КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Триномиа 100 mg/20 mg/10 mg твърди капсули
Триномиа 100 mg/20 mg/5 mg твърди капсули
Триномиа 100 mg/20 mg/2,5 mg твърди капсули

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg hard capsules
Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg hard capsules
Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРС... ВА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20150008/05/10
Разрешение № 31273-5/ 03-11-2015
Одобрение № .../...

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Триномиа 100 mg/20 mg/10 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid), 20 mg аторвастатин (atorvastatin) (под формата на 21,69 mg аторвастатин калциев трихидрат) и 10 mg рамиприл (ramipril).

Триномиа 100 mg/20 mg/5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid), 20 mg аторвастатин (atorvastatin) (под формата на 21,69 mg аторвастатин калциев трихидрат) и 5 mg рамиприл (ramipril).

Триномиа 100 mg/20 mg/2,5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 100 mg ацетилсалицилова киселина(acetylsalicylic acid), 20 mg аторвастатин (atorvastatin) (под формата на 21,69 mg аторвастатин калциев трихидрат) и 2,5 mg рамиприл (ramipril).

Помощни вещества с известно действие: Съдържа 73,61 mg монохидратна лактоза и 0,48 mg соев лецитин.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Триномиа 100 mg/20 mg/10 mg твърди капсули
Големина 0 капсули с твърдо желатиново покритие (приблизителна дължина: 21,7 mm) с матово бледорозово оцветени тяло и капачка с надпис „AAR 100/20/10", съдържащи две бели или почти бели филмирани таблетки с 50 mg ацетилсалицилова киселина с щампа „AS", две зеленикаво-кафеникави филмирани таблетки с 10 mg аторвастатин и щампа „AT" и една бледожълта филмирана таблетка с 10 mg рамиприл с щампа „R1".

Триномиа 100 mg/20 mg/5 mg твърди капсули
Големина 0 капсули с твърдо желатиново покритие (приблизителна дължина: 21,7 mm) с матово бледорозово оцветена капачка и с матово бледосиво оцветено тяло с надпис „AAR 100/20/5", съдържащи две бели или почти бели филмирани таблетки с 50 mg ацетилсалицилова киселина с щампа „AS", две зеленикаво-кафеникави филмирани таблетки с 10 mg аторвастатин и щампа „AT" и една бледожълта филмирана таблетка с 5 mg рамиприл с щампа „R5".

Триномиа 100 mg/20 mg/2,5 mg твърди капсули
Големина 0 капсули с твърдо желатиново покритие (приблизителна дължина: 21,7 mm) с матови бледосиво оцветени тяло и капачка с надпис „AAR 100/20/2,5", съдържащи две бели или почти

бели филмирани таблетки с 50 mg ацетилсалицилова киселина с щампа „AS", две зеленикаво-кафеникави филмирани таблетки с 10 mg аторвастатин и щампа „AT" и една бледожълта филмирана таблетка с 2,5 mg рамиприл с щампа „R2".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Триномиа е показан за вторична превенция на сърдечно-съдови инциденти като заместваща терапия при възрастни пациенти с адекватен контрол с монокомпоненти, давани едновременно в еквивалентни терапевтични дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Пациенти, които понастоящем са постигнали контрол с еквивалентни терапевтични дози ацетилсалицилова киселина, аторвастатин и рамиприл, могат директно да преминат на лечение с Триномиа капсули.

Лечението трябва да се започне под медицински контрол (вж. точка 4.4).

За сърдечно-съдова превенция целевата поддържаща доза рамиприл е 10 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Триномиа е противопоказан при деца и юноши под 18 годишна възраст (вж. точка 4.3).

Специални групи

- Пациенти с бъбречно увреждане: Дневната доза при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2):
  - ако креатининовият клирънс е ≥ 60 ml/мин, максималната дневна доза на рамиприл е 10 mg;
  - ако креатининовият клирънс е между 30-60 ml/мин, максималната дневна доза на рамиприл е 5 mg;

  Триномиа е противопоказан (вж. точка 4.3) при пациенти на хемодиализа и/или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин).

- Пациенти с чернодробно увреждане: Триномиа трябва да се прилага предпазливо в случаи на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Трябва да се направят чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодично след това. На пациентите, които покажат признаци или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва да се направят чернодробни функционални тестове. Пациентите, които развият повишено ниво на трансаминазите, трябва да се проследяват, докато нарушението(ята) отшумят. В случай че персистира повишение на трансаминазите от повече от 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН), се препоръчва спиране на Триномиа (вж. точка 4.8).

  Освен това максималната дневна доза рамиприл при тези пациенти е 2,5 mg и лечението трябва да се започне под строг медицински надзор.

  При пациентите с тежко или активно чернодробно увреждане Триномиа е противопоказан (вж. точка 4.3).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Пациенти в напреднала възраст
  При хора в много напреднала възраст и уязвими пациенти лечението трябва да се започва предпазливо поради по-голямата вероятност за нежелани реакции.

Начин на приложение

Триномиа твърди капсули са за перорално приложение.
Триномиа трябва да се приема перорално като една капсула дневно, за предпочитане след хранене.
Триномиа трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава преди поглъщане.
Капсулата не трябва да се отваря. Системата на затваряне гарантира фармакологичните свойства на активните лекарства.

Да се избягва сок от грейпфрут, докато се приема Триномиа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други салицилати, към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), към някакви други АКЕ (Ангиотензин-конвертиращ ензим) инхибитори или към тартразин.
- Свръхчувствителност към соя или фъстъци.
- В случай на анамнеза за предхождащи астматични пристъпи или други алергични реакции към салицилова киселина или други нестероидни аналгетици / противовъзпалителни средства.
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва и / или стомашно / чревен кръвоизлив, илидруги видове кървене като мозъчно-съдови кръвоизливи.
- Хемофилия и други нарушения на кръвосъсирването.
- Тежко бъбречно и чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Пациенти на хемодиализа (вж. точка 4.2).
- Тежка сърдечна недостатъчност.
- Съпътстващо лечение с метотрексат в дози от 15 mg или повече седмично (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на Триномиа с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Пациенти с назални полипи, свързани с астма, индуцирани или обострени от ацетилсалицилова киселина.
- Активно чернодробно заболяване или необясними персистиращи повишения на серумните трансаминази, надвишаващи 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4).
- По време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).
- Поради риска от рабдомиолиза съпътстващо лечение с типранавир или ритонавир (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Поради риска от рабдомиолиза съпътстващо лечение с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или поради предхождащ ангиоедем при употреба на АКЕ инхибитори или Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима билатерална стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия при единичен функциониращ бъбрек.
- Рамиприл не трябва да се използва при пациенти в хипотензивно или хемодинамично нестабилно състояние.
- Деца и юноши под 18 годишна възраст. Съществува риск от синдром на Reye в случайна деца под 16 години с фебрилитет, грип или варицела.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Триномиа трябва да се използва само като заместваща терапия при пациенти с постигнат адекватен контрол с монокомпонентите, давани едновременно в еквивалентни терапевтични дози.

Предупреждения при специални групи:

Особено внимателно медицинско наблюдение се изисква в случай на:

- свръхчувствителност към други аналгетици / противовъзпалителни средства / антипиретични средства / антиревматични средства или други алергени (вж. точка 4.3).
- други известни алергии (напр. кожни реакции, пруритус, уртикария), бронхиална астма, сенна хрема, подута назална лигавица (аденоидна хиперплазия) и други хронични респираторни заболявания (вж. точка 4.3).
- пациенти с анамнеза за гастрални или ентерални язви или за гастро-интестинално кървене (вж. точка 4.3).
- пациенти с понижена чернодробна и/или бъбречна функция (вж. точка 4.2).
- пациенти в особен риск за хипотония: При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система, транзиторна или персистираща сърдечна недостатъчност след МИ, пациенти в риск от сърдечна или церебрална исхемия, в случай на остра хипотония е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на кръвното налягане, за да се намали риска от остро изразено понижение на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради инхибиране на АКЕ (точка 4.3).
- влошаване на сърдечно-съдовата циркулация (бъбречно-съдова болест, застойна сърдечна недостатъчност, загуба на обем, голяма хирургична намеса, сепсис или сериозни хеморагични събития).
- пациенти с глюкозо-6-фосфатна дехидрогеназна недостатъчност.
- пациенти в риск от увеличени нива на пикочна киселина.
- пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.
- при диагностицирана бременност лечението трябва да се спре незабавно и, ако е подходящо, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).
- АКЕ инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти отколкото при нечернокожи пациенти.
  Подобно на останалите АКЕ инхибитори рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, вероятно поради по-високата честота на хипертонията при ниски ренинови нива в групата на чернокожите пациенти с хипертония.

Необходимо е проследяване на лечението в случай на:

- съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), антиагреганти, антикоагуланти.
- съпътстващо лечение с ибупрофен.
- пациенти, които показват признаци или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане.
- *Хирургична намеса:* Терапията с Триномиа трябва да се спре временно няколко дни преди голяма елективна хирургична намеса и когато настъпи някакво голямо медицинско или хирургично състояние. В случай на по-малки интервенции като зъбни екстракции Триномиа може да допринесе за удължаване на времето на кървене.
- особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Съществува риск от увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.
- при пациенти в риск от развитие на хиперкалиемия, т.е. бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, неконтролиран захарен диабет, състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза или тези, приемащи едновременно калиеви соли, калийсъхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмения калий, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Предупреждения за специфични нежелани реакции:

- *Чернодробни реакции:*
Периодично трябва да се извършват чернодробни функционални тестове.

- *Реакции от страна на скелетната мускулатура:*
Аторвастатин, подобно на други HMG-CoA-редуктазни инхибитори, може в редки случаи да повлияе скелетната мускулатура и да предизвика миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, която е потенциално житовозастрашаващо състояние, характеризиращо се със силно повишени нива на креатинкиназата (КК) (> 10 пъти ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, което може да доведе до бъбречна недостатъчност. Ако нивата на КК са значително повишени (> 5 пъти над ГГН) на изходното ниво, не трябва да се започва лечение. Триномиа трябва да се спре, ако настъпи клинично значимо повишение на нивата на КК (> 10 x ГГН) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.
Креатинкиназата (КК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличие на някаква възможна алтернативна причина за повишение на КК, тъй като това затруднява интерпретацията на стойността. Ако нивата на КК са значително повишени на изходното ниво (> 5 пъти ГГН), те трябва да се определят повторно в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.
Рискът от рабдомиолиза и свързани събития (т.е. миопатия) е повишен, когато Триномиа се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4, или транспортни протеини. Рискът от миопатия може също да бъде увеличен при едновременната употреба с производни на фибриновата киселина (включително гемфиброзил), еритромицин, ниацин, езетимиб, телапревир или комбинация от типранавир/ритонавир. В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Триномиа, трябва внимателно да се преценят ползата и риска от едновременното лечение (вижте точки 4.3 и 4.5).

По време на лечение:
- Пациентите трябва да бъдат помолени бързо да съобщават за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако се съпътстват от гадене или фебрилитет.
- В случай на поява на такива симптоми, докато пациентът получава лечение с аторвастатин, трябва да се определят нивата на КК. Ако се окаже, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти ГГН), лечението трябва да се спре.
- Ако симптомите от страна на мускулите са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори ако нивата на КК са повишени до 5 x ГГН, трябва да се има предвид спиране на лечението.
- Ако симптомите отшумят и нивата на КК се върнат до нормалните, повторното започване на лечение с аторвастатин след това или започването на алтернативен статин може да се имат предвид при внимателно проследяване.
- Триномиа трябва да се спре, ако настъпят клинично значими повишения на нивата на КК (> 10 x ГГН) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

- *Интерстициално белодробно заболяване:*
Съобщават се единични случаи на интерстициално белодробно заболяване при употреба на някои статини, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.8). Ако се подозира, че пациентът е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статин трябва да се спре.

- *Захарен диабет:*
Пациентите в риск от диабет (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесната маса (ИТМ) > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните препоръки.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- *Ангиоедем:*
При пациенти, лекувани с АКЕ инхибитори, включително рамиприл, се съобщава за ангиоедем (вж. точка 4.8).
В случай на ангиоедем Триномиа трябва да се спре.

Незабавно трябва да се започне спешна терапия. Пациентът трябва да остане под наблюдение за поне 12 до 24 часа и да бъде изписан след пълното отшумяване на симптомите.

При пациенти, лекувани с АКЕ инхибитори, включително рамиприл, се съобщава за интестинален ангиоедем (вж. точка 4.8). Тези пациенти се представят с коремна болка (с или без гадене или повръщане).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

- *Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране:*
Вероятността за и тежестта на анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени в условията на АКЕ инхибиране. Трябва да се има предвид временно спиране на Триномиа преди десенсибилизирането.

- *Неутропения/агранулоцитоза:*
Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия и се съобщава за потискане на костния мозък. Препоръчва се да се проследява броят на левкоцитите. По-често проследяване се препоръчва в началната фаза на лечението и при пациенти с увредена бъбречна функция, тези със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематозус или склеродерма), и тези, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

-Кашлица:
При употреба на АКЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерното е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и отшумява след спиране на терапията. Индуцираната от АКЕ инхибитори кашлица трябва да се приема за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Триномиа съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени нарушения с галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат това лекарство.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацетилсалицилова киселина: фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия:

Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху ацетилсалицилова киселина

- *Други инхибитори на агрегирането на тромбоцитите*: Инхибитори на агрегирането на тромбоцитите като тиклопидин и клопидогрел могат да доведат до увеличение на времето на съсирване.
- *Други нестероидни аналгетици / противовъзпалителни и антиревматични средства*: Тези лекарства повишават риска от гастро-интестинално кървене и язви.
- *Системни глюкокортикоиди (с изключение на хидрокортизон като заместителна терапия при болест на Адисон):* Системните глюкокортикоиди повишават риска от гастро-интестинални язви и кървене.
- *Диуретици:* НСПВС могат да причинят остра бъбречна недостатъчност, особено при дехидратирани пациенти. В случай на едновременна употреба на Триномиа и диуретици се препоръчва проследяване на точната хидратация на пациентите.
- *Алкохол*: Алкохолът повишава риска от гастро-интестинални язви и кървене.
- *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)*: Лекарствата от групата на SSRI повишават риска от кървене, особено от гастро-интестинално кървене, поради техните синергични ефекти.
- *Урикозурични средства:* Едновременното лечение с Триномиа отслабва ефекта на урикозуричните средства и повишава плазмените нива на ацетилсалициловата киселина чрез понижаване на екскрецията й.

Ефект на ацетилсалицилова киселина върху прилаганите заедно с нея лекарствени продукти

-*Антикоагулантна и тромболитична терапия*: Ацетилсалициловата киселина може да повиши риска от кървене, ако се приема преди или едновременно с антикоагулантна и тромболитична терапия. Затова пациентите, които се нуждаят от антикоагулантна или тромболитична терапия, трябва да се наблюдават за признаци на външно или вътрешно кървене.
- *Дигоксин:* НСПВС повишават плазмените нива на дигоксина. Препоръчва се проследяване на плазмените нива на дигоксина по време на съпътстващо лечение с или спиране на Триномиа.
- *Антидиабетни средства, включително инсулин*: Едновременното приложение на Триномиа и антидиабетни средства, включително инсулин, засилва хипогликемичния ефект на тези лекарствени продукти. Препоръчва се проследяване на кръвната глюкоза. (вж. подточка *„Фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на рамиприл. Предпазни мерки при употреба*" по-долу).
- *Метотрексат*: Салицилатите могат да изместят метотрексат от плазмените свързващи белтъци и да понижат бъбречния му клиренс, водейки до токсични плазмени концентрации на метотрексат. Едновременното лечение с метотрексат в дозировка от 15 mg или повече седмично е противопоказана (вж. точка 4.3). В случай на дозировка на метотрексат под 15 mg седмично трябва да се извършва проследяване на бъбречната функция и хемограмата, особено в началото на лечението.
- *Валпроева киселина*: Салицилатите могат да изместят валпроевата киселина от плазмените свързващи белтъци и да понижат метаболизма й, което повишава плазмените концентрации на валпроевата киселина.
- *Ибупрофен:* Липсва категорично доказателство по отношение на потенциалното взаимодействие, когато ацетилсалицилова киселина се използва заедно с дългодействащ ибупрофен, въпреки че някои експериментални данни показват понижен ефект върху агрегацията на тромбоцитите (вж. точка 5.1).
- *Антиациди:* Антиацидните средства могат да повишат бъбречното елиминиране на салицилатите чрез алкализиране на урината.
- *АКЕ инхибитори:* Въпреки че се съобщава, че ацетилсалициловата киселина може да отслаби положителния ефект на АКЕ инхибиторите като понижи синтеза на вазодилататорни простагландини, няколко проучвания установяват негативно взаимодействие на АКЕ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

инхибиторите при високи дози аспирин (т.е. ≥ 325 mg), но не и при ниски дози аспирин (т.е. ≤ 100 mg).

- *Циклоспорин:* НСПВС могат да повишат нефротоксичността на циклоспорина поради ефекти, медиирани от бъбречните простагландини. Препоръчва се внимателно да се проследява бъбречната функция, особено при пациенти в напреднала възраст.
- *Ванкомицин:* Ацетилсалициловата киселина може да повиши риска от ототоксичност от ванкомицин.
- *Интерферон α:* Ацетилсалициловата киселина понижава активността на интерферон α.
- *Литий:* НСПВС понижават елиминирането на лития, повишавайки плазмените нива на лития, които могат да достигнат токсични стойности. Не се препоръчва едновременната употреба на литий с НСПВС. Ако е необходима тази комбинация, плазмените концентрации на лития трябва да се проследяват внимателно по време на започването, корекцията и спирането на лечението.
- *Барбитурати:* Ацетилсалициловата киселина повишава плазмените нива на барбитуратите.
- *Зидовудин:* Ацетилсалициловата киселина може да повиши плазмените нива на зидовудин, тъй като инхибира конкурентно глюкуронидирането или директно инхибира чернодробния микрозомален метаболизъм.
- *Фенитоин:* Ацетилсалициловата киселина може да повиши плазмените нива на фенитоин.
- *Лабораторни изследвания:* Ацетилсалициловата киселина може да промени следните аналитични изследвания:
    - Кръв: повишение (биологично) на трансаминазите (ALT и AST), алкалната фосфатаза, амоняка, билирубина, холестерола, креатинкиназата, дигоксина, свободния тироксин, лактатдехидрогеназата (LDH), тироксинсвързващия глобулин, триглицеридите, пикочната киселина и валпроевата киселина; повишение (аналитична интерференция) на глюкозата, парацетамола и общия белтък; понижение (биологично) на свободния тироксин, глюкозата, фенитоина, TSH, TSH-RH, тироксина, триглицеридите, трийодтиронина, пикочната киселина и креатининовия клирънс; понижение (аналитична интерференция) на трансаминазите (ALT), албумина, алкалната фосфатаза, холестерола, креатинкиназата, лактатдехидрогеназата (LDH) и общите белтъци.
    - Урина: Понижение (биологично) на естриола; понижение (аналитична интерференция) на 5-хидроксииндолоцетната киселина, 4-хидрокси-3-метоксиманделовата киселина, общите естрогени и глюкозата.

Аторвастатин: фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия

- Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните белтъци, напр. транспортера на чернодробното захващане OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортните белтъци, може да доведе до повишение на плазмените концентрации на аторвастатин и до повишен риск от миопатия. Рискът може да бъде повишен също при съпътстващо приложение на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да индуцират миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

CYP3A4 инхибитори:

Доказано е, че мощните CYP3A4 инхибитори водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специалната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, и т.н.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарства с атровастатин не може да се избегне, се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдава се повишен риск от миопатия при употребата на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че както амиодарон, така и верапамил инхибират активността на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

CYP3A4 и едновременното им приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Затова се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента, когато лекарството се използва едновременно с умерени CYP3A4 инхибитори. Подходящото клинично проследяване се препоръчва след започване или след корекция на дозата на инхибитора.

<u>CYP3A4 индуктори</u>
Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до различни по степен понижения на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради механизма на двойно взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1), се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин, тъй като забавеното приложение на аторвастатин след приложение на рифампин се свързва със значително понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче не е известен, и ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да се проследяват внимателно за ефикасност.

<u>Инхибитори на транспортните белтъци</u>
Инхибиторите на транспортните белтъци (напр. циклоспорин) могат да повишат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът на инхибирането на траспортерите на чернодробното захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако не може да се избегне едновременното приложение, се препоръчва клинично проследяване за ефикасност (вж. Таблица 1).

<u>Гемфиброзил / производни на фибриновата киселина</u>
Употребата само на фибрати понякога е свързана с реакции от страна мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези реакции може да бъде повишен при едновременното приложение на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако не може да се избегне едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват по подходящия начин (вж. точка 4.4).

<u>Езетимиб</u>
Самостоятелната употреба на езетимиб се свързва с реакции от страна на мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези реакции следователно може да бъде повишен при едновременна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване на тези пациенти.

<u>Колестипол</u>
Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите метаболити са по-ниски (с приблизително 25%), когато колестипол се прилага заедно с аторвастатин. Ефектите върху липидите обаче са по-изразени, когато аторвастатин и колестипол се прилагат заедно, отколкото когато който и да е от двата лекарствени продукта се дава самостоятелно.

<u>Фузидова киселина</u>
Не са провеждани проучвания за взаимодействие на аторвастатин и фузидова киселина. Тъй както и при други статини, след пускането на пазара се съобщават нежелани реакции от страна на мускулите, включително рабдомиолиза, когато аторвастатин и фузидова киселина се дават заедно. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен. Пациентите трябва да се проследяват стриктно и може да е подходящо временно спиране на лечението с аторвастатин.

<u>Колхицин</u>
Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействия между аторвастатин и колхицин, случаи на миопатия са били докладвани с аторвастатин прилаган едновременно с колхицин, и поради това трябва да се подхожда с внимание, когато се назначаваедновременно приложение на аторвастатин с колхицин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- *Ефект на аторвастатин върху прилаганите заедно с него лекарствени продукти*

Дигоксин
Когато се прилагат заедно многократни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин, равновесните концентрации на дигоксин леко се повишават. Пациентите, получаващи дигоксин, трябва да се проследяват по подходящ начин.

Перорални контрацептиви
Едновременното приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишение на плазмените концентрации на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин
При едно клинично проучване на пациенти с хроничен прием на варфарин едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко понижение от около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от дозирането, като се връща до нормата в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че се съобщават само много редки случаи на клинично значими антиокоагуланти взаимодействия, протромбиновото време трябва да се определя преди започване на лечението с аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, и достатъчно често в ранните етапи на терапията, за да е сигурно, че не настъпват значими отклонения в протромбиновото време. След като се постигне стабилно протромбиново време, то може да се проследява на интервали, които обикновено се препоръчват за пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако Триномиа се спре, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не е свързана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1: Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Съпътстващо лекарство и схема на дозиране	**Аторвастатин**		
	Дозировка (mg)	**Промяна в AUC[&]**	**Клинична препоръка[#]**
Типранавир 500 mg BID/ Ритонавир 200 mg BID, 8 дни (дни 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	↑ 9,4 пъти	Триномиа е противопоказан в тези случаи.
Телапревир 750mg q8h, 10 дни	20 mg, SD	↑ 7.9 пъти	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg OD за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинавир 400 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	20 mg OD за 4 дни	↑ 5,9 пъти	Без специални препоръки. При дози на аторвастатин над 20 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дни	80 mg OD за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинавир 400 mg BID/ Ритонавир (300 mg BID от дни 5-7, повишение до 400 mg BID на ден 8), дни 5-18, 30 мин след приема на аторвастатин	40 mg OD за 4 дни	↑ 3,9 пъти	Без специални препоръки.
Дарунавир 300 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 9 дни	10 mg OD за 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол200 mg OD, 4 дни	40 mg SD	↑ 3,3 пъти	
Фозампренавир 700 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	10 mg OD за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозапренавир 1400 mg BID, 14 дни	10 mg OD за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дни	10 mg OD за 28 дни	↑ 1,7 пъти^	Без специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Едновременният прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дни	40 mg, SD	↑ 51%	След започване или след

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съпътстващо лекарство и схема на дозиране	Аторвастатин		
	Дозировка (mg)	Промяна в AUC[&]	Клинична препоръка[#]
			корекция на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	10 mg, SD	↑ 33%^	Препоръчва се подходящо клинично проследяване на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, SD	↑ 18%	Без специални препоръки.
Циметидин 300 mg QID, 2 седмици	10 mg OD за 4 седмици	↓ по-малко от 1%	Без специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml QID, 2 седмици	10 mg OD за 4 седмици	↓ 35%^	Без специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg OD, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Без специални препоръки.
Рифампин 600 mg OD, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg SD	↑ 30%	Ако не може да се избегне съпътстващото приложение, то се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин с клинично проследяване.
Рифампин 600 mg OD, 5 дни (разделени дози)	40 mg SD	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	40 mg SD	↑ 35%	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дни	40 mg SD	↑ 3%	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Боцепревир 800 mg TID, 7 дни	40 mg SD	↑ 2.3 пъти	Препоръчва се ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg при едновременно приложение с боцепревир.

& Данните са дадени като x-пъти промяна, представляваща просто съотношение между съпътстващото приложение и приложението само на аторвастатин (т.е, 1-пъти = без промяна). Данните, дадени като % промяна, представляват %-ната разлика по отношение приложението само на аторвастатин (т.е. 0% = без промяна).

Вижте точки 4.3, 4.4 и 4.5 за клиничното значение.

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша от 240 ml сок от грейпфрут също води до понижение на AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големите количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните вещества (аторвастатин и метаболити).

^ Обща еквивалентна на аторвастатин активност
Повишението е означено като „↑", понижението като „↓"
OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно; TID =ри пъти дневно;
QID = четири пъти дневно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на съпътстващите лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	**Съпътстващ лекарствен продукт**		
	Лекарствен продукт /Доза (mg)	**Промяна в AUC&**	**Клинична препоръка**
80 mg OD за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дни	↑ 15%	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да се проследяват по подходящ начин.
40 mg OD за 22 дни	Перорален контрацептив OD, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 μg	 ↑ 28% ↑ 19%	Без специални препоръки.
80 mg OD за 15 дни	* Феназон, 600 mg SD	↑ 3,0%	Без специални препоръки
10 mg, SD	Типранавир 500 mg BID/ритонавир 200 mg BID, 7 дни	Без промяна	Без специални препоръки
10 mg, OD за 4 дни	Фозампренавир 1400mg BID, 14 дни	↓ 27%	Без специални препоръки
10 mg, OD за 4 дни	Фозампренавир 700mg BID/ритонавир 100мг БИД, 14 dni	Без промяна	Без специални препоръки

& Данните, дадени като % промяна, представляват %-ната разлика по отношение приложението само на аторвастатин (т.е. 0% = без промяна)

* Съпътстващото приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показва слаб или незабележим ефект върху клиърънса на феназон.

Повишението е означено като „↑", понижението като „↓"

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза

<u>Рамиприл: фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия</u>

Противопоказани комбинации

Екстракорпорални видове лечение, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като диализа или хемофилтрация с мембрани с висок поток (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат поради повишен риск от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). Ако е необходимо такова лечение, трябва да се има предвид използването на различен вид диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Предпазни мерки при употреба

- Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмения калий (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус): Може да настъпи хиперкалемия, затова е необходимо проследяване на серумния калий.
- Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прием на големи количества алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): Трябва да се очаква потенциране на риска от хипотония.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да отслабят антихипертензивния ефект на рамиприл: Препоръчва се проследяване на кръвното налягане.
- Алопуринол, имуносупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят кръвната картина: Повишена вероятност за хематологични реакции (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

- Литиеви соли: Екскрецията на лития може да бъде понижена от АКЕ инхибитори и затова токсичността на лития може да се засили. Трябва да се проследява нивото на лития.
- Антидиабетни средства, включително инсулин: Могат да настъпят хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на кръвната глюкоза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Триномиа е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Използването на АКЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж точка 4.4). Използването на АКЕ инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция на АКЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са категорични, но леко повишение на риска не може да се изключи. Освен ако продължаването на терапията с АКЕ инхибитор не се счита за съществена, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АКЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АКЕ инхибитор / Ангиотензин II рецепторен антагонист (AIIRA) през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, ретардация на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия). (Вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност"). Ако експозицията на АКЕ инхибитор е започнала от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и на черепа. Новородените, чиито майки са приемали АКЕ инхибитори, трябва да се проследяват стриктно за хипотония, олигурия и хиперкалемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

По време на първия и втория триместър на бременността ацетилсалицилова киселина трябва да се приема само в случаи, когато е строго необходима.

Инхибирането на синтеза на простагландин може да има негативни ефекти върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания показват повишен риск за фетална смърт, както и сърдечни дефекти и гастросхиза след приложение на инхибитори на синтеза на простагландин през ранната бременност. Приема се, че рискът нараства с дозата и продължителността на лечението.

Предишният опит с дневни дози от 50–150 mg ацетилсалицилова киселина, прилагани на бременни жени през втория и третия триместър, не показва потискане на раждането, повишена склонност към кървене или преждевременно затваряне на *ductus arteriosus*.

Липсват достатъчно данни, които могат да подкрепят или отхвърлят връзката на ацетилсалициловата киселина с повишен риск от аборт. Освен това няма данни, които да показват връзката на ацетилсалициловата киселина с малформации, въпреки че не може да се изключи повишен риск за гастросхиза.

При един мета-анализ, включващ 6 кохортни проучвания, 1 контролирано рандомизирано проучване и 15 проучвания случай-контрола (Kozer et al, 2002), относно връзката между малформациите и лечението с ацетилсалицилова киселина през първия триместър на бременността, не се прояви значимо повишение на риска от малформации (вероятностно съотношение (OR): 1,33 ДИ 95%: 0,94 – 1,89). Най-важното кохортно проучване включва приблизително 3000 бременни жени, които са приемали ацетилсалицилова киселина през първия триместър на бременността.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност по отношение на активните вещества, ацетилсалицилова киселина, аторвастатин и рамиприл (вж. точка 5.3).

В случаи на жени, които планират да забременеят, или на бременни жени в първия или втория триместър, приели ацетилсалицилова киселина, продължителността на лечението трябва да е колкото е възможно по-малка.
По време на третия триместър на бременността поради употребата на инхибитори на синтеза на простагландин, фетусът може да бъде изложен на:

- Сърдечно-белодробна токсичност (преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и пулмонална хипертония)
- Бъбречна недостатъчност, която може да доведе до бъбречно увреждане и олигохидрамнион.

Майката и плодът в края на бременността могат да бъдат изложени на:
- Възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при по-ниски дози.
- Инхибиране на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на продължителността на раждането.

Не е установена безопасността на аторвастатин при бременни жени. Не са провеждани никакви контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за конгенитални аномалии след вътрематочна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено спирането на липид-понижаващите лекарствени продукти по време на бременността трябва да има слаб ефект върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тези причини Триномиа не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Триномиа трябва да се спре за периода на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точки 4.3 и 4.4.)

<u>Кърмене</u>

Малки количества ацетилсалицилова киселина и нейните метаболити преминават в кърмата. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. Освен това има недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2).

Поради риска от сериозни нежелани реакции, жените, приемащи Триномиа не трябва да кърмят своите кърмачета (вж. точка 4.3).

<u>Фертилитет</u>

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както ацетилсалициловата киселина, така и аторвастатин, не повлияват или повлияват пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Поради съставката рамиприл някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижено кръвно налягане като замаяност) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

реагира и следователно представляват риск в ситуации, където тези способности са от особена важност (напр. шофиране на превозно средство или работа с машини).

Това може да се случи особено когато се преминава от лечение с други препарати и когато се повишава дозата. Следователно, когато се приема Триномиа, не се препоръчва да се шофира или да се работи с машини в продължение на няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Триномиа трябва да се използва само като заместителна терапия при пациенти адекватно контролирани с монокомпоненти прилагани едновременно в еквивалентни терапевтични дози.
Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с аспирин са стомашно-чревни оплаквания. Язва и кървене са не чести (по-малко от 1 случай на 100). Перфорация на стомашно-чревен тракт е много рядко (по-малко от 1 случай на 10 000). Незабавно информирайте Вашия лекар, когато забележите, черни изпражнения или кръв в повърнат материал (признаци на тежко стомашно кървене).
Известни нежелани реакции при терапия с рамиприл включват упорита суха кашлица и реакции, дължащи се хипотония. Нечести (по-малко от 1 случай на 100) нежелани реакции, свързани с терапия с рамиприл включват ангиоедем, бъбречни и чернодробни увреждания. Неутропения, агранулоцитоза се наблюдават рядко (по-малко от 1 случай на 1000).
Миалгия (болки в мускулите, мускулни спазми, подуване на ставите) е обща нежелана реакция при лечение със статини. Миопатия и рабдомиолиза са редки (по-малко от 1 случай на 1000). Мониторинг на креатининкиназата (КК) трябва да се провежда като част от оценката на пациентите със значително повишени нива на КК в началото (> 5 пъти над ГГН).

Според базата данни от плацебо-контролираните клинични проучвания с аторвастатин с 16 066 пациенти (8755 на аторвастатин спр. 7311 на плацебо), лекувани за среден период от 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин спират лечението поради нежелани реакции в сравнение с 4,0% от пациентите на плацебо.

Както и при други HMG-CoA редуктазни инхбитори, при пациенти, получаващи аторвастатин, се съобщават повишени серумни трансаминази. Тези промени обикновено са леки, преходни и не налагат спиране на лечението. Клинично значими (> 3 пъти над горната граница на нормата) повишения на серумните трансаминази настъпват при 0,8% от пациентите на лечение с аторвастатин. Тези повишения са дозозависими и са обратими при всички пациенти.

Повишени серумни нива на креатинкиназата (КК) повече от 3 пъти над горната граница на нормата настъпват при 2,5% от пациентите на аторвастатин, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори при клинични проучвания. Нива над 10 пъти над горната граница на нормата настъпват при 0,4% от лекуваните с аторвастатин пациенти (вж. точка 4.4).

При някои статини се съобщават следните нежелани реакции:

- Нарушения на половата функция.
- Депресия.
- Единични случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/l, ИТМ > 30kg/m^2, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Таблично резюме на нежеланите лекарствени реакции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 3: Нежелани реакции
много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100, < 1/10); нечести (≥ 1/1000, < 1/100); редки (≥ 1/10 000, < 1/1000); много редки (< 1/10 000) , с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Рамиприл	Аторвастатин	АСК
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия.	Нечести		
	Понижен брой левкоцити(включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой еритроцити, понижен хемоглобин, понижен тромбоцитен брой (тромбоцитопения).	Редки		
	Тежки хеморагии, които в някои случаи могат да са животозастрашаващи, например съобщават се мозъчни кръвоизливи, особено при пациенти с неконтролирана хипертония и/или съпътстващо лечение с антикоагуланти.			Редки
	Наблюдавани са случаи на кървене като кървене от носа, кървене от венците, кожно кървене или кървене от уро-генитален тракт с възможно удължаване на времето на съсирване (вж. точка 4.4). Този ефект може да продължи за 4 до 8 дни след приема.			Редки
	Тромбоцитопения.		Редки	
	Костномозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия.	С неизвестна честота		
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревни оплаквания като киселини в стомаха, гадене, повръщане, стомашни болки и диария.			Много чести
	Малки кръвозагуби от стомашно-чревния тракт (микрокървене).			Много чести
	Диспепсия, гадене, диария.	Чести	Чести	
	Повръщане.	Чести	Нечести	
	Нарушения на храносмилането, дискомфорт в коремната област.	Чести		
	Стомашно-чревно възпаление.	Чести		Нечести
	Запек.	Нечести	Чести	
	Флатуленция.		Чести	
	Стомашно-чревни язви.			Нечести
	Стомашно-чревно кървене.			Нечести
	Желязодефицитна анемия поради окултни кръвозагуби от стомашно-чревния тракт след дългосрочна употреба.			Нечести
	Болки в горната и долната част на корема, оригване, панкреатит.		Нечести	
	Панкреатит (случаи на фатален изход са съобщавани изключително рядко при употреба на АКЕ-инхибитори), повишение на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, болки в горната част на корема, включително	Нечести		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	гастрит, сухота в устата.			
	Глосит	Редки		
	Перфорация на стомашно-чревна язва. Незабавно уведомете Вашия лекар, когато забележите черни изпражнения или кръв в повърнати от Вас материи (признаци на тежко стомашно кървене).			Много редки
	Афтозен стоматит.	С неизвестна честота		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Пароксизмален бронхоспазъм, сериозен задух, ринит, назална конгестия.			Чести
	Фаринголарингеална болка, епистаксис.		Чести	
	Непродуктивна, дразнеща кашлица, бронхит, синузит, задух.	Чести		
	Бронхоспазъм, включително обострена астма, назална конгестия.	Нечести		
Инфекции и инфестации	Назофарингит.		Чести	
Нарушения на нервната система	Главоболие.	Чести	Чести	
	Замаяност.	Чести	Нечести	
	Световъртеж, агеузия.	Нечести		
	Парестезия, дизгеузия.	Нечести	Нечести	
	Хипоестезия, амнезия.		Нечести	
	Периферна невропатия.		Редки	
	Тремор, нарушение на равновесието.	Редки		
	Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и преходни исхемични пристъпи, психомоторни нарушения, чувство за парене, паросмия.	С неизвестна честота		
	Главоболие, замаяност, нарушен слух или шум в ушите (тинитус) и психична объркаост			Не е приложимо (може да са симптоми на предозиране (Вж. точка 4.9).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив по-специално макуло-папуларен.	Чести		
	Кожни реакции.			Нечести
	Уртикария, кожен обрив, сърбеж, алопеция.		Нечести	
	Ангиоедем; изключително рядко обструкция на дихателните пътища в следствие на ангиоедем може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза.	Нечести		
	Ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.		Редки	
	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза.	Редки		
	Реакция на фоточувствителност.	Много редки		
	Еритема мултиформе.	С неизвестна честота		Много редки
	Синдром на Stevens-Johnson, токсична	С неизвестна		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	епидермална некролиза.	честота		
	Пемфигус, влошен псориазис, псориазоформен дерматит, пемфигоид или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция.	С неизвестна честота		
Нарушения на имунната система	Алергични реакции.		Чести	
	Реакции на свръхчувствителност на кожата, дихателните пътища, стомашно-чревния тракт и сърдечно-съдовата система, особено при пациенти с астма (с тези възможни симптоми: понижение на кръвното налягане, задух, ринит, назална конгестия, анафилактичен шок, едем на Квинке).			Редки
	Анафилаксия.		Много редки	
	Анафилактична или анафилактоидни реакции, повишен титър на антинуклеарни антитела.	С неизвестна честота		
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит.		Нечести	
	Повишени чернодробни ензими и/или конюгиран билирубин.	Нечести		
	Холестаза.		Редки	
	Холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане.	Редки		
	Чернодробна недостатъчност.		Много редки	
	Повишени стойности на кръвните чернодробни тестове.			Много редки
	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (фаталният изход е много рядък).	С неизвестна честота		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, засилено отделяне на урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта.	Нечести		
	Бъбречно увреждане.			Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия.		Чести	
	Повишен калий в кръвта.	Чести		
	Хипогликемия.		Нечести	Много редки
	Наддаване на тегло.		Нечести	
	Анорексия.	Нечести	Нечести	
	Понижен апетит.	Нечести		
	В ниски дози ацетилсалициловата киселина понижава екскрецията на пикочна киселина. При пациенти с подагра това може да причини пристъпи на подагра.			Много редки
	Понижен натрий в кръвта.	С неизвестна честота		
Психични нарушения	Кошмарни сънища, безсъние.		Нечести	
	Депресивно настроение, тревожност,	Нечести		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	нервност, неспокойство, нарушения на съня, включително сънливост.			
	Състояние на объркаост.	Редки		
	Нарушения на вниманието.	С неизвестна честота		
Нарушения на очите	Замъглено виждане.	Нечести	Нечести	
	Зрително нарушение.	Нечести	Редки	
	Конюнктивит.	Редки		
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус.	Редки	Нечести	
	Нарушения на слуха.	Редки		
	Загуба на слух.		Много редки	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, мускулни спазми.	Чести	Чести	
	Болки по крайниците, подуване на ставите, болки в гърба.		Чести	
	Артралгия.	Нечести	Чести	
	Болки във врата, мускулна умора.		Нечести	
	Миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендонопатия, понякога усложнена с руптура.		Редки	
	Имуномедиирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4).		С неизвестна честота	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Транзиторна еректилна импотентност, понижено либидо.	Нечести		
	Гинекомастия.	С неизвестна честота	Много редки	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка, умора.	Чести	Нечести	
	Пирексия.	Нечести	Нечести	
	Неразположение, периферен оток,.		Нечести	
	Астения.	Редки	Нечести	
Изследвания	Патологично променени чернодробни функционални тестове, повишена креатинкиназа в кръвта.		Чести	
	Позитивна урина за левкоцити.		Нечести	
Сърдечни нарушения	Миокардна исхемия, включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферни отоци.	Нечести		
Съдови нарушения	Хипотония, ортостатично понижение на кръвното налягане, синкоп.	Чести		
	Зачервяване.	Нечести		
	Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит.	Редки		
	Феномен на Raynaud.	С неизвестна честота		

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София

Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Ацетилсалицилова киселина

При хронично предозиране на ацетилсалициловата киселина преобладават симптомите от страна на централната нервна система като унесеност, замаяност, обърканост или гадене (салицилизъм). Острата ацетилсалицилова интоксикация от друга страна е тежко нарушаване на киселинно-алкалното равновесие. Дори в границите на терапевтичните дози засиленото дишане води до респираторна алкалоза, която се компенсира чрез повишена бъбречна екскреция на хидрогенкарбонат, за да се поддържа нормално pH на кръвта. При токсични дози компенсацията повече не е достатъчна и pH на кръвта се понижава, както и концентрацията на хидрогенкарбоната. На моменти pCO_2 в плазмата може да е нормално. Състоянието изглежда като метаболитна ацидоза, въпреки че е комбинация от респираторна и метаболитна ацидоза. Причините за това са: ограничаване на дишането от токсични дози, натрупване на киселина, отчасти поради намалено елиминиране от бъбреците (сярна и фосфорна киселина, както и салицилова киселина, млечна киселина, ацетоцетна киселина и други) поради тежко нарушение на въглехидратния метаболизъм. Освен това се наблюдават електролитен дисбаланс и големи загуби на калий.

Симптоми на остра интоксикация
Освен нарушения на киселинно-алкалното равновесие, електролитни нарушения (напр. загуба на калий), хипогликемия, кожни обриви и стомашно-чревно кървене се наблюдават също симптоми като хипервентилация, тинитус, гадене, повръщане, нарушение на зрението и слуха, главоболие, замаяност и дезориентация. Тежката интоксикация (над 400 µg/ml) може да доведе до делириуми, тремор, респираторен дистрес, потене, дехидратация, хипертермия и кома. При летални интоксикации смъртта обикновено се причинява от отпадане на дихателната функция.

Терапия на интоксикация
Обхватът на терапевтични възможности при отравяне с ацетилсалицилова киселина се определя от тежестта, стадия и клиничните симптоми на интоксикацията. Те съответстват на стандартните процедури за намаляване на абсорбцията на веществото, балансиране на хидратацията и електролитите, както и за контролиране на нарушената температурна регулация и дихателната функция. Терапията се доминира от лечения, които ускоряват елиминирането и нормализират киселинно-алкалното и електролитното равновесие. В допълнение на вливанията на натриев бикарбонат и калиев хлорид се прилагат също и диуретици. Стойността на pH на урината трябва да е основна, за да се увеличи степента на йонизация на салициловата киселина в резултат на понижената тубулна реабсорбция. Силно се препоръчва контрол на биохимичните показатели на кръвта (стойност на pH, pCO_2, бикарбонат, калий, и т.н.). Тежките случаи могат да налагат хемодиализа.

В случай на подозирано предозиране пациентът трябва да остане под наблюдение за 24 часа, поради това, че появата на симптоми и на откриваеми плазмени нива на салицилати може да отнеме няколко часа.

Аторвастатин

Липсва специфично лечение за предозирането на аторвастатин. В случай на предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат симптоматични мерки според нуждите. Трябва да се определят чернодробните функционални тестове и да се проследяват серумните нива на КК. Поради значителното свързване на аторвастатин с плазмените белтъци не се очаква хемодиализата да доведе до значително увеличение на клирънса на аторвастатин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Рамиприл

Симптомите, свързани с предозиране на АКЕ инхибитори, могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да се проследява стриктно и лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват първична детоксикация (стомашна промивка, приложение на адсорбенти) и мерки за възстановяване на стабилна хемодинамика, включително приложение на алфа1-адренергични агонисти или приложение на ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява в ниска степен от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори, други комбинации.
АТС код: C10BX06

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Триномиа във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция при исхемична болест на сърцето (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина необратимо инхибира тромбоцитната агрегация. Този ефект върху тромбоцитите е поради ацетилиране на циклооксигеназата. Това необратимо инхибира синтеза на тромбоксан A_2 (който промотира тромбоцитната агрегация и е вазоконстрикторен простагландин) в тромбоцитите. Този ефект е постоянен и обикновено продължава за целия 8 дневен живот на тромбоцита.

Парадоксално ацетилсалициловата киселина също инхибира синтеза на простациклин (простагландин, инхибиращ тромбоцитната агрегация, но с вазодилататорни ефекти) в ендотелните клетки на кръвоносните съдове. Този ефект е временен. Веднага щом ацетилсалициловата киселина се елиминира от кръвта, ядроносните ендотелни клетки отново синтезират простациклин. В резултат на това еднократна, ниска, ежедневна доза ацетилсалицилова киселина (< 100 mg/ден) води до инхибиране на тромбоксан A_2 в тромбоцитите без значително да повлиява синтеза на простациклин.

Ацетилсалициловата киселина се отнася също към групата на киселинообразуващите нестероидни противовъзпалителни средства с аналгетични, антипиретични и противовъзпалителни свойства. Механизмът на действието им се състои в необратимо инхибиране на циклооксигеназните ензими, които участват в простагландиновия синтез. В по-високи дози ацетилсалициловата киселина се използва за лечение на лека до умерено силна болка, повишена телесна температура и за лечение на остри и хронични възпалителни заболявания като ревматоиден артрит.

Експерименталните данни показват, че ибупрофен може да инхибира тромбоцитната агрегация от ацетилсалициловата киселина в по-ниски дози, когато се прилагат заедно. При едно проучване, сравняващо ефекта на приложението на еднократна доза ибупрофен 400 mg 8 часа преди или 30 минути преди приложението на 81 mg ацетилсалицилова киселина (в таблетка с незабавно освобождаване), се наблюдава отслабване на ефекта на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Тези данни обаче са ограничени, тъй като не е ясна екстраполацията на тези данни към клиничната практика. Затова няма приложимо заключение относно редовната употреба на ибупрофен и също така няма клинично значим ефект, който може да се счита за свързан със случайната употреба на ибупрофен.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, която е ограничаващия скоростта ензим, отговарящ за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, който от своя страна е прекурсор на стеролите, включително холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за доставка до периферните тъкани. Липопротеинът с ниска плътност (LDL) се образува от VLDL и се катаболизира основно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава плазмения холестерол и серумните липопротеинови концентрации чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващ биосинтез на холестерол в черния дроб и повишава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност за повишено захващане и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин понижава образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до значително и продължително повишение на активността на LDL рецептора заедно с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен при понижаване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които представляват група, която обикновено не отговаря на липид-понижаващите лекарствени продукти.

Доказано е, че аторвастатин понижава концентрациите на общия-С (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%), и триглицериди (14% - 33%), като води до променливи повишения на HDL-C и аполипопротеин А1 в условията на проучване за дозовия отговор. Тези резултати съответстват на резултатите при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с инсулин-независим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на общия-С, LDL-C и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови събития и сърдечно-съдова смъртност.

Рамиприл

Механизъм на действие
Рамиприлат, активният метаболит на пролекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторното вещество ангиотензин II, както и разцепването на активния вазодилататор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разцепването на брадикинин води до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II също стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат причинява понижение на алдостероновата секреция. Средният отговор на монотерапията с АКЕ инхибитор е по-слаб при чернокожи пациенти (от афро-карибския район) с хипертония (те обикновено са хипертензивна група с ниска ренинова активност) отколкото при не-чернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства:
Приложението на рамиприл предизвиква значително понижение на периферното артериално съпротивление. По правило няма големи промени в бъбречния плазмен поток и скоростта на гломерулна филтрация. Приложението на рамиприл на пациенти с хипертония води до понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно нарастване на сърдечната честота.
При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза става явно 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза обикновено се достига

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократната доза обикновено продължава 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на продължителното лечение с рамиприл обикновено е явен след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е продължителен след дългосрочна терапия, продължаваща 2 години.

Внезапното спиране на рамиприл не води до бързо и ексцесивно рикошетно повишение на кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност:
Доказано е, че рамиприл е ефективен при пациенти с функционални класове II-IV по New-York Heart Association, като допълнение към конвенционалната терапия с диуретици и евентуално сърдечни глюкозиди. Лекарството има благоприятни ефекти върху сърдечната хемодинамика (намалено налягане на левокамерно и деснокамерно пълнене, понижена обща резистентност на периферните съдове, повишен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс). Той отслабва също невроендокринната активация.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова превенция/Нефропротекция:
Проведено е едно превантивно, плацебо-контролирано проучване (проучването HOPE), при което рамиприл е добавен към стандартната терапия при повече от 9 200 пациенти. В проучването са включени пациенти с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване след атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за исхемична болест на сърцето, инсулт или периферна съдова болест) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишено ниво на общия холестерол, ниско ниво на холестерола в липопортеините с висока плътност или тютюнопушене).

Проучването показва, че рамиприл статистически значимо понижава честотата на миокардния инфаркт, смъртта от сърдечно-съдови причини и инсулт, самостоятелно или в комбинация (първични комбинирани събития).

Таблица4: Проучване HOPE: Основни резултати

	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95%-ен доверителен ннтервал)	p-стойност
Всички пациенти	**n=4 645**	**N=4 652**		
Първични комбинирани събития	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70-0,86)**	**<0,001**
Миокарден инфаркт	*9,9*	*12,3*	*0,80 (0,70-0,90)*	*<0,001*
Смърт от сърдечно-съдово събитие	*6,1*	*8,1*	*0,74 (0,64-0,87)*	*<0,001*
Инсулт	*3,4*	*4,9*	*0,68 (0,56-0,84)*	*<0,001*
Вторични крайни цели				
Смърт от каквато и да е причина	*10,4*	*12,2*	*0,84 (0,75-0,95)*	*0,005*
Необходимост от реваскуларизация	*16,0*	*18,3*	*0,85 (0,77-0,94)*	*0,002*
Хоспитализация за нестабилна ангина	*12,1*	*12,3*	*0,98 (0,87-1,10)*	
Хоспитализация на сърдечна недостатъчност	*3,2*	*3,5*	*0,88 (0,70-1,10)*	
Усложнения, свързани с диабет	*6,4*	*7,6*	*0,84 (0,72-0,98)*	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Проучването MICRO-HOPE, което е предварително дефинирано подпроучване от HOPE, изследва ефекта на добавянето на рамиприл 10 mg към текущото лечение спрямо плацебо при 3577 пациенти, които са поне на ≥ 55 годишна възраст (без горна граница на възрастта), като повечето са с тип 2 диабет (и с поне един друг сърдечно-съдов рисков фактор), било то нормотензивни или хипертензивни.

Първичният анализ показва, че 117 (6,5%) пациенти на рамиприл и 149 (8,4%) на плацебо развиват явна нефропатия, която съответства на понижение на относителния риск (RRR 24%; 95% ДИ [3-40], p = 0,027.

Проучването REIN, което е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване, целящо оценка на ефекта на лечението с рамиприл върху скоростта на отпадане на скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) при 352 нормотензивни или хипертензивни пациенти (на възраст 18-70 години), страдащи от лека (т.е. средна уринна екскреция на белтък > 1 и < 3 g/24 часа) или тежка протеинурия (≥ 3 g/24 часа) поради хронична недиабетна нефропатия. И двете подгрупи са стратифицирани проспективно.

Основният анализ на пациентите с най-тежката протеинурия (стратификацията е преждевременно нарушена поради ползата в групата на рамиприл) показва, че средната скорост на понижаване на СГФ на месец е по-ниска при рамиприл отколкото при плацебо; -0,54 (0,66) спр. -0,88 (1,03) ml/мин/месец, p = 0,038. Така разликата между групите е 0,34 [0,03-0,65] на месец и около 4 ml/мин/година; 23,1% от пациентите в групата на рамиприл достигат комбинираната вторична крайна цел на удвояване на изходната концентрация на серумния креатинин и/или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) (необходимост от диализа или бъбречна трансплантация) спр. 45,5% в плацебо групата (p = 0,02).

Вторична превенция след остър миокарден инфаркт:
Проучването AIRE включва повече от 2000 пациенти с транзиторни/персистиращи клинични признаци на сърдечна недостатъчност след доказан миокарден инфаркт. Лечението с рамиприл започва 3 до 10 дни след остър миокарден инфаркт. Проучването показва, че след средно време на проследяване от 15 месеца смъртността при лекуваните с рамиприл пациенти е 16,9%, а при получавалите плацебо пациенти е 22,6%. Това означава абсолютно намаление на смъртността от 5,7% и понижение на относителния риск от 27% (95% ДИ [11-40%]).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (PAAC):
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина се метаболизира до нейния главен активен метаболит салицилова киселина преди, по време на и след абсорбцията. Метаболитите се елиминират главно през бъбреците. Освен салициловата киселина основните метаболити на ацетилсалициловата киселина са глициновият конюгат на салициловата киселина (салицил пикочна киселина), глюкуронидовия етер и естер на салициловата киселина (салицил фенол и салицилацилглюкуронид), както и гентисовата киселина, образувана от окислението на салициловата киселина, и нейния глицинов конюгат.

Абсорбцията на ацетилсалициловата киселина след перорално приложение е бърза и пълна в зависимост от галеновия продукт. Хидролизата на ацетиловия остатък от ацетилсалициловата киселина на практика става в известна степен по време на преминаването през стомашно-чревната лигавица. Максималните плазмени нива се достигат след съответно 10 – 20 минути (ацетилсалицилова киселина) или след 0,3 – 2 часа (общи салицилати).

Кинетиката на елиминиране на салициловата киселина зависи в голяма степен от дозировката, тъй като капацитетът да се метаболизира салициловата киселина е ограничен (полуживотът на елиминиране се движи между 2 и 30 часа).

Полуживотът на елиминиране на ацетилсалициловата киселина е само няколко минути, а полуживотът на елиминиране на салициловата киселина е 2 часа след приложение на доза от 0,5 g ацетилсалицилова киселина, 4 часа след приложение на 1 g, и се повишава до 20 часа след еднократна доза от 5 g.

Свързването с плазмените белтъци при хора е зависимо от концентрацията, като се съобщава, че стойностите варират от 49% до повече от 70% (ацетилсалицилова киселина) и 66% до 98% (салицилова киселина, съответно). Салициловата киселина е измерима в ликвора и синовиалната течност след приложение на ацетилсалицилова киселина. Салициловата киселина преминава през плацентата и се прехвърля в кърмата.

Аторвастатин

Абсорбция:
Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат в рамките на 1 до 2 часа. Степента на абсорбцията нараства пропорционално с дозата аторвастатин. След перорално приложение аторвастатин филмирани таблетки са с бионаличност 95% до 99% в сравнение с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или чернодробния метаболизъм при първо преминаване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Разпределение:
Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин е ≥ 98% свързан с плазмените белтъци.

Биотрансформация:
Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни продукти на бета-окисление. Освен другите пътища тези продукти се метаболизират допълнително чрез глюкуронидиране. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това от аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиторната активност в циркулацията за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране:
Аторвастатин се елиминира основно в жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Оказва се, обаче, че аторвастатин не претърпява значима ентерохепатална рециркулация. Средният полуживот на елиминиране от плазмата на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктаза е приблизително 20 до 30 часа поради приноса на активни метаболити.

Специални групи:
Пациенти в напреднала възраст: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави хора в напреднала възраст, отколкото при по-млади възрастни, докато липидните ефекти са сравними с тези, наблюдавани при младите групи пациенти.

Педиатрични пациенти: При едно открито, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти със стадий по Tanner 1 (N=15) и стадий по Tanner ≥ 2 (N=24) (на възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходен LDL-C ≥ 4 mmol/l са лекувани съответно с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е единственият значим ковариат в групата за популационно ФК моделиране на аторвастатин. Привидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти се оказва сходен с този при възрастни, когато се коригира по алометрична скала за телесното тегло. Съответни понижения на LDL-C и триглицеридите се наблюдават за диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жени се различават от тези при мъже (жени: приблизително 20% по-високи за C_{max} и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези разлики са без клинично значение, като не водят до никакви клинично значими разлики в липидните ефекти при мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност: Бъбречното заболяване не оказва никакво влияние върху плазмените концентрации или липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробна недостатъчност: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (приблизително 16 пъти за C_{max} и приблизително 11 пъти за AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Child-Pugh клас B).

SLOC1B1 полиморфизъм: Чернодробното захващане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, включва транспортния белтък OATP1B1. При пациентите със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), е свързан с 2,4 пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC) отколкото при индивидите без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично увреждане на чернодробното захващане на аторвастатин. Не са известни възможните последствия за ефикасността.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Рамиприл

Абсорбция:
След перорално приложение рамиприл бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт: пиковите плазмени концентрации на рамиприл се достигат в рамките на един час. Въз основа на наличието в урината степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 и 5 mg рамиприл е 45%.

Пиковите плазмени концентрации на рамиприлат, който е единственият активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Равновесните плазмени концентрации на рамиприлат след еднократно дневно приложение с обичайни дневни дози рамиприл се достигат около четвъртия ден от лечението.

Разпределение:
Свързването на рамиприл със серумните белтъци е около 73%, а това на рамиприлат – около 56%.

Биотрансформация:
Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазиновия естер, дикетопиперазиновата киселина и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране:
Екскрецията на метаболитите е основно през бъбреците.

Плазмените концентрации на рамиприлат се понижават полифазно. Поради мощното му, насищаемо свързване с АКЕ и бавната дисоциация от ензима рамиприлат показва удължена терминална фаза на елиминиране при много ниски плазмени концентрации.

След многократно приложение на еднократни дневни дози рамиприл ефективният полуживот на концентрациите на рамиприлат е 13-17 часа за дозите от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози от 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с насищаемия капацитет на ензима да свързва рамиприлат.

Еднократна перорална доза рамиприл води до неоткриваемо ниво на рамиприл и на неговия метаболит в кърмата. Не е известен обаче ефектът на многократните дози.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2): бъбречната екскреция на рамиприлат е понижена при пациенти с увредена бъбречна функция и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционален на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които се понижават по-бавно, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2): при пациентите с увредена чернодробна функция метаболизмът на рамиприл до рамиприлат е забавен поради намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са увеличени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче не се различават от тези, наблюдавани при пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични изследвания за безопасност с активните вещества в комбинацията.

Ацетилсалицилова киселина

Предклиничният профил на безопасност на ацетилсалициловата киселина е добре документиран. При проучванията върху животни не е доказано салицилатите да причиняват каквото и да е органно увреждане с изключение на увреждане на бъбреците във високи дози.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ацетилсалициловата киселина е широко проучвана *in vitro* и *in vivo* за възможни мутагенни ефекти. Взети заедно резултатите не показват никакво съмнение за мутагенни ефекти. Същото се отнася и за проучванията, изследващи възможността за някакви канцерогенни ефекти.

При проучванията върху животни тератогенни ефекти на салицилатите се съобщават при няколко биологични вида. Описани са нарушена имплантация, ембрио- и фетотоксични ефекти и нарушена способност за заучаване при пренатално експозираното поколение.

Аторвастатин

Аторвастатин е негативен за мутагенен и кластогенен потенциал според набор от 4 *in vitro* теста и 1 *in vivo* изследване. Аторвастатин не се оказва канцерогенен при плъхове, но високите дози при мишки (водещи до 6-11 пъти по-голяма AUC 0-24 часа от достиганата при хора с най-високата препоръчвана доза) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжките животни и хепатоцелуларни карциноми при женските животни.

Има данни от експерименталните проучвания върху животни, че HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да повлияят развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма никакъв ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майките дози се наблюдава фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитието на плъшето поколение е забавено, а пост-наталната преживяемост е понижена по време на експозицията на майките на високи дози аторвастатин. При плъховете има доказателства за плацентарен трансфер. При плъховете плазмените концентрации на аторвастатин са сходни с тези в кърмата. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в човешката кърма.

Рамиприл

Доказано е, че пероралното приложение на рамиприл не води до остра токсичност при гризачи и кучета. Проведени са проучвания, включващи хронично перорално приложение, при плъхове, кучета и маймуни. Откриват се промени в плазмените електролити и промени в кръвната картина при 3 биологична вида.

Като израз на фармакодинамичното действие на рамиприл се забелязва изразено уголемяване на юкстагломерулярния апарат при кучета и маймуни от дневни дози от 250 mg/kg/ден. Плъховете, кучетата и маймуните толерират дневни дози от съответно 2, 2,5 и 8 mg/kg/ден без увреждащи ефекти. Наблюдава се необратимо увреждане на бъбреците на млади плъхове, получили еднократна доза рамиприл.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват каквито и да е тератогенни свойства. Фертилитетът не е увреден нито при мъжки, нито при женски плъхове. Приложението на рамиприл на женски плъхове по време на феталния период и лактацията води до необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) у поколението в дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

Широкото изследване за мутагенност, използващо няколко тест системи, не показва, че рамиприл притежава мутагенни или генотоксични свойства. Дългосрочните проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове не дават доказателства за канцерогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина
Микрокристална целулоза
Талк
Натриев нишестен гликолат (тип А)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Монохидратна лактоза
Прежелатинизирано царевично нишесте
Калциев карбонат
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Кросповидон (тип А)
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Хипромелоза
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (Е171)
Талк
Лецитин (соев)
Ксантанова гума
Хипромелоза
Триетил цитрат
Повидон
Жълт железен оксид (Е172)
Черен железен оксид (Е172)

Състав на капсулната обвивка
Желатин
Титанов диоксид
Червен железен оксид (Е172)
Глазиран шеллак
Етанол (следи)
Черен железен оксид (Е172)
Пропилен гликол (следи)
Амониев хидроксид (следи)

Сърцевина
Микрокристална целулоза
Талк
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Монохидратна лактоза
Прежелатинизирано царевично нишесте
Калциев карбонат
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Кросповидон (тип А)
Колоидален безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Хипромелоза
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие
Поливинилов алкохол
Титанев диоксид (Е171)
Талк
Лецитин (соев)
Ксантанова гума
Хипромелоза
Триетил цитрат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Повидон
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

Състав на капсулната обвивка:
Желатин
Титанов диоксид
Черен железен оксид
Червен железен оксид
Глазиран шеллак
Етанол (следи)
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (следи)
Амониев хидроксид (следи)

Сърцевина
Микрокристална целулоза
Талк
Натриев нишестен гликолат (тип A)
Монохидратна лактоза
Прежелатинизирано царевично нишесте
Калциев карбонат
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Кросповидон (тип A)
Колоидален безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Хипромелоза
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Талк
Лецитин (соев)
Ксантанова гума
Хипромелоза
Триетил цитрат
Повидон
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

Състав на капсулната обвивка:
Желатин
Титанов диоксид
Черен железен оксид
Глазиран шеллак
Етанол (следи)
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол (следи)
Амониев хидроксид (следи)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC/Al): 7, 14, 28, 56 или 98 твърди капсули в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
ИСПАНИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2015

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *