

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA O LIJEKU

### 1. IME LIJEKA

Trinomia 20 mg/ 100 mg/ 2,5 mg, tvrde kapsule

Trinomia 20 mg/ 100 mg/ 5 mg, tvrde kapsule

Trinomia 20 mg/100 mg/ 10 mg, tvrde kapsule

atorvastatin, acetilsalicilna kiselina, ramipril

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trinomia 20 mg/100 mg/2,5 mg, tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku 21,69 mg atorvastatin kalcijum trihidrata), 100 mg acetilsalicilne kiseline i 2,5 mg ramiprila

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: Sadrži 73,61 mg laktoze monohidrata i 0,48 mg sojinog lecitina.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

Trinomia 20 mg/ 100 mg/5 mg, tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku 21,69 mg atorvastatin kalcijum trihidrata), 100 mg acetilsalicilne kiseline i 5 mg ramiprila.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: Sadrži 73,61 mg laktoze monohidrata i 0,48 mg sojinog lecitina.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

Trinomia 20 mg/ 100 mg/10 mg, tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku 21,69 mg atorvastatin kalcijum trihidrata), 100 mg acetilsalicilne kiseline i 10 mg ramiprila.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: Sadrži 73,61 mg laktoze monohidrata i 0,48 mg sojinog lecitina.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

Trinomia 20 mg/ 100 mg/2,5 mg, tvrde kapsule Tvrde, želatinske kapsule veličine 0 (približna dužina: 21,7 mm) sa neprovidnim svijetlo sivim tijelom i poklopcem kapsule, sa oznakom „AAR 100/20/2.5“ koje sadrže dvije film tablete acetilsalicilne kiseline od 50 mg bijele ili bjeličaste boje, sa oznakom „AS“, dvije zeleno-braon film tablete atorvastatina od 10 mg sa oznakom „AT“ i jednu svijetlo žutu film tabletu ramiprila od 2,5 mg sa oznakom „R2“.

Trinomia 20 mg/ 100 mg/5 mg, tvrde kapsule

Tvrde, želatinske kapsule veličine 0 (približna dužina: 21,7 mm) sa neprovidnim svijetlo roze tijelom i neprovidnim svijetlo sivim poklopcem kapsule, sa oznakom „AAR 100/20/5“ koje sadrže dvije film tablete acetilsalicilne kiseline od 50 mg bijele ili bjeličaste boje, sa oznakom „AS“, dvije zeleno-braon film tablete atorvastatina od 10 mg sa oznakom „AT“ i jednu svijetlo žutu film tabletu ramiprila od 5 mg sa oznakom „R5“.

Trinomia 20 mg/100 mg/ 10 mg, tvrde kapsule

Tvrde, želatinske kapsule veličine 0 (približna dužina: 21,7 mm) sa neprovidnim svijetlo roze tijelom i poklopcem kapsule, sa oznakom „AAR 100/20/10“ koje sadrže dvije film tablete acetilsalicilne kiseline od 50 mg bijele ili bjeličaste boje, sa oznakom „AS“, dvije zeleno-braon film tablete atorvastatina od 10 mg sa oznakom „AT“ i jednu svijetlo žutu film tabletu ramiprila od 10 mg sa oznakom „R1“.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Trinomia je indikovano za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je postignuta adekvatna kontrola istovremenom primjenom pojedinačnih komponenti ovog lijeka u identičnim terapijskim dozama.

Odobreno  
ALMBIH  
14.5.2024.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Odrasli*

Pacijenti kod kojih je postignuta kontrola bolesti primjenom istih terapijskih doza acetilsalicilne kiseline, atorvastatina i ramiprila mogu direktno da se prebace na terapiju Trinomia kapsulama.

Terapiju treba započeti pod nadzorom ljekara (vidjeti poglavlje 4.4).

U prevenciji kardiovaskularnih bolesti, ciljana doza održavanja ramiprila je 10 mg jednom dnevno.

#### *Pedijatrijska populacija*

Lijek Trinomia je kontraindikovano kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti poglavlje 4.3).

#### *Posebne populacije*

- Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega: Dnevna doza kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega treba da se zasniva na klirensu kreatinina (vidjeti poglavlje 5.2):
  - Ukoliko je klirens kreatinina  $\geq 60$  ml/min, maksimalna dnevna doza ramiprila iznosi 10 mg;
  - Ukoliko je klirens kreatinina između 30- 60 ml/min, maksimalna dnevna doza ramiprila iznosi 5 mg;

Lijek Trinomia je kontraindikovano kod pacijenata na hemodijalizi i/ili pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) (vidjeti poglavlje 4.3).

- Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre: Lijek Trinomia treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.2). Prije započinjanja terapije treba sprovesti testove funkcije jetre, a treba ih raditi i s vremena na vrijeme u toku terapije. Testove funkcije jetre treba sprovesti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja znakova i simptoma koji ukazuju na probleme sa jetrom. Pacijente kod kojih dođe do porasta nivoa transaminaza treba pratiti sve dok se vrijednosti ne vrate na normalu. Ukoliko se nivo transaminaza zadrži na trostrukoj vrijednosti gornje granice normale, savjetuje se povlačenje lijeka Trinomia (vidjeti poglavlje 4.8).

Pored toga, maksimalna dnevna doza ramiprila kod ovih pacijenata iznosi 2,5 mg i liječenje se mora započeti pod medicinskim nadzorom .

Lijek Trinomia je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim ili aktivnim oštećenjem jetre (vidjeti poglavlje 4.3).

- Stariji pacijenti: Kod veoma starih i slabih pacijenata, terapiju treba započeti sa oprezom jer su kod njih češće neželjene reakcije.

#### *Istovremena primjena sa drugim lijekovima*

Kod pacijenata koji istovremeno sa atorvastatinom uzimaju antiviralne lijekove elbasvir/grazoprevir, doza atorvastatina ne treba da bude veće od 20 mg/dan (vidjeti poglavlja 4.4. i 4.5.)

### Način primjene

Trinomia, tvrde kapsule, namijenjene su za oralnu primjenu.

Lijek Trinomia treba primjeniti oralno, jednu kapsulu dnevno, ako je moguće poslije obroka.

Lijek Trinomia treba progutati sa dovoljno tečnosti. Kapsulu ne treba žvakati niti drobiti prije gutanja. Kapsula ne smije da se otvara, sistem zatvaranja kapsule garantuje farmakološka svojstva aktivnih supstanci.

Izbjegavajte sok od grejpfruta tokom terapije lijekom Trinomia.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance, neki od ekscipijenasu navedenih u poglavlju 6.1, druge salicilate, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), neki drugi ACE inhibitor ili na tartrazin.
- Preosjetljivost na soju ili kikiriki.
- U slučaju da u anamnezi postoje napadi astme ili druge alergijske reakcije na salicilnu kiselinu ili druge nesteroidne analgetike/antiinflamatorne lijekove.

- Aktivni ili rekurentni ulkus želuca i/ili gastrično/intestinalno krvarenje, ili druge vrste krvarenja, kao što je cerebrovaskularno krvarenje u istoriji bolesti.
- Hemofilija i drugi poremećaji krvarenja.
- Teško oštećenje bubrega i jetre (vidjeti poglavlje 4.2).
- Pacijenti na hemodijalizi (vidjeti poglavlje 4.2).
- Teška srčana insuficijencija.
- Istovremena terapija metotreksatom u dozi od 15 mg ili više nedjeljno (vidjeti poglavlje 4.5)
- Istovremena primjena lijeka Trinomia sa lijekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti poglavlje 4.5 i 5.1).
- Pacijenti sa nazalnim polipima povezanim sa astmom koja je indukovana ili koja se pogoršava pod utjecajem acetilsalicilne kiseline.
- Aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjivi uporni porasti transaminaza u serumu koji prevazilaze trostruke gornje granične vrijednosti normale (vidjeti poglavlje 4.4).
- Tokom trudnoće, dojenja i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere (vidjeti poglavlje 4.6).
- Istovremena primjena tipranavira ili ritonavira zbog rizika od rabdomiolize (vidjeti poglavlje 4.4 i 4.5).
- Istovremena primjena ciklosporina zbog rizika od rabdomiolize (vidjeti poglavlje 4.4 i 4.5).
- Anamneza angioedema (nasljedan, idiopatski ili angioedem nastao uslijed prethodnog angioedema uslijed ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA)).
- Estrakorporalne terapije kod kojih krv dolazi u kontakt sa negativno naelektrisanim površinama (vidjeti poglavlje 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza renalnih arterija ili stenoza renalne arterije na jedinom funkcionalnom bubregu.
- Ramipril ne smije da se primjenjuje kod pacijenata sa hipotenzivnim ili hemodinamski nestabilnim stanjima.
- Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina. Rizik od pojave Reyevog sindroma postoji kod djece mlađe od 16 godina koja pate od groznice, gripa ili ovčijih boginja.
- Pacijenti na terapiji antiviralnim lijekovima za hepatitis C glekaprevir/pibrentasvir
- Istovremena primjena sa kombinacijom sakubitril/valsartan .Terapija lijekom Trinomia ne smije biti započeta ranije od 36 sati nakon posljednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (vidjeti poglavlje 4.4 i 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Lijek Trinomia treba primjenjivati kao supstitucionu terapiju samo kod pacijenata kod kojih je postignuta adekvatna kontrola bolesti istovremenom primjenom pojedinačnih komponenti ovog lijeka u istim terapijskim dozama.

##### Upozorenja za posebne populacije:

Zahjeva se poseban medicinski nadzor u slijedećim slučajevima:

- Preosjetljivost na druge analgetike/antiinflamatorne lijekove/antipiretike/antireumatike ili druge alergene (vidjeti poglavlje 4.3).
- Druge poznate alergije (npr. reakcije na koži, pruritus, urtikariju), bronhijalna astma, polenska kijavica, oticanje mukoznih membrana nosa (andenoidna hiperplazija) i druge hronične respiratorne bolesti (vidjeti poglavlje 4.3).
- Pacijenti sa ulkusom želuca ili crijeva, ili gastrointestinalnim krvarenjem u anamnezi (vidjeti poglavlje 4.3).
- Pacijenti sa smanjenom funkcijom jetre i/ili bubrega (vidjeti poglavlje 4.2).
- Pacijenti kod kojih postoji poseban rizik od hipotenzije: kod pacijenata sa jako aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom, prolaznom ili trajnom srčanom insuficijencijom nakon infarkta miokarda, pacijenata kod kojih postoji rizik od srčane ili cerebralne ishemije, u slučaju akutne hipotenzije

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

neophodan je nadzor ljekara i praćenje krvnog pritiska kako bi se smanjio rizik od akutnog izraženog pada krvnog pritiska i narušavanja funkcije bubrega uslijed ACE inhibicije (vidjeti poglavlje 4.3).

- Pogoršanje kardiovaskularne cirkulacije (renalna vaskularna bolest, kongestivna srčana insuficijencija, gubitak tečnosti i elektrolita, velike operacije, sepsa ili ozbiljno krvarenje).
- Pacijenti sa deficitom glukoza 6 fosfat dehidrogenaze.
- Pacijenti kod kojih postoji rizik od pojave povišenih nivoa mokraćne kiseline.
- Pacijenti koji konzumiraju velike količine alkohola i/ili imaju oboljenje jetre u anamnezi.
- U slučaju trudnoće liječenje treba odmah prekinuti i započeti sa drugom terapijom, ukoliko je moguće (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.6).
- ACE inhibitori izazivaju veće stope angioedema kod pripadnika crne rase nego kod ostalih pacijenata. Kao i kod drugih ACE inhibitora, ramipril može da ima slabije dejstvo na snižavanje krvnog pritiska kod pripadnika crne rase, vjerovatno zbog veće prevalencije hipertenzije sa niskim nivoom renina kod crne populacije sa hipertenzijom.

#### Praćenje tokom terapije se zahtjeva u slijedećim slučajevima:

- Istovremena terapija nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), kortikosteroidima, selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), antiagregacijskim lijekovima, antikoagulantima
- Istovremena terapija ibuprofenom
- Pacijenti koji razviju bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na povredu jetre
- Operacija: Potrebno je da se terapija lijekom Trinomia privremeno prekine par dana prije odabrane velike operacije ili prije bilo kog velikog medicinskog ili hirurškog stanja. U slučaju manjih intervencija, kao što je vađenje zuba, Trinomia može da utječe na produžavanje vremena krvarenja.
- Poseban oprez se zahtjeva kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 4.2). Postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega.
- Serumski kalijum: ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju usljed inhibicije oslobađanja aldosterona. Ovaj efekat je obično beznačajan kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega i/ili kod pacijenata koji uzimaju suplemente kalijuma (uključujući i zamjene za so), diuretike koji štede kalijum (npr. heparin trimetoprim ili co-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), a posebno antagoniste aldosterona ili antagoniste angiotenzin receptora, može se razviti hiperkalemija. Diuretike koji štede kalijum i antagoniste angiotenzin receptora treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji primjenjuju ACE inhibitore, a koncentraciju kalijuma u plazmi i bubrežnu funkciju redovno pratiti (vidjeti poglavlje 4.5). Ostale situacije koje mogu povećati rizik od hiperkalemije su: životna dob preko 70 godina, nekontrolisani dijabetes, dehidracija, akutna srčana dekompenzacija ili metabolička acidoza.

#### Upozorenje na specifične neželjene reakcije:

##### *- Utjecaj na jetru:*

Provjera funkcije jetre bi trebalo da bude sprovedena prije započinjanja terapije atorvastatinom i periodično nakon toga. Pacijenti kod kojih se razviju ikakvi znaci ili simptomi koji upućuju na oštećenje jetre treba da sprovedu provjeru funkcije jetre. Pacijenti kod kojih dođe do povišenja nivoa transaminaza treba da budu praćeni do razrešenja abnormalnosti. Ukoliko povišenje transaminaza je veća od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti (GGN) potraje, preporučuje se smanjenje doze lijeka Trinomia ili prestana terapije (vidjeti poglavlje 4.8.)

Lijek Trinomia treba da se primjenjuje sa oprezom kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

##### *- Prevencija moždanog udara agresivnom redukcijom nivoa holesterola (SPARCL)*

U post-hoc analizi podtipova moždanog udara kod pacijenata bez koronarne bolesti srca (CHD) koji su imali nedavni moždani udar ili prolazni ishemični napad (TIA), utvrđena je viša incidenca hemoragijskog moždanog udara kod pacijenata sa inicijalnom dozom od 80 mg atorvastatina u odnosu na placebo. Povećani rizik je posebno utvrđen kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na početku studije. Kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, odnos rizika i koristi za primjenu atorvastatina od 80 mg nije tačno utvrđen i potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara treba da bude pažljivo razmotren prije započinjanja terapije.

##### *- Utjecaj na skeletne mišiće*

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima imati utjecaja na skeletne mišiće i izazvati mialgiju, miozitis i miopatiju sa progresijom do rabdomiolize, potencijalno po život ugrožavajućeg

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

stanja koje se karakteriše značajnim povišenjem vrijednosti kreatin kinaze (CK) ( $> 10 \times$  GGN), mioglobinemijom i mioglobinurijom, a što može da dovede do bubrežne insuficijencije.

*- Poremećaji nervnog sistema i očni poremećaji:*

U nekoliko slučajeva prijavljeno je da statini izazivaju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili očnu mijasteniju (vidjeti poglavlje 4.8). Trinomia treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili drugi statin (ponovno) primijenjen.

*Prije terapije:*

Atorvastatin treba sa oprezom propisivati pacijentima sa predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu. Nivo kreatin-kinaze (CK) treba da bude mjereno prije započinjanja terapije statinom u slijedećim situacijama:

- Renalna oštećenja
- Hipotireoidizam
- Lična ili porodična anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- Mišićna toksičnost statinom ili fibratom u anamnezi
- Bolest jetre i/ili konzumacija značajne količine alkohola u anamnezi
- U starosti (preko 70 godina), potrebno je razmotriti potrebu za ovim mjerenjem u skladu sa prisustvom predisponirajućih faktora za rabdomiolizu
- Situacije u kojima može doći do povišenja koncentracija u plazmi kao što su interakcije (vidjeti poglavlje 4.5.) i specijalne populacije uključujući i genetske sub-populacije (vidjeti poglavlje 5.2.)

U ovakvim situacijama, rizik od primjene treba da bude razmotren u odnosu na moguću korist, i preporučen klinički monitoring.

Ukoliko su vrijednosti CK znatno povišene ( $> 5 \times$  GGN) prije početka terapije, liječenje ne treba započinjati.

*Mjerenje kreatin-kinaze:*

Kreatin-kinaza (CK) ne treba da bude mjerena nakon iscrpljujućeg vježbanja ili u prisustvu ikakvih faktora koji mogu da dovedu do povišenja CK jer to otežava interpretaciju vrijednosti. Ukoliko su na početku CK nivoi značajno povišeni ( $> 5$  puta od gornje granice), nivo treba ponovo mjeriti nakon 5 do 7 dana kako bi se potvrdili rezultati.

*Tokom terapije:*

- Pacijente moramo savjetovati da brzo prijave svaki bol u mišićima, grčeve ili slabost, naročito ako su praćeni slabošću ili povišenom tjelesnom temperaturom.
- Ukoliko se ovi simptomi pojave tokom primjene atorvastatina, treba odrediti vrijednosti CK. Ukoliko su ove vrijednosti značajno povišene ( $> 5 \times$  GGN), liječenje treba prekinuti.
- Ukoliko su simptomi u mišićima ozbiljni i dovode do svakodnevnih nelagodnosti, čak i kad su CK vrijednosti povišene do  $5 \times$  GGN, treba razmotriti prekid liječenja.
- Ukoliko simptomi nestanu i CK vrijednosti se vrate na normalu može se razmotriti ponovo uvođenje atorvastatina ili uvođenje alternativnog statina uz odgovarajući nadzor.
- Terapiju lijekom Trinomia treba prekinuti ako se pojavi klinički značajno povećanje CK ( $> 10 \times$  GGN), kao i u slučaju da se ustanovi rabdomioliza ili se na nju posumnja.

Veoma rijetko prijavljivani su izvještaji o razvoju imunološki-posredovane nekrotizirajuće miopatije tokom ili poslije liječenja statinima, uključujući i atorvastatin. Imunološki-posredovana nekrotizirajuća miopatija se klinički karakteriše slabošću proksimalnih mišića i povećanim vrijednostima kreatin-kinaze u serumu, koje se održavaju i pored prekida terapije statinima.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Rizik od rabdomiolize je povećan kada se atorvastatin daje istovremeno sa određenim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju atorvastatina kao što su potentni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (na primjer ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije takođe može biti uvećan istovremenom primjenom gemfibrozila i ostalih derivata, antivirotici za tretman hepatisa C (HCV), (boceprevir, telaprevir, elvasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina i ezetimiba. Ukoliko je moguće, terapija drugim lijekovima (koji nemaju interakcije) treba da bude razmotrena umjesto navedenih lijekova.

U slučajevima gdje je neophodna istovremena terapija ovim lijekovima sa atorvastatinom, korist i rizik

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

istovremene primjene treba da budu pažljivo razmotreni. Kada pacijenti primjenjuju lijek koji povećava koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Dodatno, u slučaju potentnih CYP3A4 inhibitora, niža početna doza atorvastatina treba da bude razmotrena kao i preporučeno odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.5.).

Lijek Trinomia se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim lijekovima koji sadrže fusidinsku kiselinu ili tokom 7 dana nakon prestanka terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je sistemska primjena fusidinske kiseline neophodna, terapija statinom treba da bude prekinuta tokom terapije fusidinskom kiselinom. Postoje izvještaji o pojavi rabdmiolize (uključujući i fatalne) kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji statinom i fusidinskom kiselinom (vidjeti poglavlje 4.5.). Pacijente treba posavjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko osjete ikakav simptom slabosti mišića, bola ili osjetljivost mišića. Terapija statinom može biti ponovo uvedena 7 dana nakon posljednje doze fusidinske kiseline. U vandrednim okolnostima, kada je potrebna produžena sistemska terapija fusidinskom kiselinom, npr. u u terapiji teških infekcija, potreba za istovremenom primjenom lijeka Trinomia i fusidinske kiseline može biti razmotrena od slučaja do slučaja i uz strog medicinski nadzor.

- *Intersticijalna bolest pluća:*

Pojedinačni slučajevi intersticijalne bolesti pluća prijavljeni su kod primjene nekih statina, naročito tokom dugotrajne terapije (vidjeti poglavlje 4.8). Oni mogu da uključuju simptome kao što su dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne mase i groznicu). Ukoliko se kod pacijenta posumnja na razvoj intersticijalne bolesti pluća, terapiju statinima treba odmah prekinuti.

- *Dijabetes melitus:*

Neki podaci sugerišu da statini kao grupa lijekova povećavaju koncentraciju glukoze kod nekih pacijenata koji imaju veliki rizik od razvoja dijabetesa, što može dovesti do vrijednosti hiperglikemije koja zahtjeva odgovarajuće liječenje. U odnosu na činjenicu da statini smanjuju vaskularni rizik, procjenjeno je da to ne treba da bude razlog za prekid terapije. Kod pacijenata sa rizikom od dijabetesa (nivo glukoze na tašte 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, povećane vrijednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički status i biohemijske parametre u skladu sa nacionalnim vodičima.

- *Angioedem:*

Kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril, prijavljeni su slučajevi pojave angioedema (vidjeti poglavlje 4.8). U tim slučajevima treba odmah prekinuti primjenu lijeka Trinomia i uključiti hitnu terapiju. Pacijenta treba zadržati na posmatranju najmanje 12-24 časa i otpustiti ga tek nakon potpunog povlačenja simptoma. Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti poglavlje 4.8). Ovi pacijenti su se žalili na abdominalni bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartan je kontraindikovana usljed povećanog rizika od angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartan ne smije biti započeta ranije od 36 sati nakon posljednje doze lijeka Trinomia. Terapija lijekom Trinomia ne smije biti započeta ranije od 36 sati nakon posljednje doze kombinacije sakubitril/valsartan.

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotril, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje jezika ili vazdušnog puta, sa ili bez respiratornog oštećenja (vidjeti poglavlje 4.5). Potreban je oprez pri započinjanju terapije racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitore.

- *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za razvoj hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja renalne funkcije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS sistema usljed kombinovane primjene ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskiren se stoga ne preporučuje (vidjeti poglavlja 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostruke blokade smatra apsolutno neophodnom, može se jedino sprovesti pod strogim medicinskim nadzorom i uz pažljivo i često praćenje renalne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne treba da se primjenjuju istovremeno kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

- *Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije:*

Vjerovatnoća i jačina anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije na otrov insekta i druge alergene, povećani su pod dejstvom ACE inhibitora. Zbog toga treba razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Trinomia prije desenzitizacije.

- *Neutropenija/agranulocitoza*

Neutropenija/agranulocitoza kao i trombocitopenija i anemija rijetko su uočeni, a prijavljivana je i depresija koštane srži. Preporučuje se redovno praćenje broja bijelih krvnih ćelija. Češće praćenje se preporučuje u početnoj fazi liječenja i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem (npr. *lupus erythematosus* i *scleroderma*), kao i kod onih kod kojih je moguća promjena krvne slike zbog prateće terapije (vidjeti poglavlja 4.5 i 4.8).

- *Kašalj*

Pri upotrebi ACE inhibitora, prijavljena je pojava kašlja. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, uporan i prestaje sa prestankom terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

*Pomoćne supstance*

Lijek Trinomia sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije na galaktozu, totalni nedostatak laktaze ili loše apsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju koristiti ovaj lijek.

Lijek Trinomia sadrži sojin lecitin. Pacijenti koji imaju alergiju na kikiriki ili soju, ne treba da koriste ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tvrdoj kapsuli, što znači da u suštini 'bez natrijuma'.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

*Acetilsalicilna kiselina: farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije:*

*-Utjecaj istovremeno primjenjenih lijekova na acetilsalicilnu kiselinu*

*Drugi inhibitori agregacije trombocita: inhibitori agregacije trombocita kao što su:* tiklopidin i klopidogrel mogu da utječu na produžavanje vremena zgrušavanja krvi.

*Drugi nesteroidni analgetici/antiinflamatorni lijekovi i antireumatici:* Ovi lijekovi mogu da povećaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja i ulkusa.

*Sistemski glukokortikoidi (osim hidrokortizona kao suplementacione terapije kod Addisonove bolesti):* Sistemski glukokortikoidi povećavaju rizik od gastroenteralnih ulkusa i krvarenja.

*Diuretici:* NSAID mogu da izazovu akutnu insuficijenciju bubrega, posebno kod dehidriranih pacijenata. U slučaju istovremene primjene lijeka Trinomia i diuretika, preporučuje se praćenje hidratacije pacijenata.

*Alkohol:* Alkohol povećava rizik od gastroenteralnih ulkusa i krvarenja.

*Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI):* SSRI povećavaju rizik od krvarenja, konkretno, gastrointestinalnog, zbog njihovog sinergističkog efekta.

*Urikozurici:* Istovremena primjena lijeka Trinomia smanjuje efekat urikozurika i povećava nivo acetilsalicilne kiseline u plazmi, jer smanjuje njeno izlučivanje.

*Metamizol:* Metamizol može smanjiti efekat acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita, kada se uzimaju istovremeno. Zbog toga ovu kombinaciju treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju niske doze aspirina u kardioprotektivnu svrhu.

*-Utjecaj acetilsalicilne kiseline na istovremeno primjenjene lijekove*

*Antikoagulansi i trombolitici:* Acetilsalicilna kiselina može da poveća rizik od krvarenja ukoliko se primjenjuje prije ili u isto vrijeme sa antikoagulansima i tromboliticima. Stoga, pacijente kojima je potrebna terapija antikoagulansima i tromboliticima treba pratiti zbog moguće pojave znakova spoljašnjeg ili unutrašnjeg krvarenja.

*Digoksin:* NSAID povećavaju nivo digoksina u plazmi. Praćenje nivoa digoksina u plazmi se preporučuje tokom istovremene primjene ili prilikom povlačenja lijeka Trinomia.

*Antidijabetici uključujući insulin:* istovremena primjena lijeka Trinomia i antidijabetika uključujući insulin, povećava hipoglikemijski efekat ovih lijekova. Preporučuje se praćenje nivoa glukoze u krvi. (vidjeti ispod dio *Farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije ramiprila: upozorenja pri upotrebi*).

*Metotreksat:* Salicilati mogu da istisnu metotreksat sa proteina plazme za koje se vezuje i da smanje renalni klirens metotreksata, što dovodi do toksičnih koncentracija ovog lijeka u plazmi. Istovremena primjena sa

metotreksatom u dozi od 15 mg ili više nedjeljno je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.3). U slučaju doziranja metotreksata manjeg od 15 mg nedjeljno, treba pratiti funkciju bubrega i hemogram, a posebno na početku terapije.

*Valproinska kiselina:* salicilati mogu da istisnu valproinsku kiselinu sa mjesta vezivanja za proteine plazme i smanje metabolizam ovog lijeka, što dovodi do povećanja koncentracije valproinske kiseline u plazmi.

*Ibuprofen:* Ne postoje tačni dokazi o potencijalnim interakcijama kada se acetilsalicilna kiselina primjenjuje istovremeno sa dugotrajnom primjenom ibuprofena, iako neki eksperimentalni podaci pokazuju smanjeni efekat na agregaciju trombocita (vidjeti poglavlje 5.1).

*Antiacidi:* Antiacidi mogu da povećaju renalno izlučivanje salicilata alkalizacijom urina.

*ACE inhibitori:* Iako je prijavljeno da acetilsalicilna kiselina može da smanji koristan efekat ACE inhibitora, time što smanjuje sintezu vazodilatatornih prostaglandina, nekoliko studija je pokazalo da do negativne interakcije sa ACE inhibitorima dolazi pri visokim dozama aspirina ( $\geq 325$  mg), ali ne i pri malim dozama ( $\leq 100$  mg).

*Ciklosporin:* NSAIL mogu da povećaju nefrotoksičnost ciklosporina zbog efekata koji su posredovani renalnim prostaglandinima. Preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega, posebno kod starijih pacijenata.

*Vankomicin:* Acetilsalicilna kiselina može da poveća rizik ototoksičnosti vankomicina.

*Interferon  $\alpha$ :* Acetilsalicilna kiselina može da smanji dejstvo interferona  $\alpha$ .

*Litijum:* NSAIL utječu na smanjenje eliminacije litijuma, povećavajući nivo litijuma u plazmi koji može da dostigne toksične nivoe. Ne preporučuje se istovremena primjena litijuma i AINE. Ukoliko je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo pratiti koncentracije litijuma u plazmi na početku terapije, u fazama prilagođavanja doze i u toku povlačenja terapije.

*Barbiturati:* Acetilsalicilna kiselina može da poveća nivo barbiturata u plazmi.

*Zidovudin:* Acetilsalicilna kiselina može da poveća nivo zidovudina u plazmi kompetitivnom inhibicijom glukuronidacije ili direktnom inhibicijom hepatičkog mikrozomalnog metabolizma.

*Fenitoin:* Acetilsalicilna kiselina može da poveća nivo fenitoina u plazmi.

*Laboratorijske analize:* Acetilsalicilna kiselina može da utječe na slijedeće analitičke testove:

- Krv: porast (biološki) nivoa transaminaza (ALT i AST), alkalne fosfataze, amonijaka, bilirubin, holesterola, kreatin kinaze, digoksin, slobodnog tiroksina, laktat dehidrogenaze, globulina koji vezuje tiroksin, triglicerida, mokraćne kiseline i valproinske kiseline; porast (analitička interferencija) glukoze, paracetamola i ukupnih proteina; smanjenje (biološko) slobodnog tiroksina, glukoze, fenitoina, TSH, TSH-RH, tiroksina, triglicerida, trijodotironina, mokraćne kiseline i klirensa kreatina; smanjenje (analitička interferencija) transaminaza (ALT), albumina, alkalne fosfataze, holesterola, kreatin kinaze, laktat dehidrogenaze i ukupnih proteina.
- Urin: smanjenje (biološko) estriola, smanjenje (analitička interferencija) 5-hidroksiindolacetne kiseline, 4-hidroksi-3-metoksimandelične kiseline, ukupnih estrogena i glukoze.

#### *Atorvastatin: farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije*

##### *- Efekat istovremeno primenjenih lijekova na atorvastatin*

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je hepatičkih transportera, organskih anjonskih-transportnih polipeptida 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportera.

Metaboliti atorvastatina su substrati za OATP1B1. Atorvastatin je takođe prepoznat i kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove (engl. the multi-drug resistance protein 1, MDR1) i proteina rezistencije kancera dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP), koji mogu da limitiraju intestinalnu apsorpciju i bilijarni klirens atorvastatina (vidjeti poglavlje 5.2). Istovremena primjena lijekova koji inhibišu CYP3A4 i transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i posljedičnog povećanja rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istovremenoj primjeni atorvastatina sa drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline, fusidinska kiselina i ezetimib (vidjeti poglavlje 4.3 i 4.4).

#### *Inhibitori CYP3A4*

Pokazano je da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do značajnog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti tabelu 1 i informacije u nastavku teksta). Istovremenu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itakonazol, posakonazol neki antiviralni lijekovi koji se koriste u terapiji HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze uključujući



ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, i dr.) treba izbjegavati, ukoliko je moguće. Ukoliko se istovremena primjena ovih lijekova sa atorvastatinom ne može izbjeći, potrebno je razmotriti niže početne i maksimalne doze atorvastatina lower starting i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata (vidjeti Tabelu 1).

Umjereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu da povećaju koncentracije atorvastatina u plazmi (videjti Tabelu 1). Zabilježen je povećan rizik od miopatije kada se eritromicin primjenjuje istovremeno sa statinima. Studije interakcije sa verapamilom i amjodaronom nisu rađene. I amjodaron i verapamil su poznati kao inhibitori CYP3A4 i istovremena primjena sa atorvastatinom može dovesti do povećanja izloženosti atorvastatinu. Stoga, treba razmotriti upotrebu manje maksimalne doze atorvastatina i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor pacijenata kada se atorvastatin primjenjuje istovremeno sa umjerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje kako pri započinjanju terapije, tako i nakon podešavanja doze inhibitora.

#### Induktori CYP3A4

Istovremena primjena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampin, kantaron) može dovesti do varijabilnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampina (indukcija citohrom P450 3A i inhibicija hepatocitnog transportera preuzimanja OATP1B1) preporučuje se istovremena primjena rifampina i atorvastatina, jer u slučaju odložene primjene atorvastatina poslije primjene rifampina dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Efekat rifampina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, te stoga, ukoliko se istovremena primjena ova dva lijeka ne može izbjeći, pacijenta treba pažljivo pratiti da bi se utvrdila efikasnost lijeka.

#### Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu dovesti do povećanja sistemske izloženosti atorvastatina (vidjeti Tabelu 1). Nije poznat efekat inhibicije hepatičkog transportera preuzimanja na koncentracije atorvastatina u hepatocitima. U slučaju da se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti lijeka (vidjeti Tabelu 1).

#### Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Upotreba fibrata kao monoterapije se ponekad dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rbdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan kod istovremene primjene derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom. Ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, treba obezbjediti odgovarajuće praćenje pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4).

#### Ezetimib

Upotreba ezetimiba kao monoterapije se dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rbdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan pri istovremenoj upotrebi ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor pacijenta.

#### Holestipol

Plazma koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je bila niža (otprilike za 25%) kada je holestipol primjenjen istovremeno sa lijekom atorvastatinom. Međutim, efekti na lipide su bili veći kada su atorvastatin i holestipol uzimani istovremeno, nego kada su uzimani pojedinačno.

#### Fusidinska kiselina

Rizik za pojavu miopatije uključujući i rbdomiolizu može biti povećan istovremenom sistemskom primjenom fusidinske kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (farmakodinamičke ili farmakokinetičke, ili oboje) je još uvijek nepoznat. Postoje izvještaji o pojavi rbdomiolize (uključujući i fatalne) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je sistemska primjena fusidinske kiseline neophodna, terapija statinom treba da bude prekinuta tokom terapije fusidinskom kiselinom. Vidjeti poglavlje 4.4.

#### Kolhicin

Iako interakcije atorvastatina i kolhicina nisu ispitivane studijama, prijavljivani su slučajevi miopatije kada je atorvastatin primjenjivan istovremeno sa kolhicinom, stoga je neophodan poseban oprez kada se propisuje njihova istovremena primjena.

*-Efekat atorvastatina na istovremeno primjenjene lijekove*

Digoksin

Kada se primjene višestruke doze digoksina i 10 mg atorvastatina istovremeno, koncentracije digoksina u plazmi u stanju ravnoteže se neznatno povećavaju. Pacijente koji primaju digoksin treba kontrolisati na odgovarajući način.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primjena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima povećava koncentracije noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji kod pacijenata koji su primali hroničnu terapiju varfarinom, istovremena primjena 80 mg atorvastatina dnevno je izazvala neznatno smanjenje protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi tokom prva četiri dana primjene, a vrijednosti su se vratile na normalu u roku od 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su zabilježeni samo izuzetno rijetki klinički značajni slučajevi interakcija sa antikoagulansima, prije započinjanja terapije atorvastatinom, kao i periodično tokom terapije, treba provjeravati protrombinsko vrijeme kod pacijenta koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima da bi se utvrdilo da ne dolazi do značajnih izmjena protrombinskog vremena. Kada se uspostavi stabilno protrombinsko vrijeme, treba ga kontrolisati u intervalima koji se inače preporučuju pri primjeni kumarinskih antikoagulanasa. Istu proceduru treba ponoviti i ukoliko se prekida primjena lijeka Trinomia. Primjena atorvastatina kod pacijenata koji ne primaju kumarinske antikoagulanse nije dovedena u vezu sa krvarenjem niti promjenama protrombinskog vremena.

Tabela 1: Efekat istovremeno primjenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primljeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena PIK <sup>a</sup>	Kliničke preporuke <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, tokom 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg dvadesetog dana	↑ 9.4 puta	Trinomia je kontraindikovana u ovim slučajevima.
Telaprevir 750 mg/8h, 10 dana	20 mg pojedinačna doza	↑ 7,9 puta	
Ciklosporin 5.2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 8.7 puta	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 5.9 puta	U slučajevima gdje je istovremena primjena sa atorvastatinom neophodna, preporučuje se niža doza održavanja atorvastatina. Pri dozama atorvastatina većim od 20 mg, preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	80 mg jednom dnevno tokom 8 dana	↑ 4.4 puta	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/ Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5.-7. dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno 8. dana), od 5.-18. dana, 30 min nakon primjene atorvastatina	40 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3.9 puta	U slučajevima gdje je istovremena primjena sa atorvastatinom neophodna, preporučuje se niža doza
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3.3 puta	

Itrakonazol 200 mg jednom dnevno tokom 4 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 3.3 puta	održavanja atorvastatina. Pri dozama atorvastatina većim od 40 mg, preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2.5 puta	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2.3 puta	
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 1.7 puta <sup>^</sup>	Nema posebnih preporuka
Sok od grejpfruta, 240 ml jednom dnevno *	40 mg, kao pojedinačna doza	↑ 37%	Istovremena primjena velikih količina soka od grejpfruta i atorvastatina se ne preporučuje.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno tokom 28 dana	40 mg, kao pojedinačna doza	↑ 51%	Nakon započinjanja ili prilagođavanja doze diltiazema, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno tokom 7 dana	10 mg, kao pojedinačna doza	↑ 33% <sup>^</sup>	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje ovih pacijenata.
Amlodipin 10 mg, kao pojedinačna doza	80 mg, kao pojedinačna doza	↑ 18%	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno tokom 2 nedjelje	10 mg jednom dnevno tokom 4 nedjelje	↓ manje od 1%	Nema posebnih preporuka.
Antiacid suspenzija magnezijuma i aluminijum-hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno tokom 2 nedjelje	10 mg jednom dnevno tokom 4 nedjelje	↓ 35% <sup>^</sup>	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno tokom 14 dana	10 mg tokom 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampin 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana (istovremena primjena)	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 30%	Ukoliko se uporedna primjena ne može izbjeći, preporučuje se istovremeno davanje atorvastatina sa rifampinom uz kliničko praćenje pacijenata.
Rifampin 600 mg jednom dnevno tokom 5 dana (doze razdvojene)	40 mg kao pojedinačna doza	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 35%	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje ovih pacijenata.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 3%	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje ovih pacijenata.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 2,3 puta	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata. Doza atorvastatina ne bi trebalo da pređe 20 mg dnevno kod istovremene primjene sa boceprevirom.

Glecaprevir 400 mg jednom dnevno/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno, tokom 7 dana	↑ 8.3 puta	Istovremena primjena sa lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.3).
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/ grazoprevir 200 mg jednom dnevno, tokom 13 dana	10 mg kao pojedinačna doza	↑ 1.95 puta	Ne smije se prekoračiti dnevna doza atorvastatina od 20 mg tokom istovremene primjene sa lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir

& Podaci prikazani kao x-puta povećanje predstavljaju odnos između istovremene primjene lijekova i primjene monoterapije atorvastatina (npr. 1-put = nema promjene). Podaci prikazani u % predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu monoterapije atorvastatina (npr. 0% = nema promjene).

# Vidjeti poglavlja 4.3, 4.4 i 4.5 za podatke o kliničkom značaju.

\* Sadrži jednu ili više komponenata koje su inhibitori CYP3A4 i može povećati koncentracije u plazmi lijekova koji se metabolišu putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejfruta takođe je doveo do smanjenja PIK aktivnih ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velike količina soka od grejfruta (preko 1,2 litra dnevno u roku od 5 dana) povećavaju PIK atorvastatina 2,5 puta i PIK aktivnih inhibitora HMG-CoA reduktaze (atorvastatin i metaboliti).

^ U odnosu na ukupnu aktivnost atorvastatina

Povećanje je prikazano kao "↑", smanjenje kao "↓"

Tabela 2: Efekat atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primjenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno primjenjeni lijek		
	Lijek/Doza (mg)	Promjena PIK&	Kliničke preporuke
80 mg jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin 0.25 mg jednom dnevno tokom 20 dana	↑ 15%	Pacijente na terapiji digoksinom treba pratiti na odgovarajući način.
40 mg jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno tokom 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tokom 15 dana	* Fenazon, 600 mg kao pojedinačna doza	↑ 3.0%	Nema posebnih preporuka.
10 mg pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno / ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	Bez promjene	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno / ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	Bez promjene	Nema posebnih preporuka.

& Podaci prikazani u % predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu monoterapije atorvastatina (npr. 0% = nema promjene).

\* Istovremena primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali ili zanemarljiv utjecaj na klirens fenazona.

Povećanje je prikazano kao "↑", smanjenje kao "↓"

*Ramipril: farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije*

*Kontraindikovane kombinacije*

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

Vantjelesna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa određenim visokopropustljivim membranama (npr. poliakrilonitril membranama) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran-sulfatom, može da dovede do teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti poglavlje 4.3). Ukoliko je ovakva terapija neophodna, treba razmotriti primjenu drugačijih membrana za dijalizu ili nekih drugih antihipertenzivnih lijekova.

-Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema: Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubutril/valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4.)

#### *Mjere opreza:*

- Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamjene za so koje sadrže kalijum: Iako serumski kalijum uglavnom ostaje u normalnim granicama, hiperkalemija se može desiti kod pacijenata na terapiji ramiprilom. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolaktone, triamteren ili amiloride), suplementi kalijuma ili zamjene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povišenja serumskog kalijuma. Potreban je oprez i kada se ramipril daje istovremeno sa ostalim lijekovima koji mogu da povećaju kalijum u serumu kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je trimetoprim poznat da djeluje kao diuretik koji štedi kalijum kao amilorid. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija ramiprila sa gore navedenim lijekovima. Ukoliko je indikovana istovremena primjena, potreban je oprez i često praćenje serumskog kalijuma.

- Heparin: Hiperkalemija se može desiti tokom istovremene primjene ACE inhibitora sa heparinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalijuma.

- Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i drugi lijekovi koji mogu da sniže krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Mogući rizik od hipotenzije.

- Klinički podaci ukazuju da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) usljed kombinovane primjene ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin-II receptora ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena renalna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u odnosu na pojedinačnu primjenu lijekova koji djeluju na RAAS sistem (vidjeti poglavlja 4.3, 4.4 i 5.1)

- Vazopresorni simpatikomimetici i drugi lijekovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koji mogu da umanje antihipertenzivni efekat ramiprila: Preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

- Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu da izmjene krvnu sliku: Povećana vjerovatnoća hematoloških reakcija (vidjeti poglavlje 4.4).

- Soli litijuma: ACE inhibitori mogu da smanje izlučivanje litijuma što može da dovede do njegove povećane toksičnosti. Potrebno je pratiti koncentracije litijuma.

- Antidiabetici uključujući insulin: Može doći do hipoglikemije. Potrebno je pratiti koncentracije glukoze u krvi.

- Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema: Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotril, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin može dovesti do povećanog rizika od angioedema (vidjeti poglavlje 4.4).

- Ciklosporin: Hiperkalemija se može desiti tokom istovremene primjene ACE inhibitora sa ciklosporinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalijuma.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu bi trebalo da koriste odgovarajuća sredstva kontracepcije tokom terapije (vidjeti poglavlje 4.3. )

### Trudnoća

Trinomia je kontraindikovana tokom trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3).

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (vidjeti poglavlje 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za teratogenost primjene ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu jasni,

iako se ne može isključiti izvjesno povećanje rizika. Osim kad je primjena ACE inhibitora neophodna, ukoliko pacijentkinja planira trudnoću, ACE inhibitor treba da se zamjeni nekim drugim antihipertenzivom, koji ima potvrđen bezbjedonosni profil za primjenu u trudnoći. Kada je trudnoća potvrđena, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i zamjeniti nekim drugim oblikom liječenja.

Liječenje ACE inhibitorima/Angiotenzin II receptor antagonistima (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija). Vidjeti i poglavlje 5.3. Ukoliko dođe do primjene ACE inhibitora od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće ne treba koristiti lijekove koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu, osim ukoliko to nije zaista neophodno.

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od fetalne smrti, kardioloških poremećaja i gastrošize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane trudnoće. Pretpostavlja se da se rizik povećava sa jačinom doze i trajanjem terapije.

Iskustvo sa primjenom dnevnih doza od 50-150 mg acetilsalicilne kiseline kod trudnica u drugom i trećem trimestru nije pokazalo inhibiciju trudova, niti povećanu sklonost ka krvarenju kao ni prerano zatvaranje *ductus arteriosus*.

Nema dovoljno podataka koji mogu da potvrde ili odbace povezanost primjene acetilsalicilne kiseline sa povećanim rizikom od pobačaja. Pored toga, nema podataka koji potvrđuju povezanost primjene acetilsalicilne kiseline sa malformacijama, iako povećani rizik nastanka gastrošize ne može da se isključi.

U jednoj meta analizi koja uključuje podatke 6 kohort studija, 1 kontrolisane randomizovane studije i 15 kontrolisanih studija slučajeva (Kozar et al, 2002) koje su proučavale odnos između nastanka malformacija i liječenja acetilsalicilnom kiselinom tokom prvog trimestra trudnoće, nije pokazan značajan porast rizika od malformacija (koeficijent vjerovatnoće = 1.33 OR IC 95%:0,94 - 1,89). Najznačajnija kohort studija je uključivala oko 15000 trudnica koje su uzimale acetilsalicilnu kiselinu tokom prvog trimestra trudnoće.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost vezano za aktivne supstance acetilsalicilnu kiselinu, atorvastatin i ramipril (vidjeti poglavlje 5.3).

Ukoliko žene koje planiraju trudnoću, ili žene u prvom i drugom trimestru trudnoće koriste lijekove koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu, trajanje liječenja mora biti što je moguće kraće.

Tokom trećeg trimestra trudnoće primjena inhibitora sinteze prostaglandina može izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa prijevremenim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
- renalnoj insuficijenciji, koja može napredovati do insuficijencije bubrega sa oligohidramnionom.

Pri kraju trudnoće, majka i plod mogu biti izloženi:

- mogućem produžavanju vremena krvarenja, usljed antiagregacionog dejstva lijeka koje se može javiti čak i pri niskim dozama;
- inhibiciji uterušnih kontrakcija što može dovesti do odlaganja ili produženja termina porođaja.

Bezbjednost primjene atorvastatina u trudnoći nije ustanovljena. Ne postoje kontrolisane studije primjene atorvastatina kod trudnica. Prijavljeni su rijetki izveštaji o kongenitalnim anomalijama nakon *intra utero* izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

Terapija majke atorvastatinom može dovesti do smanjenja nivoa mevalonata, prekursora u biosintezi holesterola, kod fetusa. Pošto je ateroskleroza hroničan proces, prekid primjene lijekova za sniženje holesterola tokom trudnoće imao bi mali utjecaj na dugoročni rizik koji je u vezi sa primarnim hiperholesterolemijama.

Zbog svih navedenih razloga lijek Trinomia ne smije da se primjenjuje u trudnoći, u periodu planiranja trudnoće ili sumnje na trudnoću. Liječenje lijekom Trinomia treba prekinuti tokom trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da pacijentkinja nije trudna. (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

#### Dojenje

Male količine acetilsalicilne kiseline i njenih metabolita prolaze u majčino mlijeko. Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Kod štakora, koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi je slična koncentraciji u mlijeku (vidjeti poglavlje 5.3). Pored toga, nema dovoljno podataka o primjeni ramiprila tokom dojenja (vidjeti poglavlje 5.2).

Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje uzimaju lijek Trinomia ne treba da doje svoje bebe. Trinomia je kontraindicirana tokom dojenja (vidjeti poglavlje 4.3).

#### Plodnost

U studijama na životinjama, atorvastatin nije imao utjecaj na plodnost ženki i mužjaka (vidjeti poglavlje 5.3).

### **4.7. Utjecaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Acetilsalicilna kiselina i atorvastatin imaju zanemarljiv ili nemaju nikakav utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

Ramipril komponenta ovog lijeka izaziva neke neželjene reakcije (npr. simptomi sniženog krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) koje mogu da utječu na koncentraciju i sposobnost reagovanja, i time predstavljaju rizik u situacijama kada su ovakve sposobnosti neophodne (npr. vožnja ili rukovanje mašinama).

Ove reakcije se najčešće javljaju pri prelasku sa drugog lijeka na lijek Trinomia ili pri povećanju doze lijeka. Stoga se tokom primjene lijeka Trinomia ne preporučuje vožnja niti rukovanje mašinama tokom par sati nakon primjene.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbjedonosnog profila

Lijek Trinomia primjenjuje se samo kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je postignuta adekvatna kontrola istovremenom primjenom pojedinačnih komponenti ovog lijeka u identičnim terapijskim dozama.

Najčešća neželjena dejstva povezana sa primjenom acetilsalicilne kiseline su na nivou gastrointestinalnog trakta. Ulceracije i krvarenje su povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lijek). Perforacija na nivou gastrointestinalnog trakta se javlja veoma rijetko (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lijek). Pacijentima treba posebno naglasiti da se odmah obrate ljekaru ukoliko primjetite krv u stolici ili crnu (katranastu) stolicu ili primjetite krv u povraćanom sadržaju, potrebno je odmah se obratiti ljekaru (to su znaci teškog gastrointestinalnog krvarenja).

Poznata neželjena dejstva ramiprila su perzistentan suhi kašalj i reakcije zbog hipotenzije. Rijetke neželjene reakcije (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lijek) povezane sa terapijom ramiprilom su angioedem, i oštećenje funkcije bubrega i jetre. Neutropenija i agranulocitoza su zabilježene rijetko (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lijek).

Mialgija (bol u mišićima, mišićni grčevi, oticanje zglobova) je često neželjeno dejstvo statina. Miopatija i rabdomijoliza su rijetka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lijek). Treba razmotriti praćenje vrijednosti kreatin-kinaze kao procjenu pacijenata koji su imali povećane vrijednosti kreatin-kinaze na početku terapije (> 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti).

Prema podacima iz placebo kontrolisanih kliničkih studija sa atorvastatinom koje su pratile 16066 pacijenata (8755 na atorvastatinu i 7311 na placebo) na terapiji koja je prosječno trajala 53 nedjelje, prekid terapije koji je

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

povezan sa pojavom neželjenih dejstava zabilježen je kod 5,2% pacijenata koji su primali atorvastatin u odnosu na 4,0% pacijenata koji su primali placebo.

Kod pacijenata koji su primali atorvastatin, kao i kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze, javlja se povišeni nivo serumskih transaminaza. Ove promjene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtjevale prekid liječenja. Klinički značajno je povećanje transaminaza 3 puta i više od normalnih vrijednosti i javljalo se kod 0,8% pacijenata koji su primali atorvastatin. Ovo povećanje je bilo dozno zavisno i reverzibilno kod svih pacijenata.

Povećanje serumske kreatin kinaze (CK) 3 puta i više od normalnih vrijednosti javljalo se kod 2,5% pacijenata na atorvastatinu, slično kao i kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze u kliničkim ispitivanjima. Povećanje veće od 10 puta u odnosu na normalne vrijednosti javljalo se kod 0,4% pacijenata koji su primali atorvastatin (vidjeti poglavlje 4.4).

Slijedeća neželjena dejstva prijavljena su prilikom terapije nekim statinima:

- Poremećaj seksualne funkcije
- Depresija
- Rijetki slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno prilikom dugotrajne terapije (vidjeti poglavlje 4.4)
- Dijabetes melitus: učestalost zavisi od prisustva odnosno odsustva faktora rizika (glukoza na tašte  $\geq 5.6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povećane vrijednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).



Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 3: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); veoma rijetke ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može da se procjeni na osnovu raspoloživih podataka)				
MedDRA klasa organskog sistema	Neželjeno dejstvo	Učestalost		
		Ramiril	Atrovastatin	Acetilsalicilna kiselina
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	eozinofilija.	povremeno		
	smanjenje broja bijelih krvnih ćelija (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja crvenih krvnih ćelija, smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja trombocita (trombocitopenija).	rijetko		
	ozbiljna krvarenja koja u pojedinačnim slučajevima mogu biti opasna po život, kao što je cerebralna hemoragija, prijavljena su kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antikoagulanse			rijetko
	krvarenja kao što je krvarenje iz nosa i desni, pojačano stvaranje modrica (krvarenje na nivou kože), krvarenje iz genito-urinarnog trakta, sa mogućim produženjem vremena krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4). Ovaj efekat može da traje od 4 do 8 dana nakon primjene lijeka.			rijetko
	trombocitopenija		rijetko	
	depresija koštane srži, pancitopenija hemolitička anemija	nepoznata učestalost		
	gastrointestinalni poremećaji kao što su gorušica, mučnina, povraćanje, abdominalni bol i dijareja			veoma često
Gastrointestinalni poremećaji	manji gubitak krvi iz gastrointestinalnog trakta (mikro- krvarenja			veoma često
	dispepsija, mučnina, dijareja	često	često	
	povraćanje		povremeno	

	poremećaj varenja, abdominalna nelagodnost	često		
	gastrointestinalno zapaljenje	često		povremeno
	konstipacija	povremeno	često	
	flatulencija		često	
	gastrointestinalni ulkusi			povremeno
	gastrointestinalna krvarenja			povremeno
	anemija usljed nedostatka željeza koja nastaje usljed okultnog krvarenja u gastrointestinalnom traktu nakon dugotrajne primjene			povremeno
	bol u gornjem i donjem abdomenu, podrigivanje, pankreatitis		povremeno	
	pankreatitis (slučajevi smrtnog ishoda su veoma rijetki kod primjene ACE inhibitora), povećanje vrijednosti enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem djelu abdomena uključujući gastritis, suha usta.	povremeno		
	glositis	rijetko		
	perforacije gastrointestinalnog ulkusa. Odmah se javite ljekaru ukoliko primjetite crnu stolicu ili krv u sadržaju nakon povraćanja (znaci ozbiljnog krvarenja u želucu).			veoma rijetko
	aftozni stomatitis	nepoznata učestalost		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	paroksimalni bronhospazam, teška dispneja, rinitis, nazalna kongestija			često
	bol u grkljanu i ždrijelu, epistaksa		često	
	neproductivan, nadražajni kašalj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	često		
	bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija.	povremeno		
Infekcije i infestacije	nazofaringitis		često	
Poremećaji	glavobolja	često	često	

nervnog sistema	vrtočlavičica	često	povremeno	
	vertigo, ageuzija	povremeno		
	parestezija, disgeuzija	povremeno	povremeno	
	hipoestezija, amnezija		povremeno	
	periferna neuropatija		rijetko	
	tremor, poremećaj ravnoteže	rijetko		
	ishemija mozga uključujući ishemijski insult i tranzitorni ishemijski napad, oštećenje psihomotornih funkcija, osjećaj vrelina, parozmija	nepoznata učestalost		
	glavobolja, vrtočlavičica, poremećaj sluha, tinitus i mentalna konfuzija			Nije primjenljivo (mogu biti simptomi predoziranja, vidjeti poglavlje 4.9).
	miastenija gravis		nepoznata učestalost	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	osip, naročito makulopapularni	često		
	kožne reakcije			povremeno
	urtikarija, osip, svrab, alopecija		povremeno	
	angioedem; u izuzetno rijetkim slučajevima, opstrukcija disajnih puteva koja je posljedica angioedema može imati smrtni ishod; pruritus, hiperhidroza	povremeno		
	angioneurotski edem, bulozni dermatitis, uključujući multiformni eritem, <i>Stevens-Jonson-ov</i> sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu		rijetko	
	eksfolijativni dermatitis, oniholiza	rijetko		
	fotosenzitivne reakcije	veoma rijetko		
	multiformni eritem	nepoznata učestalost		veoma rijetko
	toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Jonson-ov</i> sindrom	nepoznata učestalost		
	pemfigus, pogoršanje psorijaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem	nepoznata učestalost		

	ili enantem, alopecija.			
Poremećaji imunog sistema	alergijske reakcije		često	
	reakcije preosjetljivosti na koži, respiratornom traktu, gastro-intestinalnom traktu i kardiovaskularnom sistemu, posebno kod pacijenata sa astmom (sa slijedećim mogućim simptomima: snižen krvni pritisak, dispneja, rinitis, nazalna kongestija, anafilaktički šok, <i>Quincke-ov</i> edem).			retko
	anafilaksa		voma rijetko	
	anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećanje antinuklearnih antitela	nepoznata učestalost		
Hepatobilijarni poremećaji	hepatitis		povremeno	
	povećanje vrijednosti enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	povremeno		
	holestaza		rijetko	
	holestatska žutica, hepatocelularna oštećenja	rijetko		
	insuficijencija jetre		veoma rijetko	
	Akutno zatajenje jetre	veoma rijetko		
	povišene vrijednosti u testovima funkcije jetre			veoma rijetko
	akutna insuficijencija jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (do smrtnog ishoda je došlo u izuzetno rijetkim slučajevima)	nepoznata učestalost		
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta	oštećenje bubrega, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, akutno povećano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećanje koncentracije uree i kreatinina u krvi	povremeno		
	oštećenje funkcije bubrega			veoma rijetko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hiperglikemija		često	
	Povišena koncentracija kalijuma u krvi	često		
	hipoglikemija		povremeno	veoma rijetko

	povećanje tjelesne mase		povremeno	
	anoreksija	povremeno	povremeno	
	zmanjen apetit	povremeno		
	pri niskim dozama, acetilsalicilna kiselina utječe na smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline. Kod osjetljivih pacijenata ovo može da izazove napad gihta			veoma rijetko
	smanjena koncentracija natrijuma u krvi	nepoznata učestalost		
Psihijatrijski poremećaji	noćne more, nesanica		povremeno	
	depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući nesanicu	povremeno		
	Stanje konfuzije	rijetko		
	poremećaji pažnje	nepoznata učestalost		
Poremećaji na nivou oka	zamućen vid	povremeno	povremeno	
	poremećaji vida	povremeno	rijetko	
	konjunktivitis	rijetko		
	Očna miastenija		nepoznata učestalost	
Poremećaji na nivou uha i labirinta	tinitus	rijetko	povremeno	
	oslabljen sluh	rijetko		
	Gubitak sluha		veoma rijetko	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog tkiva	mialgija, spazam mišića	često	često	
	bol u ekstremitetima, otok zglobova, bol u leđima		često	
	artralgija	povremeno	često	
	bol u vratu, zamor mišića		povremeno	
	miopatija, miozitis, rabdomioliza, rupturi mišića, tendonopatija, ponekad komplikovana rupturom		rijetko	
	imuno-posredovane nekrotizirajuće miopatije (vidjeti poglavlje 4.4)		nepoznata učestalost	
	sindrom sličan lupusu		veoma rijetko	
Poremećaji	prolazna erektilna impotencija,	povremeno		

reproduktivnog sistema i dojki	smanjen libido.			
	ginekomastija	nepoznata učestalost	veoma rijetko	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u grudima, zamor	često	povremeno	
	pireksija	povremeno	povremeno	
	slabost, periferni edem		povremeno	
	astenija	rijetko	povremeno	
Laboratorijska ispitivanja	Poremećaj vrijednosti dobijenih u testovima funkcije jetre, povišena vrijednost kreatin-kinaze u krvi		često	
	pozitivan nalaz leukocita u urinu		povremeno	
Kardiološki poremećaji	ishemijska miokarda koja uključuje anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije i periferni edem	povremeno		
Vaskularni poremećaji	hipotenzija, snižen ortostatski pritisak, sinkopa	često		
	crvenilo	povremeno		
	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	rijetko		
	<i>Raynaud-ov fenomen</i>	nepoznata učestalost		

#### Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### **4.9. Predoziranje**

##### Acetilsalicilna kiselina

Kod hroničnog predoziranja acetilsalicilnom kiselinom uglavnom se javljaju simptomi centralnog nervnog sistema kao što je pospanost, vrtoglavica, konfuzija ili mučnina (salicilizam). Sa druge strane, akutna intoksikacija acetilsalicilnom kiselinom predstavlja ozbiljan poremećaj acido-bazne ravnoteže. Čak i pri primjeni terapijskih doza, može se javiti respiratorna alkalozna uslijed pojačane respiracije. To se kompenzuje pojačanom renalnom ekskrecijom hidrogen karbonata, i time se pH vrijednost krvi održava na normalnom nivou. Kod toksičnih doza, ova kompenzacija nije dovoljna, tako da se pH vrijednost krvi i koncentracija hidrogen karbonata smanjuju. Nivo parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u krvi može biti normalan. Klinička slika podsjeća na metaboličku acidozu. U stvari, to je kombinacija respiratorne i metaboličke acidoze.

Razlozi su: otežano disanje zbog toksične doze, akumulacija kiseline, dijelom zbog smanjene renalne ekskrecije (sumporna i fosforna kiselina, kao i salicilna, mliječna, acetil-sirćetna kiselina, itd. ) koja nastaje uslijed poremećaja metabolizma ugljenih hidrata. Osim toga, javlja se i poremećaj elektrolita. Javlja se i ozbiljan gubitak kalijuma.

#### *Simptomi akutne intoksikacije*

Pored poremećaja acido-bazne ravnoteže, ravnoteže elektrolita (npr. gubitak kalijuma), primjećene su i hipoglikemija, osip na koži kao i gastrointestinalno krvarenje, hiperventilacija, tinitus, mučnina, povraćanje, problemi sa vidom i sluhom, glavobolja, vrtoglavica i problem sa orijentacijom. U slučajevima teške intoksikacije (više od 400 µg/ml) mogu se javiti delirijum, tremor, respiratorni distres, znojenje, dehidratacija, hipertermija i koma. U slučaju letalne intoksikacije do smrti najčešće dolazi uslijed prestanka disanja.

#### *Liječenje intoksikacije*

Liječenje intoksikacije acetilsalicilnom kiselinom zavisi od težine, stadijuma i kliničkih simptoma intoksikacije. Liječenje obično podrazumjeva uobičajene mjere za smanjivanje resorpcije aktivne supstance, praćenje odnosa vode i elektrolita, kao i regulisanje temperature i disanja. Najprije treba sprovesti mjere da bi se ubrzala eliminacija i normalizacija acido-bazne ravnoteže i elektrolita. Pored infuzione primjene natrijum-bikarbonata i kalijum-hlorida, primjenjuju se i diuretici. Urin bi trebalo da bude alkaln, da bi se povećala jonizacija salicilne kiseline i smanjila tubularna reapsorpcija. Preporučuje se praćenje vrijednosti (pH, parcijalnog pritiska ugljen-dioksida, bikarbonata, kalijuma, itd) u krvi. U teškim slučajevima, može biti potrebna hemodijaliza.

U slučaju sumnje na predoziranje, pacijenta treba zadržati na posmatranju tokom 24 sata, jer za razvoj simptoma i porast nivoa salicilata u plazmi može da bude potrebno i nekoliko sati.

#### *Atorvastatin*

Nema specifične terapije za predoziranje atorvastatinom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba liječiti simptomatski i po potrebi uvoditi suportivne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i serumski CK. Budući da se atorvastatin u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme, od hemodijalize se ne može očekivati da značajno poveća klirens atorvastatina.

#### *Ramipril*

Simptomi predoziranja ACE inhibitorima uključuju naglašenu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, disbalans elektrolita i bubrežnu insuficijenciju. Pacijenta treba pažljivo pratiti, a terapija treba da bude simptomatska i suportivna. Predložene mjere uključuju primarnu detoksikaciju (ispiranje želuca, davanje adsorbensa) i mjere za povratak hemodinamske stabilnosti, uključujući primjenu alfa 1 adrenergičnih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, se slabo uklanja iz cirkulacije hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Inhibitori HMG-CoA reduktaze, druge kombinacije

**ATC kod:** C10BX06

#### *Acetilsalicilna kiselina*

Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno inhibiše agregaciju trombocita. Ovaj efekat na trombocitre nastaje uslijed acetilacije ciklooksigenaze. Time se ireverzibilno inhibiše sinteza tromboksana A<sub>2</sub> (prostaglandin koji podstiče agregaciju trombocita i vazokonstrukciju) u trombocitima. Ovaj efekat je trajan i obično traje tokom cijelih 8 dana životnog vijeka trombocita.

Paradoksalno, acetilsalicilna kiselina takođe inhibiše i sintezu prostaciklina (prostaglandina koji inhibiše agregaciju trombocita ali sa vazodilatatornim dejstvom) u endotelijalnim ćelijama krvnih sudova. Ovaj efekat je privremen. Čim se acetilsalicilna kiselina eliminiše iz krvi, u nukleisanim ćelijama endotela dolazi do ponovne sinteze prostaciklina. Zbog toga, pojedinačna niska dnevna doza acetilsalicilne kiseline (< 100 mg/dnevno) dovodi do inhibicije tromboksana A<sub>2</sub> u trombocitima a da pri tome ne utječe značajno ne sintezu prostaciklina.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

Acetilsalicilna kiselina pripada grupi kiselih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova sa analgetskim, antipiretskim i antiinflamatornim svojstvima. Mehanizam dejstva zasnovan je na nepovratnoj inhibiciji enzima ciklooksigenaze koji učestvuju u sintezi prostaglandina. Veće doze acetilsalicilne kiseline se koriste za liječenje blagih ili umjerenih bolova, povišene tjelesne temperature, kao i za liječenje akutnih i hroničnih upalnih oboljenja kao što je reumatoidni artritis.

Ekperimentalni podaci ukazuju da primjena ibuprofena može inhibirati efekte malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj primjeni. Podaci iz jedne studije pokazali su da primjena jedne doze od 400 mg ibuprofena 8 sati prije ili pola sata nakon primjene acetilsalicilne kiseline (aspirin, oblik sa trenutnim oslobađanjem, 81 mg) dovodi do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenja ovih podataka i nepouzdanost pri ekstrapolaciji ex vivo podataka na kliničku situaciju, ukazuju na to da ne može da se izvede čvrst zaključak u vezi sa redovnom primjenom ibuprofena, i ne može da se razmatra nijedan klinički relevantan efekat povremene primjene ibuprofena.

#### Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima od kojeg zavisi brzina konverzije 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzima A u mevalonat, jedan od prekursora sterola uključujući i holesterol. Trigliceridi i

**Odobreno  
ALMBIH  
14.5.2024.**



holesterol se u jetri inkorporiraju u VLDL lipoproteine (*Very Low-Density Lipoprotein*) i otpuštaju se u plazmu kojom dalje odlaze u periferna tkiva. LDL lipoprotein se stvara iz VLDL-a i katabolizuje se prvenstveno preko receptora sa vrlo visokim afinitetom za LDL (LDL receptori).

Atorvastatin snižava nivoe holesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i sintezu holesterola u jetri, i preko povećavanja broja hepatičkih LDL-receptora na površini ćelija, što omogućava povećano preuzimanje i katabolizam LDL čestica.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL i broj LDL čestica. Atorvastatin prouzrokuje veliko i trajno povećanje aktivnosti LDL receptora povezano sa povoljnom promjenom kvaliteta cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin efektivno smanjuje LDL-H kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, kod populacije koja normalno ne reaguje na hipolipemijske lijekove.

Pokazano je da atorvastatin snižava koncentraciju ukupnog holesterola (30%-46%), LDL-H (41%-61%), apolipoproteina B (34%-50%) i triglicerida (14%-33%) dok izaziva varijabilno povećanje HDL-H i apolipoproteina A1 u studijama odgovora na dozu. Ovi rezultati su isti i kod pacijenata koji boluju od heterozigotne familijarne hiperholesterolemije, nefamilijarnih formi hiperholesterolemije i miješanih hiperlipidemija, uključujući i pacijente koji boluju od dijabetes melitusa tip 2.

Pokazalo se da snižavanje ukupnog holesterola, LDL-H i apolipoproteina B smanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

### Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Efekat atorvastatina na fatalnu i ne-fatalnu koronarnu bolest srca je ispitivan u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pacijenti su bili sa hipertenzijom, 40-79 godina starosti, bez prethodnih infarkta miokarda ili terapije angine, i sa TC vrijednostima  $\leq 6.5$  mmol/l (251 mg/dl). Svi pacijenti su imali bar 3 od predefinisanih faktora kardiovaskularnog rizika: muški pol, starosti > od 55 godina, pušenje, dijabetes, anamnezu CHDa u prvom stepenu, TC: HDL-H >6, perifernu vaskularnu bolest, hipertrofiju lijeve ventrikule, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifičnu abnormalnost EKG-a, proteinuriju/albuminuriju. Od uključenih pacijenata, nisu svi bili ocjenjeni sa visokim rizikom za kardiovaskularni događaj.

Pacijenti su bili tretirani antihipertenzivnom terapijom (režim baziran na amlodipinu ili atenololu) i ili atorvastatin 10 mg dnevno ili (n=5,168) ili placebo (n=5,137).

Efekat atorvastatina na apsolutno i relativno smanjenje rizika je slijedeći:

Događaj	Relativna redukcija Rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs Placebo)	Apsolutna redukcija rizika <sup>1</sup> (%)	p-vrijednost
Fatalni CHD plus ne-fatalni MI	36%	100 vs. 154	1.1%	0.0005
Totalni kardiovaskularni događaj i procedura revaskularizacije	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008
Totalni koronarni događaj	29%	178 vs 247	1.4%	0.0006

<sup>1</sup> Na osnovu razlike u broju događaja koji se dešavaju u srednjem periodu praćenja 3.3 godine  
CHD = koronarna bolest srca; MI = infarct miokarda.

Ukupna smrtnost i kardiovaskularne smrtnosti nisu bile značajno smanjene (185 vs. 212 događaja, p=0.17 i 74 vs. 82 događaja, p=0.51). U podgrupi analiziranoj po polovima (81% muški, 19% ženski), korisni efekti atorvastatina su viđeni kod muškaraca ali nisu mogli biti ustanovljeni kod žena vjerovatno usljed niskog javljanja događaja u ovoj podgrupi, Ukupna i kardiovaskularne smrtnost su numerički bile više kod ženskih pacijenata (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ali bez statističkog značaja. Postojala je značajna interakcija u terapiji u grupi sa antihipertenzivima na početku terapije. Primarni završni događaj (fatalni CHD plus ne-fatalni MI) je značajno bio smanjen sa atorvastatinom kod pacijenata na terapiji amlodipinom (HR 0.47 (0.32-0.69), p=0.00008), ali ne kod onih na terapiji atenololom (HR 0.83 (0.59-1.17), p=0.287).

Efekat atorvastatina na fatalnu i ne-fatalnu kardiovaskularnu bolest je takođe bio procjenjivan u dvostruko slijepoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), na pacijentima sa tip2 dijabetesom, starosti 40-75 godina, bez prethodne anamneze kardiovaskularne bolesti i sa LDL-C  $\leq 4.14$  mmol/l (160 mg/dl) i TG  $\leq 6.78$  mmol/l (600 mg/dl). Svi pacijenti su imali bar 1 od slijedećih faktora

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

rizika: hipertenziju, trenutno status pušača, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Pacijenti su bili na terapiji ili atorvastatinom 10 mg dnevno (n=1,428) ili placebo (n=1,410) za srednje praćenje od 3.9 godina.

Efekat atorvastatina na apsolutno i relativno smanjenje rizika je slijedeći:

Događaji	Relativna redukcija Rizika (%)	Broj događaja (Atorvastatin vs Placebo)	Apsolutna redukcija rizika <sup>1</sup> (%)	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (fatalni i ne-fatalni AMI, tihi MI, akutna CHD smrt, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010
MI (fatalni i ne-fatalni AMI, tihi MI)	42%	38 vs 64	1.9%	0.0070
Moždani udar (Fatalni i ne-fatalni)	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

<sup>1</sup> Na osnovu razlike u broju događaja koji se dešavaju u srednjem periodu praćenja 3.9 godine

AMI = akutni infarct miokarda; CABG = bypass graft koronarne arterije ; CHD = koronarna bolest srca; MI = infarct miokarda; PTCA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije bilo dokaza za razliku u efektu terapije u odnosu na pol i starost pacijenata ili početni nivo LDL holesterola. Poželjni trend je primjećen u stopi smrtnosti (82 smrti u placebo grupi vs. 61 smrti u grupi koja je primala atorvastatin, p=0.0592).

### *Ramipril*

#### *Mehanizam djelovanja:*

Ramiprilat, aktivni metabolit prolijeka ramiprila, inhibiše enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin-konvertujući enzim (ACE); kininaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, a isto tako i degradaciju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjenje stvaranja angiotenzina II i inhibicija degradacije bradikinina dovodi do vazodilatacije.

Pošto angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosječan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je manji kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (afro-karipskih) (uobičajeno hipertenzivna populacija sa sniženim reninom) nego kod pacijenata koji nisu crne rase.

#### *Farmakodinamski efekti:*

##### Antihipertenzivna svojstva:

Primjena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Uopšteno, ne postoje velike promjene u protoku plazme kroz bubrege i nivou glomerularne filtracije. Primjena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom vodi smanjenju krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez naknadnog povećanja brzine srčanog ritma.

Kod većine pacijenata antihipertenzivno dejstvo vidljivo je za jedan do dva sata nakon uzimanja lijeka. Maksimalni efekat se javlja 3 - 6 sati nakon uzimanja lijeka i pokazalo se da se održava bar još 24 sata nakon primjene pojedinačne doze.

Maksimalni antihipertenzivni efekat je obično vidljiv poslije 3 do 4 nedjelje kontinuiranog liječenja ramiprilom. Pokazano je da se antihipertenzivno dejstvo održava pod dugotrajnom dvogodišnjom terapijom.

Nagli prekid primjene ramiprila ne dovodi do brzog i prekomjernog skoka krvnog pritiska.

##### Srčana insuficijencija:

Ramipril se kao dodatak konvencionalnoj terapiji diureticima i slobodno izabranim kardioglikozidima, pokazao efikasnijim kod pacijenata sa funkcionalnim klasama II-IV prema Njujorškoj asocijaciji za srce. Lijek je imao djelotvorno dejstvo na srčanu hemodinamiku (smanjenje pritiska ventrikularnog punjenja lijevog i desnog srca, smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora, povećanje učinka srčanog rada, i poboljšanje srčanih pokazatelja). Takođe se smanjuje i neuroendokrina aktivacija.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

### *Klinička efikasnost i bezbjednost*

Kardiovaskularna prevencija/zaštita bubrega:

Preventivna placebo-kontrolisana studija (HOPE-studija), sprovedena je na više od 9200 pacijenata kod kojih je primjenjivan ramipril kao standardna terapija. U studiju su bili uključeni pacijenti sa povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti praćene ili aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (istorija koronarne bolesti, moždani udar ili periferna vaskularna bolest) ili dijabetes melitusom sa najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentovana mikroalbuminurija, hipertenzija, povišen nivo ukupnog holesterola, nizak nivo holesterola visoke gustine ili pušenje cigareta).

Studija je pokazala da ramipril statistički značajno snižava incidencu infarkta miokarda, smrtnost od kardiovaskularnih uzroka i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarno kombinovani događaji).

Tabela 4: HOPE studija: glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost
	%	%		
<b>Svi pacijenti</b>	<b>n=4,645</b>	<b>N=4,652</b>		
<b>Primarno kombinovani događaji</b>	<b>14.0</b>	<b>17.8</b>	<b>0.78 (0.70-0.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Infarkt miokarda</i>	<i>9.9</i>	<i>12.3</i>	<i>0.80 (0.70-0.90)</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>Smrt izazvana kardiovaskularnim događajima</i>	<i>6.1</i>	<i>8.1</i>	<i>0.74 (0.64-0.87)</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>Moždani udar</i>	<i>3.4</i>	<i>4.9</i>	<i>0.68 (0.56-0.84)</i>	<i>&lt;0.001</i>
<b>Sekundarni ishodi</b>				
<i>Smrt izazvana bilo kojim razlogom</i>	<i>10.4</i>	<i>12.2</i>	<i>0.84 (0.75-0.95)</i>	<i>0.005</i>
<i>Potreba za revaskularizacijom</i>	<i>16.0</i>	<i>18.3</i>	<i>0.85 (0.77-0.94)</i>	<i>0.002</i>
<i>Hospitalizacija zbog nestabilne angine</i>	<i>12.1</i>	<i>12.3</i>	<i>0.98 (0.87-1.10)</i>	<i>NS</i>
<i>Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije</i>	<i>3.2</i>	<i>3.5</i>	<i>0.88 (0.70-1.10)</i>	<i>0.25</i>
<i>Komplikacije povezane sa dijabetesom</i>	<i>6.4</i>	<i>7.6</i>	<i>0.84 (0.72-0.98)</i>	<i>0.03</i>

MICRO-HOPE studija je prethodno definisana podstudija studije HOPE koja je istraživala utjecaj dodatne doze ramiprila od 10 mg na već uspostavljene režime doziranja u odnosu na placebo kod ukupno 3577 pacijenata sa normalnim ili povišenim krvnim pritiskom koji su imali najmanje 55 godina starosti (bez određivanja gornjeg limita starosti), većinski oboljelim od dijabetesa tipa 2 (i sa najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika).

Primarna analiza pokazuje da se kod 117 (6,5%) učesnika studije na terapiji ramiprilom i 149 (8,4%) na terapiji placebo razvila očigledna nefropatija, koja odgovara rezultatu RRR 24% ; 95 % CI [3-40], p =0,027.

Multicentrična randomizirana, duplo-slijepa sa uporednim grupama, placebo-kontrolisana REIN studija usmjerena je da bi se ocijenio efekat terapije ramiprilom na brzinu opadanja stope glomerularne funkcije (GFR) kod 352 normotenzivna ili hipertenzivna pacijenta (starih 18-70 godina) koji boluju od blage (srednje izlučivanje proteina urinom > 1 i < 3g/24 h) ili teške proteinurije (≥3g/24 h), uslovljene hroničnom nedijabetesnom nefropatijom. Obje subpopulacije bile su prospektivno stratifikovane.

Kod pacijenata sa ozbiljnom proteinurijom (stratumi su prijevremeno prekinuti zbog koristi za grupu pacijenata koja je uzimala ramipril) glavna analiza je pokazala da je mjesečno opadanje srednje brzine GFR bilo manje sa ramiprilom nego sa placebo; -0,54 (0,66) prema -0,88 (1,03) ml/min/mjesečno, p =0,038. Razlike u međugrupi

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

bile su prema tome 0,34 [0,03-0,65] mjesečno, i oko 4 ml/min/godišnje; kod 23,1 % pacijenata u grupi koja je uzimala ramipril dostignut je sekundarno kombinovani ishod dupliranja polaznih koncentracija serumskog kreatinina i/ili terminalne bubrežne bolesti (ESRD) (potreba za dijalizom ili transplantacijom bubrega) u odnosu na 45,5 % u placebo grupi (p=0,02).

Sekundarna prevencija poslije akutnog infarkta miokarda:

AIRE studija uključila je više od 2000 pacijenata sa prolaznim/trajnim kliničkim znacima srčane slabosti poslije dokumentovanog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom započeta je 3 do 10 dana poslije akutnog infarkta miokarda. Poslije prosječno 15 mjeseci praćenja studija je pokazala da je smrtnost kod pacijenata na terapiji ramiprilom bila 16,9%, a da je kod pacijenata na placebo terapiji smrtnost bila 22,6%. To znači da je apsolutno smanjenje smrtnosti bilo 5,7% , a smanjenje relativnog rizika bilo je 27% (95 % CI [11-40%]).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

U dvije velike randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivana je kombinovana primjena ACE-inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

ONTARGET studija je uključivala pacijente sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem, ili tip 2 dijabetes melitusom i dokazanim oštećenjem ciljnog organa u istoriji bolesti. VA NEPHRON-D studija je uključivala pacijente sa tip 2 dijabetes melitusom i dijabetesnom nefropatijom.

Rezultati navedenih studija nisu pokazali značajan povoljan efekat na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je primjećen povećan rizik za hiperkalemiju, akutno oštećenje bubrega i/ili hipotenziju u odnosu na monoterapiju. Uzevši u obzir slična farmakodinamska svojstva, navedeni rezultati su primjenjivi i na druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora stoga ne treba istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) studija dizajnirana je da se ispita korist uključivanja aliskirena standardnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa tip 2 dijabetes melitusom i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem, ili oba. Studija je prekinuta prije vremena zbog povećanog rizika za nepovoljne ishode. Kardiovaskularna smrtnost i infarkt su brojno bili učestaliji u aliskiren grupi nego u placebo grupi i neželjeni događaji i ozbiljni posmatrani neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su znatno učestalije prijavljivani u aliskiren grupi nego u placebo grupi.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove se odrekla obaveze da podnosi rezultate studija sa lijekom Trinomia kod svih podgrupa pedijatrijskih pacijenata u prevenciji ishemijske bolesti srca (vidjeti poglavlje 4.2 za više informacija o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina se metaboliše u glavni aktivni metabolit, salicilnu kiselinu, prije, tokom i nakon resorpcije. Metaboliti se uglavnom eliminišu putem bubrega. Pored salicilne kiseline, glavni metaboliti acetilsalicilne kiseline su glicinski konjugat salicilne kiseline (salicilurna kiselina), glukuronid etar i estar salicilne kiseline (salicil fenol i salicil acil glukuronid), kao i gentizinska kiselina, koja nastaje oksidacijom salicilne kiseline i njenog glicinskog konjugata.

Resorpcija acetilsalicilne kiseline nakon oralne primjene je brza i potpuna, u zavisnosti od formulacije. Hidroliza acetil ostatka iz acetilsalicilne kiseline se u određenoj mjeri odvija tokom prolaza kroz gastrointestinalnu sluzokožu. Maksimalni nivoi u plazmi se postižu nakon 10-20 minuta (kod acetilsalicilne kiseline) ili nakon 0,3 do 2 sata (kod ukupnih salicilata).

Kinetika eliminacije salicilne kiseline u velikoj mjeri zavisi od doze, budući da je kapacitet organizma da metaboliše salicilnu kiselinu ograničen (poluvrijeme eliminacije može da iznosi između 2 i 30 sati).

Poluvrijeme eliminacije acetilsalicilne kiseline iznosi samo par minuta, poluvrijeme eliminacije salicilne kiseline iznosi 2 sata nakon primjene doze od 0,5 g acetilsalicilne kiseline, 4 sata nakon primjene doze od 1 g, a povećava se na 20 h nakon primjene pojedinačne doze od 5 g.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

Veživanje za proteine plazme kod ljudi zavisi od koncentracije; prijavljene su vrijednosti od 49% do više od 70% kod acetilsalicilne kiseline, a 66% do 98% kod salicilne kiseline. Nakon primjene acetilsalicilne kiseline moguće je izmjeriti koncentraciju salicilne kiseline u likvoru i sinovijalnoj tečnosti. Salicilna kiselina prolazi kroz placentu i može da se detektuje u majčinom mlijeku.

#### Atorvastatin

##### *Resorpcija:*

Atorvastatin se brzo resorbuje poslije oralne primjene; maksimalna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) se postiže poslije 1-2 sata. Stepenn resorpcije i koncentracije atorvastatina u plazmi se povećavaju srazmjerno s povećanjem doze atorvastatina. Bioraspoloživost atorvastatina iz film tableta je 95 % do 99 % u odnosu na bioraspoloživost rastvora za oralnu primjenu. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti za HMG CoA reduktazu je približno 30 %. Mala sistemska raspoloživost se pripisuje presistemskom klirensu u sluznici gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmu u jetri pri prvom prolazu.

##### *Distribucija:*

Srednji volumen distribucije za atorvastatin je oko 381 litara. Atorvastatin je  $\geq 98$  % vezan za proteine plazme.

##### *Biotransformacija:*

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 do orto- i parahidroksi-derivata i raznih produkata beta-oksidacije. Pored ovih puteva ovi proizvodi se dalje metabolišu glukuronidacijom. In vitro inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksi-derivatima je ekvivalentna inhibiciji atorvastatinom. Oko 70 % cirkulišuće inhibitorne aktivnosti za HMG- CoA reduktazu se pripisuje aktivnim metabolitima.

##### *Eliminacija:*

Atorvastatin se izlučuje primarno preko žuči poslije hepatičkog i/ili ekstrahepatičkog metabolizma; međutim, izgleda da lijek ne podliježe značajno enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednje poluvrijeme eliminacije atorvastatina kod čovjeka je oko 14 sati, ali je poluvrijeme inhibitorne aktivnosti za HMG CoA reduktazu 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat hepatičkih transportera, polipeptida za prenos organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je identifikovan i kao supstrat efluksnih transportnih proteina otpornost na više lijekova 1 (MDR1) i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina.

##### *Posebne populacije:*

Starije osobe: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su više kod zdravih starijih osoba nego kod mladih odraslih osoba dok su efekti na lipide bili slični kao i kod mlađe populacije pacijenata.

Pedijatrijski pacijenti: U otvorenom, osmonedjeljnom ispitivanju, pedijatrijski pacijenti sa stadijumom 1 po Tanneru (N=15) i stadijumom  $\geq 2$  po Tanneru (N=24) (starosti od 6 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i kontrolnim vrijednostima LDL-H od  $\geq 4$  mmol/l liječeni su tabletama za žvakanje sa 5 ili 10 mg atorvastatina ili film tabletama sa 10 ili 20 mg atorvastatina, jednom dnevno. Tjelesna masa je jedina značajna kovarijansa u farmakokinetičkom modelu populacije koja je primala atorvastatin. Prividni oralni klirens atorvastatina kod pedijatrijskih ispitanika bio je sličan onom zabilježenom kod odraslih, nakon alometrijskog prilagođavanja prema tjelesnoj masi. Dosljedno smanjenje vrijednosti LDL-H i ukupnog holesterola zabilježeno je u rasponu doza atorvastatina i o-hidroksiatorvastatina.

Spol: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi kod žena se razlikuju (za oko 20 % je viša C<sub>max</sub> i za 10 % manja PIK) u odnosu na muškarce. Međutim, nije bilo klinički značajnih razlika u dejstvu na lipide između muškaraca i žena.

Insuficijencija bubrega: Bolest bubrega nema utjecaja na koncentracije atorvastatina ili njegovih aktivnih metabolita u plazmi, kao ni na njihove efekte na lipide.

Insuficijencija jetre: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su značajno povišene (oko 16 puta C<sub>max</sub> i 11 puta PIK) kod pacijenata sa hroničnom alkoholnom bolešću jetre (Child-Pugh B).

SLOC1B1 polimorfizam: OATP1B1 transportni protein učestvuje u preuzimanju svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i atorvastatin, od strane ćelija jetre. Kod pacijenata sa prisutnim polimorfizmom SLOC1B1

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti poglavlje 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transportni protein OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta povećanom sistemskom izloženosti (PIK) u odnosu na osobe koje nemaju ovu genotipsku varijantu (c.521TT). Kod ovih pacijenata je takođe moguće genetsko oštećenje hepatičkog preuzimanja atorvastatina. Moguće posljedice po efikasnost nisu poznate.

#### Ramipril

##### *Resorpcija:*

Nakon oralne primjene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta; maksimalna koncentracija u plazmi se postiže nakon jednog sata. Obim apsorpcije je najmanje 56 % i na nju ne utječe prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila je 45 %.

Maksimalna koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita u plazmi se postiže nakon 2 do 4 sata. Ravnotežna koncentracija ramiprilata u plazmi nakon jedne primjenjene doze dnevno uobičajenim dozama ramiprila, postiže se obično četvrtog dana liječenja.

##### *Distribucija:*

Oko 73 % ramiprila se vezuje za serumske proteine, dok je kod ramiprilata taj procenat oko 56 %.

##### *Metabolizam*

Ramipril se skoro u potpunosti metaboliše u ramiprilat i u estar diketopiperazina, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

##### *Eliminacija:*

Izlučivanje metabolita se odvija prvenstveno preko bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazno. Zbog njegove jačine, saturabilnog vezivanja za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat pokazuje produženu terminalnu fazu eliminacije pri veoma niskim koncentracijama u plazmi.

Efektivno poluvrijeme eliminacije ramiprilata nakon višestruke primjene ramiprila jednom dnevno iznosi 13 - 17 sati za doze od 5 - 10 mg ramiprila, i duže za niže doze od 1,25- 2,5mg ramiprila. Ova razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

Nivo ramiprila i njegovih metabolita u izlučenom mlijeku, nakon primjenjene pojedinačne oralne doze, ne može se detektovati. Ipak, efekat višestrukih doza nije poznat.

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 4.2): Izlučivanje ramiprilata je smanjeno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, a klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Ovo dovodi do povećanih koncentracija ramiprilata u plazmi. Samim tim je i smanjenje ovih koncentracija sporije nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 4.2): Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen zbog umanjene aktivnosti esteraza, te je nivo ramiprila u plazmi kod ovih pacijenata povećan. Međutim, maksimalne koncentracije ramiprilata se ne razlikuju od onih koje se javljaju kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Sa kombinacijom aktivnih supstanci nije rađena nijedna pretklinička studija bezbjednosti.

#### *Acetilsalicilna kiselina*

Pretklinički bezbjednosni profil acetilsalicilne kiseline je dobro dokumentovan. U studijama na životinjama, salicilati nisu pokazali oštećenja organa osim oštećenja bubrega u slučaju velikih doza.

Acetilsalicilna kiselina je ispitana detaljno *in vitro* i *in vivo* vezano za njen mutageni potencijal. Nalazi nisu dali relevantne dokaze o mutagenim efektima. Isto važi i za studije o kancerogenosti.

Salicilati su pokazali teratogena svojstva kod nekoliko životinjskih vrsta. Registrovani su poremećaji implantacije, embriotoksični i fetotoksični efekti, kao i poremećaji sposobnosti učenja kod potomstva.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

### Atorvastatin

Atorvastatin nije ispoljio mutageni i klastogeni potencijal u četiri testa *in vitro*, kao ni u jednom *in vivo* modelu. Atorvastatin nije bio kancerogen kod pacova, ali su visoke doze kod miševa (koje dovode do 6-11 puta povećane vrijednosti PIK 0-24 u odnosu na vrijednosti koje se postižu kod ljudi nakon primjene najviše preporučene doze) dovele do pojave hepatocelularnog adenoma kod mužjaka i hepatocelularnog karcinoma kod ženki.

Dokazi iz eksperimentalnih studija na životinjama ukazuju na to da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embriona ili fetusa. Atorvastatin nije imao utjecaja na fertilitet i nije bio teratogen kod pacova, kunića i pasa. Ipak, toksičnost kod fetusa uočena je kod pacova i kunića pri primjeni doza koje su bile toksične za majku. Kod mladunaca pacova primjećen je odloženi razvoj i smanjeno postnatalno preživljavanje pri izlaganju gravidnih ženki visokim dozama atorvastatina. Postoji dokaz o prolasku kroz placentu kod pacova. Koncentracije atorvastatina u plazmi kod pacova slične su koncentracijama u mlijeku. Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko kod ljudi.

### Ramipril

Oralna primjena ramiprila nije pokazala akutno toksično dejstvo kod glodara i pasa. Studije hronične oralne primjene sprovedene su na pacovima, psima i majmunima. Kod sve tri vrste nađene su naznake promjena u nivou elektrolita u plazmi i u krvnoj slici.

Kao posljedica farmakodinamske aktivnosti ramiprila kod pasa i majmuna je primjećeno izraženo uvećanje jukstaglomerularnog aparata pri primjeni dnevnih doza od 250 mg/kg/dan. Pacovi, psi i majmuni su podnosili dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg/dan, tim redom, bez štetnih dejstava. Primjećeno je ireverzibilno oštećenje bubrega kod mladunaca pacova kod kojih je primjenjena pojedinačna doza ramiprila.

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova, kunića i majmuna nisu pokazale teratogena svojstva ramiprila. Fertilitet nije bila smanjena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova. Primjena ramiprila kod pacova za vrijeme trudnoće i laktacije proizvela je ireverzibilno oštećenje bubrega (dilataciju bubrežne čašice) kod potomstva pri primjeni dnevne doze od 50 mg/kg ili više.

Obimna ispitivanja mutagenosti korišćenjem većeg broja sistema testiranja nisu pokazala da ramipril ima mutagena ili genotoksična svojstva. Dugoročne studije karcinogenosti na miševima i pacovima nisu pružile dokaz o karcinogenim efektima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Trinomia 20 mg/100 mg/2,5 mg, tvrde kapsule

#### *Jezgro*

Mikrokristalna celuloza (E460)  
Talk (E553)  
Natrijum skrob glikolat (tip A)  
Laktoza monohidrat  
Preželatinizovani skrob (kukuruz)  
Kalcijum-karbonat (E170)  
Hidroksipropilceluloza (E463)  
Polisorbat 80 (E433)  
Krospovidon (tip A)  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat  
Hipromeloza (E464)  
Natrijum stearil fumarat

#### *Film*

Polivinil alkohol  
Titanijum-dioksid (E171)  
Talk (E553)

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

Lecitin (soja) (E322)  
Ksantan guma (E415)  
Hipromeloza (E464)  
Trietil citrat (E1505)  
Povidon  
Žuti željezni oksid (E172)  
Crni željezni oksid (E172)

*Omotač kapsule:*

Želatin (E441)  
Titanijum-dioksid (E171)  
Crni željezni oksid (E172)  
Šelak glazura  
Crni željezni oksid (E172)

Trinomia 20 mg/100 mg/5 mg, tvrde kapsule

*Jezgro*

Mikrokristalna celuloza (E460)  
Talk (E553)  
Natrijum skrob glikolat (tip A)  
Laktoza monohidrat  
Preželatinizovani skrob (kukuruz)  
Kalcijum-karbonat (E170)  
Hidroksipropilceluloza (E463)  
Polisorbat 80 (E433)  
Krospovidon (tip A)  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat  
Hipromeloza (E464)  
Natrijum stearil fumarat

*Film*

Polivinil alkohol  
Titanijum-dioksid (E171)  
Talk (E553)  
Lecitin (soja) (E322)  
Ksantan guma (E415)  
Hipromeloza (E464)  
Trietil citrat (E1505)  
Povidon  
Žuti željezni oksid (E172)  
Crni željezni oksid (E172)

*Omotač kapsule:*

Želatin (E441)  
Titanijum-dioksid (E171)  
Crni željezni oksid (E172)  
Crveni željezni oksid (E172)  
Šelak glazura  
Crni željezni oksid (E172)

Trinomia 20 mg/100 mg/10 mg, tvrde kapsule

*Jezgro*

Mikrokristalna celuloza (E460)

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**



Talk (E553)  
Natrijum skrob glikolat (tip A)  
Laktoza monohidrat  
Preželatinizovani skrob (kukuruz)  
Kalcijum-karbonat(E170)  
Hidroksipropilceluloza (E463)  
Polisorbat 80 (E433)  
Krospovidon (tip A)  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat  
Hipromeloza (E464)  
Natrijum stearyl fumarat

*Film*

Polivinil alkohol  
Titanijum-dioksid (E171)  
Talk (E553)  
Lecitin (soja) (E322)  
Ksantan guma (E415)  
Hipromeloza (E464)  
Trietil citrat (E1505)  
Povidon  
Žuti željezni oksid (E172)  
Crni željezni oksid (E172)

*Omotač kapsule:*

Želatin (E441)  
Titanijum-dioksid (E171)  
Crveni željezni oksid (E172)  
Šelak glazura  
Crni željezni oksid (E172)

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

## 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 30 °C.

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kartonske kutije sa 28 kapsula (4 blistera po 7 kapsula) u tvrdim i perforiranim aluminijumskim blisterima za pojedinačnu dozu.

Blister se sastoji od aluminijumske folije i folije koja se sastoji od OPA filma, aluminijum laminata i filma od polivinil hlorida (PVC).

## 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

U skladu sa zakonskim propisima.

## 6.7. Režim izdavanja

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.5.2024.**

Na ljekarski recept.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

Amicus Pharma doo, Fra Anđela Zvizdovića 1, 71 000 Sarajevo, BiH

**Proizvođač (administrativno sjedište)**

Ferrer International, SA Gran Vía Carlos III, 94, 08028 Barcelona Španija

**Proizvođač gotovog lijeka**

Ferrer International, Joan Buscalla 1-9, 08173 Sant Cugat Del Valles, Barcelona Španija

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Trinomia 28 x (20 mg/ 100 mg/ 2,5 mg), tvrde kapsule : 04-07.3-2-11865/20 od 02.06.2022

Trinomia 28 x (20 mg/ 100 mg/ 5 mg), tvrde kapsule : 04-07.3-2-11866/20 od 02.06.2022

Trinomia 28 x (20 mg/ 100 mg/10 mg), tvrde kapsule : 04-07.3-2-11867/20 od 02.06.2022

**9. DATUM ZADNJE REVIZIJE**

14.05.2024.godine

**Odobreno  
ALMBIH  
14.5.2024.**