інтестинального набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів виникав біль у животі (з нудотою, блюванням або без таких).

- *Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.*

Імовірність виникнення та тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій, спричинених отрутою комах та іншими алергенами, збільшуються при інгібуванні АПФ. Слід розглянути доцільність тимчасового призупинення лікування препаратом Триномія® до проведення десенсибілізації.

- *Нейтропенія/агранулоцитоз.*

Рідко спостерігався розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. Повідомлялось про розвиток пригнічення діяльності кісткового мозку. Рекомендується проводити

моніторинг кількості лейкоцитів. Більш частий контроль слід проводити на початку лікування у пацієнтів з порушенням функції печінки, супутнім колагенозом (наприклад, червоним вовчаком або склеродермою) та пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що можуть вплинути на гематологічний статус (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

- *Кашель.*

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялось про виникнення кашлю. Зазвичай кашель має непродуктивний, стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно врахувати при диференційній діагностиці кашлю.

Препарат Триномія® містить лактозу. Тому його не слід призначати пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат Триномія® протипоказано застосовувати вагітним жінкам, жінкам, які планують або підозрюють вагітність. Слід припинити застосування препарату на весь термін вагітності або поки не буде підтверджено її відсутність (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Годування груддю.

Невелика кількість ацетилсаліцилової кислоти та її метаболітів проникає у грудне молоко.

Невідомо, чи аторвастатин або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Крім того, немає достатньої інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю.

У зв'язку з тим, що багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини і можливий розвиток серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають препарат Триномія®, не слід годувати немовля груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність.

Жінкам репродуктивного віку рекомендується застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування (див. розділ «Протипоказання»).

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

Ацетилсаліцилова кислота та аторвастатин не мають або мають незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У зв'язку із вмістом раміприлу деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або іншими механізмами). Це можливо особливо при переході з лікування іншими препаратами або при підвищенні дози. Тому протягом кількох годин після застосування препарату Триномія® не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Триномія®, капсули тверді, призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати 1 раз на добу, бажано після прийому їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи достатньою кількістю води. Капсулу не можна розжовувати, подрібнювати і відкривати. Система закупорювання капсули забезпечує збереження фармакологічних властивостей активних речовин.

Під час лікування препаратом Триномія® не рекомендується вживати грейпфрутовий сік.

Дорослі.

Пацієнти, у яких забезпечується адекватний контроль при терапії ацетилсаліциловою кислотою, аторвастатином та раміприлом в еквівалентних терапевтичних дозах, можуть перейти на терапію препаратом Триномія[®], капсули тверді.

Розпочинати лікування слід під наглядом лікаря (див. розділ «Особливості застосування»).

Для запобігання виникненню ускладнень з боку серцево-судинної системи підтримувальна доза раміприлу повинна становити 10 мг 1 раз на добу.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Слід враховувати показник кліренсу креатиніну при визначенні добової дози препарату для пацієнтів із нирковою недостатністю:

- якщо кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв, максимальна добова доза раміприлу повинна становити 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну 30–60 мл/хв, максимальна добова доза раміприлу повинна становити 5 мг.

Препарат Триномія[®] протипоказано застосовувати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, та/або з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з печінковою недостатністю. Слід з обережністю застосовувати препарат Триномія[®] пацієнтам із печінковою недостатністю. Необхідно проводити функціональні проби печінки перед початком та періодично під час лікування препаратом. Пацієнтам, у яких розвиваються симптоми або ознаки ушкодження печінки, слід провести функціональні проби печінки. Необхідно спостерігати за пацієнтами, у яких було виявлено підвищення рівнів трансаміназ, поки відхилення не будуть усунуті. У випадку, коли рівні трансаміназ у 3 рази перевищують верхню межу норми, слід відмінити застосування препарату Триномія[®] (див. розділ «Побічні реакції»).

Крім того, максимальна добова доза раміприлу для цієї категорії пацієнтів повинна становити 2,5 мг.

Препарат Триномія[®] протипоказано застосовувати пацієнтам із тяжкою або гострою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку. Через високий ризик розвитку побічних реакцій слід з обережністю розпочинати лікування пацієнтів літнього віку та дуже слабких пацієнтів.

Діти. Препарат Триномія[®] протипоказано застосовувати дітям (віком до 18 років) (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Ацетилсаліцилова кислота.

При хронічному передозуванні ацетилсаліциловою кислотою найбільш характерними порушеннями з боку центральної нервової системи (ЦНС) є сонливість, запаморочення, сплутаність свідомості або нудота (саліцилізм). Про гостру інтоксикацію ацетилсаліциловою кислотою свідчить виражена зміна кислотно-лужного балансу. Навіть у межах терапевтичних доз збільшення частоти дихання призводить до розвитку дихального алкалозу, який компенсується збільшенням ниркової екскреції гідрокарбонату для підтримки нормального рівня рН крові. При застосуванні токсичних доз компенсація не є достатньою, і рівень рН крові, а також концентрація гідрокарбонату знижуються. Парціальний тиск вуглекислого газу (рСО₂) в плазмі крові періодично може бути в нормі. Такий стан – це метаболічний ацидоз, хоча він є комбінацією респіраторного та метаболічного ацидозу. Його спричиняють пригнічення дихання у зв'язку з прийомом токсичних доз; накопичення кислот, частково через їх знижене виведення нирками (сірчана та фосфорна кислота, а також саліцилова кислота, молочна кислота, ацетооцтова кислота та інші) та як результат тяжких порушень вуглеводного обміну. Крім того, спостерігаються електролітний дисбаланс та значні втрати калію.

Симптоми гострої інтоксикації.

Крім порушення кислотно-лужного балансу та обміну електролітів (наприклад, втрата калію), гіпоглікемії, шкірного висипу та шлунково-кишкової кровотечі, виявляється ряд інших симптомів, а саме гіпервентиляція, шум у вухах, нудота, блювання, розлад зору та слуху, головний біль, запаморочення та дезорієнтація. При значному передозуванні (понад 400 мкг/мл) розвиваються делірій, тремор, респіраторний дистрес-синдром, потовиділення, зневоднення, гіпертермія та кома. У випадку летальної інтоксикації смерть зазвичай спричинена відсутністю функцій дихального центру.

Лікування інтоксикації.

Лікування гострої інтоксикації, спричиненої передозуванням ацетилсаліцилової кислоти, визначається ступенем тяжкості та клінічними симптомами інтоксикації. Застосовуються загальнозживані заходи з метою зменшення всмоктування активної речовини, відновлення водного та електролітного балансу, а також відновлення регуляції температури тіла та дихання. Заходи повинні бути спрямовані на виведення активної речовини і нормалізацію кислотно-лужного та електролітного балансу. Разом із введенням розчинів натрію бікарбонату та калію хлориду призначають діуретики. Рівень рН сечі повинен бути в нормі для підвищення ступеня іонізації саліцилової кислоти, що знижує канальцеву реабсорбцію. Рекомендується проводити контроль показників крові (рівень рН, рСО₂, бікарбонату, калію). У тяжких випадках проводять гемодіаліз. У разі підозри на передозування слід спостерігати за пацієнтом протягом 24 годин, оскільки поява симптомів передозування та саліцилатів у плазмі крові займає декілька годин.

Аторвастатин.

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та за необхідності проводити підтримувальні заходи. Необхідно проводити функціональні проби печінки та моніторинг рівнів креатинінази в сироватці крові. Через високий ступінь зв'язування аторвастатину з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

Раміприл.

Симптоми, пов'язані із передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати надмірне розширення периферичних судин (із вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітний дисбаланс та ниркову недостатність. За пацієнтом потрібно встановити ретельний нагляд. Лікування повинно бути симптоматичним і підтримувальним. Підтримувальні заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, прийом абсорбентів) і заходи з відновлення гемодинамічної стабільності, що включають застосування агоністів α -адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінамід). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, незначною мірою видаляється із загального кровообігу шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто (≥ 10), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

Нижче наведені побічні ефекти, що можуть виникати в результаті монотерапії однією з активних речовин.

Ацетилсаліцилова кислота.

З боку крові та лімфатичної системи.

Рідко—дуже рідко: повідомлялось про сильні кровотечі, які в деяких випадках можуть бути небезпечними для життя, наприклад, крововилив у мозок, особливо у пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією та/або при супутній терапії антикоагулянтами.

Спостерігались такі види кровотеч із можливим продовженням часу згортання крові: носові, шкірні кровотечі, кровотечі ясен, кровотечі уrogenітального тракту (див. розділ «Особливості застосування»). Цей ефект може тривати від 4 до 8 днів після прийому.

З боку травного тракту.

Дуже часто: розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, нудота, блювання, біль у шлунку та діарея. Невеликі крововтрати у шлунково-кишковому тракті (мікрокровотеча).

Нечасто: пептичні виразки, шлунково-кишкові кровотечі, залізодефіцитна анемія у зв'язку із прихованою кровотечею у шлунково-кишковому тракті після довготривалого прийому, запальні процеси шлунково-кишкового тракту.

Дуже рідко: перфорація пептичної виразки. Слід негайно повідомити лікаря у випадку мелени або блювання з кров'ю (ознаки сильної шлункової кровотечі).

З боку органів дихання.

Часто: пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, риніт, закладеність носа.

З боку нервової системи.

Головний біль, запаморочення, порушення слуху або шум у вухах (тинітус) та сплутаність свідомості можуть бути симптомами передозування (див. розділ «Передозування»).

З боку шкіри і підшкірних тканин.

Нечасто: шкірні реакції.

Дуже рідко: мультиформна еритема.

З боку імунної системи.

Рідко: реакції гіперчутливості шкіри, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, особливо у пацієнтів з астмою (з наступними можливими симптомами: зниження артеріального тиску, задишка, риніт, закладеність носа, анафілактичний шок, набряк Квінке).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Дуже рідко: підвищення показників функціональних проб печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Дуже рідко: ниркова недостатність.

Метаболізм та порушення харчування.

Дуже рідко: гіпоглікемія. Ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах знижує виведення сечової кислоти. У сприйнятливих пацієнтів це може спричинити напади подагри.

Аторвастатин.

Під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням аторвастатину за участю 16066 пацієнтів (8755 приймали аторвастатин, 7311 – плацебо), які лікувались в середньому протягом 53 тижнів, 5,2 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, припинили лікування через розвиток побічних реакцій порівняно з 4 % пацієнтів плацебо-групи.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, повідомлялось про підвищення рівня трансаміназ сироватки крові у пацієнтів, які приймали аторвастатин. Ці зміни були переважно легкими, короткочасними та не вимагали припинення лікування. Клінічно значуще підвищення рівня трансаміназ сироватки (> 3 раз за верхню межу норми) виникали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Таке підвищення було дозозалежним та зворотним у всіх пацієнтів.

Підвищення рівнів креатинкінази більш ніж у 3 рази за верхню межу норми зазвичай спостерігалось у 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази під час клінічних досліджень. Підвищення рівнів у понад 10 разів за верхню межу норми спостерігалось у 0,4 % пацієнтів, які приймали аторвастатин (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялось про розвиток таких побічних реакцій при застосуванні деяких статинів:

- статева дисфункція;
- депресія;
- виняткові випадки розвитку інтерстиціальних захворювань легень, особливо при довготривалому лікуванні (див. розділ «Особливості застосування»);
- цукровий діабет: частота побічної реакції залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, гіпертензія в анамнезі).

Інфекційні та паразитарні захворювання.

Часто: назофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи.

Рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Часто: алергічні реакції.

Дуже рідко: анафілаксія.

Метаболізм та порушення харчування.

Часто: гіперглікемія.

Нечасто: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

З боку психіки.

Нечасто: кошмарні сновидіння, безсоння.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія.

Рідко: периферична нейропатія.

З боку органів зору.

Нечасто: затуманення зору.

Рідко: порушення зору.

З боку органів слуху.

Нечасто: шум у вухах.

Дуже рідко: втрата слуху.

З боку органів дихання.

Часто: фаринголарингеальний біль, носова кровотеча.

З боку травного тракту.

Часто: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея.

Нечасто: блювання, біль у верхній та нижній частині живота, відрижка, панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Нечасто: гепатит.

Рідко: холестаза.

Дуже рідко: печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірних тканин.

Нечасто: кропив'янка, висип, свербіж, алопеція.

Рідко: ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Часто: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині.

Нечасто: біль у шийі, м'язова втома.

Рідко: міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендинопатія (інколи ускладнена розривом сухожилля).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Дуже рідко: гінекомастія.

Загальні розлади.

Нечасто: нездужання, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пірексія.

Лабораторні показники.

Часто: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинкінази в крові.

Нечасто: наявність лейкоцитів у сечі.

Раміприл.

Під час застосування раміприлу можуть виникати постійний сухий кашель та побічні реакції, пов'язані з артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать: ангіоневротичний

набряк, гіперкаліємія, ниркова або печінкова недостатність, панкреатит, тяжкі шкірні реакції та нейтропенія/агранулоцитоз.

З боку серцевої системи.

Нечасто: ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, прискорене серцебиття, периферичний набряк.

З боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто: еозинофілія.

Рідко: зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів (тромбоцитопенія).

Невідомо: ураження кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: вертиго, парестезія, агеvзія, дисгевзія.

Рідко: тремор, порушення рівноваги.

Невідомо: церебральна ішемія, включаючи ішемічний інсульт і транзиторні ішемічні напади, погіршення психомоторних навичок, відчуття печії, паросмія.

З боку органів зору.

Нечасто: порушення зору, включаючи затуманення зору.

Рідко: кон'юнктивіт.

З боку органів слуху.

Рідко: погіршення слуху, шум у вухах.

З боку дихальної системи.

Часто: непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка.

Нечасто: бронхоспазм, включаючи загострення астми, закладеність носа.

З боку травного тракту.

Часто: запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, відчуття дискомфорту у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання.

Нечасто: панкреатит (у виняткових випадках при застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про летальні наслідки), збільшення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті.

Рідко: глосит.

Невідомо: афтозний стоматит.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: порушення з боку нирок, у тому числі гостра ниркова недостатність, збільшення продукції сечі, посилення наявної протеїнурії, збільшення рівня сечовини в крові, збільшення рівня креатиніну в крові.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: висипання, зокрема макуло-папульозні.

Нечасто: ангіоневротичний набряк; у виняткових випадках внаслідок обструкції дихальних шляхів спостерігалися летальні наслідки; свербіж, гіпергідроз.

Рідко: ексфолювативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс.

Дуже рідко: реакції фотосенсибілізації.

Невідомо: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, псоріаз з ускладненнями, псоріазоформний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Часто: спазми м'язів, міалгія.

Нечасто: артралгія.

Метаболізм та порушення харчування.

Часто: підвищення рівня калію в крові.

Нечасто: анорексія, зниження апетиту.

Невідомо: зниження рівня натрію в крові.

З боку судинної системи.

Часто: артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, непритомність.

Нечасто: припливи.

Рідко: васкулярний стеноз, гіперперфузія, васкуліт.

Невідомо: синдром Рейно.

Загальні розлади.

Часто: біль у грудях, стомлюваність.

Нечасто: пірексія.

Рідко: астенія.

З боку імунної системи.

Невідомо: анафілактичні або анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Нечасто: зростання кількості печінкових ферментів та/або кон'югованого білірубіну.

Рідко: холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярні порушення.

Невідомо: гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках спостерігалися летальні наслідки).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто: тимчасова еректильна імпотенція, зменшення лібідо.

Невідомо: гінекомастія.

З боку психіки.

Нечасто: депресивний настрій, тривожність, нервозність, невгамовність, порушення сну, включаючи безсоння.

Рідко: сплутаність свідомості.

Невідомо: порушення уваги.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія / Ferrer Internacional, S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Джоан Бускалла, 1-9, САНТ-КУГАТ-ДЕЛЬ-ВАЛЛЕС, 08173 Барселона, Іспанія / Joan Buscalla, 1-9, Sant Cugat del Valles, 08173 Barcelona, Spain.

Дата останнього перегляду. 28.05.2019