Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Kapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Enthält 73,61 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg

Hartschalen-Gelatinekapseln der Größe 0 (Länge ca. 21,7 mm) mit einem opaken hellrosafarbenen Unter- und Oberteil und dem Aufdruck „AAR 100/20/10“, bestehend aus 2 weißen oder fast weißen Filmtabletten mit jeweils 50 mg Acetylsalicylsäure und der Prägung „AS“, 2 grünlich-bräunlichen Filmtabletten mit jeweils 10 mg Atorvastatin und der Prägung „AT“ sowie 1 hellgelben Filmtablette mit 10 mg Ramipril und der Prägung „R1“.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg

Hartschalen-Gelatinekapseln der Größe 0 (Länge ca. 21,7 mm) mit einem opaken hellrosafarbenen Oberteil und einem opaken hellgrauen Unterteil und dem Aufdruck „AAR 100/20/5“, bestehend aus 2 weißen oder fast weißen Filmtabletten mit jeweils 50 mg Acetylsalicylsäure und der Prägung „AS“, 2 grünlich-bräunlichen Filmtabletten mit jeweils 10 mg Atorvastatin und der Prägung „AT“ sowie 1 hellgelben Filmtablette mit 5 mg Ramipril und der Prägung „R5“.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg

Hartschalen-Gelatinekapseln der Größe 0 (Länge ca. 21,7 mm) mit einem opaken hellrgrauen Unter- und Oberteil und dem Aufdruck „AAR 100/20/2,5“, bestehend aus 2 weißen oder fast weißen Filmtabletten mit jeweils 50 mg Acetylsalicylsäure und der Prägung „AS“, 2 grünlich-bräunlichen Filmtabletten mit jeweils 10 mg Atorvastatin und der Prägung „AT“ sowie 1 hellgelben Filmtablette mit 2,5 mg Ramipril und der Prägung „R2“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trinomia wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Patienten, die derzeit mit äquivalenten therapeutischen Dosierungen von Acetylsalicylsäure, Atorvastatin und Ramipril entsprechend eingestellt sind, können direkt auf Trinomia Kapseln umgestellt werden.

Die Einleitung der Therapie muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen beträgt die anzustrebende Erhaltungsdosis von Ramipril 10 mg 1-mal täglich.

Kinder und Jugendliche

Trinomia darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Tagesdosis anhand der Kreatinin-Clearance festgelegt werden (siehe Abschnitt 5.2):

- Bei einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril 5 mg.

Bei Hämodialyse-Patienten bzw. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Trinomia kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion darf Trinomia nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Leberfunktionstests müssen vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen es zu einem Transaminasenanstieg kommt, müssen bis zur Rückbildung der Auffälligkeit(en) beobachtet werden. Sollte ein Anstieg der Transaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes (ULN) fortdauern, wird das Absetzen von Trinomia empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Darüber hinaus beträgt die Tageshöchstdosis von Ramipril bei diesen Patienten 2,5 mg und die Behandlung muss unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit schwerer oder aktiver Einschränkung der Leberfunktion ist Trinomia kontraindiziert (siehe

Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei sehr alten und gebrechlichen Patienten muss die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Art der Anwendung

Trinomia Hartkapseln sind zum Einnehmen vorgesehen.

Von Trinomia ist täglich 1 einzelne Kapsel, vorzugsweise nach einer Mahlzeit, einzunehmen.

Trinomia muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Kapsel darf vor dem Schlucken weder zerkaut noch zerkleinert werden. Die Kapsel darf nicht geöffnet werden. Das Verschlusssystem garantiert die pharmakologischen Eigenschaften der Wirkstoffe.

Bei der Einnahme von Trinomia ist Grapefruitsaft zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Salicylate, gegen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder gegen Tartrazin
- Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss
- Bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika
- Akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen
- Hämophilie und andere Blutungsstörungen
- Stark eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwere Herzinsuffizienz
- Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Anwendung von Trinomia mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml / min / 1,73 m^2) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Patienten mit Nasenpolypen im Zusammenhang mit Asthma, das durch Acetylsalicylsäure ausgelöst oder verschlimmert wird
- Aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3- fache des oberen Normalwerts (siehe Abschnitt 4.4)
- Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Tipranavir oder Ritonavir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem bei Einnahme von ACE- Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs])
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- Ramipril darf nicht bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen angewendet werden.
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit Fieber, Grippe oder Windpocken besteht die Gefahr für die Entwicklung des Reye-Syndroms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trinomia ist nur als Substitutionstherapie bei Patienten anzuwenden, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind.

Warnhinweise für spezielle Patientengruppen:

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Überempfindlichkeit gegen andere Analgetika/Antiphlogistika/Antipyretika/Antirheumatika oder sonstige Allergene (siehe Abschnitt 4.3)
- Vorliegen anderer bekannter Allergien (z. B. Hautreaktionen, Pruritus, Urtikaria), Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen) und bei anderen chronischen Atemwegserkrankungen (siehe Abschnitt 4.3)
- Patienten mit anamnestisch bekannten Magen- oder Darm-Ulzera oder Magen-Darm-Blutungen (siehe Abschnitt 4.3)

- Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Patienten mit besonderem Hypotonie-Risiko: Bei Patienten mit starker Aktivierung des Renin-Angiotensin- Aldosteron-Systems, bei vorübergehender oder persistierender Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt, bei Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischämie; bei akuter Hypotonie ist eine ärztliche Überwachung mit Kontrollen des Blutdrucks erforderlich, um das Risiko eines akuten ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion infolge der ACE-Hemmung zu vermindern (Abschnitt 4.3).
- Verschlechterung der kardiovaskulären Kreislaufsituation (renovaskuläre Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, Volumendepletion, größere operative Eingriffe, Sepsis oder schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse)
- Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Patienten, bei denen ein Risiko für erhöhte Harnsäurespiegel besteht
- Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist
- diagnostizierter Schwangerschaft; die Behandlung ist in diesem Fall sofort zu beenden, gegebenenfalls ist mit einer alternativen Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6)
- ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.
  Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Ramipril bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe zur Blutdrucksenkung weniger wirksam ist, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Eine Überwachung unter der Behandlung ist erforderlich bei:

- gleichzeitiger Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSARs), Kortikosteroiden, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzien
- gleichzeitiger Behandlung mit Ibuprofen
- Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten
- Operationen: Die Therapie mit Trinomia muss einige Tage vor einem größeren operativen Wahleingriff sowie beim Eintreten eines gravierenderen internistischen oder chirurgischen Zustands vorübergehend abgesetzt werden. Bei kleineren Eingriffen wie Zahnextraktionen kann Trinomia zu einer Verlängerung der Blutungszeit beitragen.
- Eine besonders sorgfältige Überwachung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach einer Nierentransplantation besteht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.
- Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie besteht, d. h. bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Patienten über 70 Jahre, bei Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus, bei Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose, sowie bei Patienten, die gleichzeitig Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Plasmakalium ansteigen lassen, anwenden; hier werden regelmäßige Kontrollen des Serumkaliums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweise bezüglich bestimmter Nebenwirkungen:

Wirkungen auf die Leber

Leberfunktionstests müssen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinträchtigen und Myalgie, Myositis und Myopathie hervorrufen, die zu einer Rhabdomyolyse fortschreiten können, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Kreatinkinase (CK)-Spiegel (> 10-fache des ULN), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit Nierenversagen als mögliche Folge charakterisiert ist. Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (auf mehr als das 5-fache des ULN) erhöht sind, darf mit der Therapie nicht begonnen werden. Die Behandlung mit Trinomia muss abgebrochen werden, wenn klinisch signifikant erhöhte CK-Spiegel (> 10 x ULN) auftreten oder wenn eine Rhabdomyolyse diagnostiziert wird oder ein Verdacht darauf besteht.

Die Messung der Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach starken körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für den CK-Anstieg erfolgen, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Sofern die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (auf mehr als das 5-fache des ULN), sollte die Messung zur Befundbestätigung innerhalb von 5-7 Tagen wiederholt werden.

Die Gefahr einer Rhabdomyolyse und damit zusammenhängender Ereignisse (d. h. Myopathie) ist erhöht, wenn Trinomia zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 oder Transportproteinen angewendet wird. Das Myopathierisiko kann auch bei gleichzeitiger Anwendung von Fibrinsäurederivaten (incl. Gemfibrozil), Erythromycin, Niacin, Ezetimib, Telaprevir oder der Kombination von Tipranavir/Ritonavir erhöht sein. In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Trinomia erforderlich ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der gleichzeitigen Behandlung erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Während der Behandlung

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen, -krämpfe oder -schwäche umgehend zu berichten, insbesondere, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome unter der Behandlung mit Atorvastatin auftreten, müssen die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn diese Spiegel erheblich (auf > 5 x ULN) erhöht sind, muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei stark ausgeprägten Muskelsymptomen mit täglichen Beschwerden muss auch dann ein Abbruch der Behandlung erwogen werden, wenn die CK-Werte auf 5 x ULN erhöht sind.
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Spiegel auf normale Werte abgesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorvastatin oder die Einleitung einer Therapie mit einem anderen Statin unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Behandlung mit Trinomia muss abgebrochen werden, wenn klinisch signifikant erhöhte CK-Spiegel (> 10 x ULN) auftreten oder wenn eine Rhabdomyolyse diagnostiziert wird oder ein Verdacht darauf besteht.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen einschließlich Atorvastatin über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Interstitielle Lungenkrankheit

Insbesondere unter Langzeittherapie wurde unter einigen Statinen vereinzelt über eine interstitielle Lungenerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung muss die Statintherapie beendet werden.

Diabetes mellitus

Patienten, bei denen ein Risiko für Diabetes besteht (Nüchternblutzucker 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, erhöhte Triglyzeride, Hypertonie), sind entsprechend den nationalen Leitlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, darunter auch Ramipril, behandelt wurden, ist über das Auftreten von Angioödemen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten eines Angioödems muss Trinomia abgesetzt werden.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12-24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständiger Rückbildung der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, darunter auch Ramipril, behandelt wurden, ist über das Auftreten von intestinalen Angioödemen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten lagen Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen) vor.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet warden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von Trinomia erwogen werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet; auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Kontrollen der Leukozytenwerte werden empfohlen. Häufigere Kontrollen sind ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z. B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Charakteristischerweise ist der Husten trocken, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten ist in der Differentialdiagnose des Hustens zu berücksichtigen.

Lactose

Trinomia enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure - pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Acetylsalicylsäure

- ***sonstige Thrombozytenaggregationshemmer:*** Thrombozytenaggregationshemmer wie Ticlopidin und Clopidogrel können zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit führen.
- ***andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika und Antirheumatika:*** Diese Substanzen erhöhen das Risiko gastrointestinaler Blutungen und Ulzera.
- ***systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Substitutionstherapie bei Morbus Addison):*** Systemische Glukokortikoide erhöhen das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen.
- ***Diuretika:*** NSARs können akutes Nierenversagen auslösen, insbesondere bei dehydrierten Patienten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Trinomia und Diuretika werden Kontrollen der korrekten Hydratation der Patienten empfohlen.
- ***Alkohol:*** Alkohol erhöht das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen.
- ***selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs):*** SSRIs erhöhen durch synergistische Effekte das Blutungsrisiko, insbesondere das Risiko gastrointestinaler Blutungen.
- ***Urikosurika:*** Bei gleichzeitiger Behandlung mit Trinomia kommt es zu einer Abschwächung der Wirkung von Urikosurika und zu einem Anstieg der Plasmaspiegel der Acetylsalicylsäure durch Verminderung ihrer Ausscheidung.

Einfluss von Acetylsalicylsäure auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

- ***Antikoagulanzien und Thrombolytika:*** Acetylsalicylsäure kann bei Einnahme vor oder gleichzeitig mit Antikoagulanzien und Thrombolytika das Blutungsrisiko erhöhen. Daher müssen Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien und Thrombolytika benötigen, auf Anzeichen äußerer oder innerer Blutungen überwacht werden.
- ***Digoxin:*** NSARs erhöhen die Plasmaspiegel von Digoxin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit oder bei Absetzen von Trinomia werden Kontrollen der Digoxin-Plasmaspiegel empfohlen.
- ***Antidiabetika einschließlich Insulin:*** Bei gleichzeitiger Anwendung von Trinomia und Antidiabetika einschließlich Insulin erhöht sich die blutzuckersenkende Wirkung dieser Arzneimittel. Blutzuckerkontrollen werden empfohlen (siehe Abschnitt „Ramipril - pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen“ unter „Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ weiter unten).
- ***Methotrexat:*** Salicylate können Methotrexat aus seinen Plasmaprotein-Bindungsstellen verdrängen und dessen renale Clearance vermindern, sodass es zu toxischen Methotrexat-Plasmakonzentrationen kommt. Eine gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei einer Methotrexat-Dosierung von weniger als 15 mg pro Woche müssen insbesondere zu Behandlungsbeginn Kontrollen von Nierenfunktion und Blutbild erfolgen.
- ***Valproinsäure:*** Salicylate können Valproinsäure aus ihren Plasmaprotein-Bindungsstellen verdrängen und deren Metabolisierung vermindern, sodass es zu einem Anstieg der Valproinsäure-Plasmakonzentrationen kommt.
- ***Ibuprofen:*** Zum Wechselwirkungspotential bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure und einer Langzeittherapie mit Ibuprofen ist die Datenlage unschlüssig; einige experimentelle Daten wiesen allerdings auf eine Abschwächung der Wirkung auf die Thrombozytenaggregation hin (siehe Abschnitt 5.1).
- ***Antazida:*** Antazida können durch Alkalisierung des Urins die renale Elimination von Salicylaten erhöhen.
- ***ACE-Hemmer:*** Obwohl berichtet wurde, dass Acetylsalicylsäure durch Verminderung der Synthese vasodilatatorischer Prostaglandine die günstige Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen kann, wurde in mehreren Studien eine negative Wechselwirkung mit ACE-Hemmern zwar bei hohen Dosen von Acetylsalicylsäure (d. h. ≥ 325 mg), hingegen nicht bei niedrigen Dosen von Acetylsalicylsäure (d. h. ≤ 100 mg) beobachtet.
- ***Ciclosporin:*** NSARs können die Nephrotoxizität von Ciclosporin durch Effekte, die von renalen Prostaglandinen vermittelt werden, verstärken. Insbesondere bei älteren Patienten werden sorgfältige Kontrollen der Nierenfunktion empfohlen.
- ***Vancomycin:*** Acetylsalicylsäure kann das Risiko einer Ototoxizität von Vancomycin erhöhen.
- ***Interferon-α:*** Acetylsalicylsäure vermindert die Aktivität von Interferon-α.
- ***Lithium:*** NSARs vermindern die Lithium-Ausscheidung und führen so zu einem Anstieg der Lithium-Plasmaspiegel, welche toxische Werte erreichen können. Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und NSARs wird nicht empfohlen. Sofern diese Kombination erforderlich ist, müssen zu Therapiebeginn, bei Dosisanpassungen sowie beim Absetzen der Behandlung sorgfältige Kontrollen der Lithium- Plasmakonzentration erfolgen.
- ***Barbiturate:*** Acetylsalicylsäure erhöht die Plasmaspiegel von Barbituraten.
- ***Zidovudin:*** Acetylsalicylsäure kann die Plasmaspiegel von Zidovudin durch kompetitive Hemmung der Glukuronidierung oder direkte Hemmung der hepatischen mikrosomalen Metabolisierung erhöhen.

- ***Phenytoin:*** Acetylsalicylsäure kann die Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen.
- ***Laboruntersuchungen:*** Acetylsalicylsäure kann folgende Laborwerte verändern:
  - Blut: Erhöhung (biologisch) von Transaminasen (ALT und AST), alkalischer Phosphatase, Ammoniak, Bilirubin, Cholesterin, Kreatinkinase, Digoxin, freiem Thyroxin, Lactatdehydrogenase (LDH), Thyroxin-bindendem Globulin, Triglyzeriden, Harnsäure und Valproinsäure; Erhöhung (analytische Interferenz) von Glucose, Paracetamol und Gesamteiweiß; Verminderung (biologisch) von freiem Thyroxin, Glucose, Phenytoin, TSH, TSH-RH, Thyroxin, Triglyzeriden, Triiodthyronin, Harnsäure und Kreatin-Clearance; Verminderung (analytische Interferenz) von Transaminasen (ALT), Albumin, alkalischer Phosphatase, Cholesterin, Kreatinkinase, Lactatdehydrogenase (LDH) und Gesamteiweiß
  - Urin: Verminderung (biologisch) von Estriol; Verminderung (analytische Interferenz) von 5- Hydroxyindolessigsäure, 4-Hydroxy-3-methoxymandelsäure, Gesamtestrogenen und Glucose

Atorvastatin - pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin

Atorvastatin wird durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat für Transportproteine, z. B. den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathie-Risiko führen. Dieses Risiko könnte auch erhöht sein bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und anderen Arzneimitteln mit dem Potential, eine Myopathie auszulösen, wie z. B. Fibrinsäurederivate und Ezetimib (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren

Für starke CYP3A4-Inhibitoren wurde gezeigt, dass diese zu deutlich erhöhten Atorvastatin-Konzentrationen führen (siehe Tabelle 1 und spezifische Angaben weiter unten). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4- Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir etc.) sollte möglichst vermieden werden. Sofern eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Atorvastatin nicht vermieden werden kann, werden entsprechende klinische Kontrollen des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Unter der Anwendung von Erythromycin in Kombination mit Statinen wurde ein erhöhtes Myopathie-Risiko beobachtet. Interaktionsstudien zur Erfassung von Wirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin wurden nicht durchgeführt. Sowohl von Amiodaron als auch von Verapamil ist bekannt, dass sie die CYP3A4-Aktivität hemmen; bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin kann es daher zu einer erhöhten Exposition gegenüber Atorvastatin kommen. Somit empfiehlt sich bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren eine entsprechende klinische Überwachung des Patienten. Nach Beginn der Anwendung bzw. nach Dosisanpassungen des Inhibitors werden entsprechende klinische Kontrollen empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlichen Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin führen.

Wegen des 2-fachen Wechselwirkungsmechanismus von Rifampicin (Induktion von Cytochrom P450 3A4 und Hemmung des Hepatozyten-Aufnahmetransporters OATP1B1) wird bei Komedikation die zeitgleiche Einnahme von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da die zeitlich versetzte Gabe von Atorvastatin nach Anwendung von Rifampicin mit einer erheblichen Abnahme der Atorvastatin-Plasmakonzentrationen in Verbindung gebracht wurde. Der Einfluss von Rifampicin auf die Atorvastatin-Konzentration in den Hepatozyten ist jedoch nicht bekannt, und wenn eine Komedikation nicht vermieden werden kann, müssen die Patienten sorgfältig auf Wirksamkeit überwacht werden.

Transportprotein-Inhibitoren

Inhibitoren von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin) können die systemische Exposition gegenüber Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Der Einfluss einer Hemmung hepatischer Aufnahmetransporter auf die Atorvastatin-Konzentrationen in den Hepatozyten ist nicht bekannt. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, empfiehlt sich eine klinische Überwachung auf Wirksamkeit (siehe Tabelle 1).

Gemfibrozil/Fibrinsäurederivate

Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit die Muskulatur betreffenden Ereignissen, einschließlich Rhabdomyolyse, verbunden. Das Risiko dieser Ereignisse kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fibrinsäurederivaten und Atorvastatin erhöht sein. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, müssen die Patienten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Die Anwendung von Ezetimib allein wurde mit die Muskulatur betreffenden Ereignissen, einschließlich Rhabdomyolyse, in Verbindung gebracht. Das Risiko dieser Ereignisse kann daher bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin erhöht sein. Eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

Colestipol

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren (um ca. 25%) erniedrigt, wenn Colestipol zusammen mit Atorvastatin verabreicht wurde. Jedoch waren die Wirkungen auf die Lipide stärker ausgeprägt, wenn Atorvastatin und Colestipol zusammen angewendet wurden, als wenn eines der Arzneimittel allein gegeben wurde.

Fusidinsäure

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Atorvastatin und Fusidinsäure durchgeführt. Wie bei anderen Statinen wurde im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen auch bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und Fusidinsäure über die Muskulatur betreffende Ereignisse, einschließlich Rhabdomyolyse, berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, und ein vorübergehendes Absetzen der Atorvastatin-Therapie kann angezeigt sein.

Colchicin

Obwohl keine Wechselwirkungsstudien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, sind Fälle von Myopathie berichtet worden, bei denen Atorvastatin gleichzeitig mit Colchicin verabreicht wurde. Atorvastatin und Colchicin dürfen nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.

Einfluss von Atorvastatin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Digoxin

Bei mehrmaliger gleichzeitiger Gabe von Digoxin und 10 mg Atorvastatin stiegen die Steady-State- Konzentrationen von Digoxin geringfügig an. Patienten, die Digoxin einnehmen, müssen entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethindron und Ethinylestradiol.

Warfarin

In einer klinischen Studie an chronisch mit Warfarin behandelten Patienten bewirkte die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin 80 mg täglich zusammen mit Warfarin während der ersten 4 Behandlungstage eine geringfügige Abnahme der Prothrombinzeit um etwa 1,7 Sekunden mit Normalisierung der Werte innerhalb von 15 Tagen unter der Atorvastatin-Therapie. Obwohl klinisch relevante Wechselwirkungen mit Antikoagulanzien nur sehr selten berichtet wurden, muss die Prothrombinzeit bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzien einnehmen, vor Beginn der Behandlung mit Atorvastatin und während der Frühphase der Therapie häufig genug bestimmt werden, um sicherzustellen, dass es zu keiner nennenswerten Veränderung der Prothrombinzeit kommt. Sobald eine stabile Prothrombinzeit dokumentiert ist, können die Prothrombinzeit-Kontrollen in den üblicherweise für Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzien empfohlenen Abständen erfolgen. Wenn Trinomia abgesetzt wird, muss analog vorgegangen werden. Die Atorvastatin-Therapie wurde bei Patienten, die keine Antikoagulanzien einnahmen, nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

Tabelle 1: Einfluss gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierungsschema	***Atorvastatin***		
	Dosis (mg)	***Veränderung der AUC[&]***	***klinische Empfehlung[#]***
Tipranavir 500 mg 2-mal täglich/Ritonavir 200 mg 2-mal täglich, 8 Tage (Tage 14-21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4-fach	Trinomia ist in diesen Fällen kontraindiziert.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg, EG	↑ 7,9-fach	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg 1-mal täglich über 28 Tage	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	20 mg 1-mal täglich über 4 Tage	↑ 5,9-fach	Keine spezielle Empfehlung. Bei Atorvastatin-Dosen über 20 mg wäre eine klinische Überwachung dieser Patienten zu empfehlen.
Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich, 9 Tage	80 mg 1-mal täglich über 8 Tage	↑ 4,4-fach	
Saquinavir 400 mg 2-mal täglich/Ritonavir (300 mg 2-mal täglich von Tag 5-7, gesteigert auf 400 mg 2-mal täglich an Tag 8), Tage 5-18, 30 min nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg 1-mal täglich über 4 Tage	↑ 3,9-fach	Keine spezielle Empfehlung.
Darunavir 300 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 9 Tage	10 mg 1-mal täglich über 4 Tage	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg 1-mal täglich, 4 Tage	40 mg, EG	↑ 3,3-fach	

Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg 1-mal täglich über 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg 1-mal täglich über 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1250 mg 2-mal täglich, 14 Tage	10 mg 1-mal täglich über 28 Tage	↑ 1,7-fach^	Keine spezielle Empfehlung.
Grapefruitsaft, 240 ml 1-mal täglich*	40 mg, EG	↑ 37%	Die gleichzeitige Einnahme von großen Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg 1-mal täglich, 28 Tage	40 mg, EG	↑ 51%	Nach Behandlungsbeginn oder Dosisanpassungen von Diltiazem wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg 4-mal täglich, 7 Tage	10 mg, EG	↑ 33%^	Eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Amlodipin 10 mg, Einmalgabe	80 mg, EG	↑ 18%	Keine spezielle Empfehlung.
Cimetidin 300 mg 4-mal täglich, 2 Wochen	10 mg 1-mal täglich über 4 Wochen	↓ weniger als 1%	Keine spezielle Empfehlung.
Antazida-Suspension von Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml 4- mal täglich, 2 Wochen	10 mg 1-mal täglich über 4 Wochen	↓ 35%^	Keine spezielle Empfehlung.
Efavirenz 600 mg 1-mal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	↓ 41%	Keine spezielle Empfehlung.
Rifampicin 600 mg 1-mal täglich, 7 Tage (Komedikation)	40 mg, EG	↑ 30%	Sofern eine Komedikation nicht vermieden werden kann, wird die zeitgleiche Gabe von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin und die Durchführung klinischer Kontrollen empfohlen.
Rifampicin 600 mg 1-mal täglich, 5 Tage (getrennte Gabe)	40 mg, EG	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg 2-mal täglich, 7 Tage	40 mg, EG	↑ 35%	Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Fenofibrat 160 mg 1-mal täglich, 7 Tage	40 mg, EG	↑ 3%	Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Boceprevir 800 mg 3-mal täglich, 7 Tage	40 mg, EG	↑ 2,3-fach	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin- Dosis darf bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

& Die als x-fache Veränderung angegebenen Daten stellen einen einfachen Quotienten aus Komedikation und alleiniger Atorvastatin-Gabe dar (d. h. 1-fach = keine Veränderung). Die als prozentuale Veränderung angegebenen Daten stellen den prozentualen Unterschied gegenüber der alleinigen Atorvastatin-Gabe dar (d. h. 0% = keine Veränderung).

Angaben zur klinischen Relevanz siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5.

* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen und zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen können, welche durch CYP3A4 metabolisiert werden. Die Einnahme eines 240 ml-Glases Grapefruitsaft führte auch zu einer Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten um 20,4%. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 l täglich über 5 Tage) bewirkten einen Anstieg der AUC von Atorvastatin um den Faktor 2,5 sowie einen Anstieg der AUC der aktiven Bestandteile (Atorvastatin und Metaboliten).

^ Atorvastatin-Äquivalent-Gesamtaktivität

Ein Anstieg ist als „↑“, eine Abnahme als „↓“ angegeben.

1x tgl. = einmal täglich; EG = Einmalgabe; 2x tgl. = zweimal täglich; 3x tgl. = dreimal taglich, 4x tgl. = viermal täglich

Tabelle 2: Einfluss von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik gleichzeitig angewendeter Arzneimittel

Atorvastatin und Dosierungsschema	***gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel***		
	Arzneimittel/Dosis (mg)	***Veränderung***	***klinische Empfehlung***

		der AUC&	
80 mg 1-mal täglich über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg 1-mal täglich, 20 Tage	↑ 15%	Patienten, die Digoxin einnehmen, müssen entsprechend überwacht werden.
40 mg 1-mal täglich	orale Kontrazeptiva 1-mal		Keine spezielle
über 22 Tage	täglich, 2 Monate		Empfehlung.
	- Norethindron 1 mg	↑ 28%	
	- Ethinylestradiol 35 µg	↑ 19%	
80 mg 1-mal täglich über 15 Tage	* Phenazon, 600 mg EG	↑ 3,0%	Keine spezielle Empfehlung.
10 mg, EG	Tipranavir 500 mg 2-mal täglich/Ritonavir 200 mg 2-mal täglich, 7 Tage	keine Veränderung	Keine spezielle Empfehlung.
10 mg 1-mal täglich, über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg 2-mal täglich, 14 Tage	↓ 27%	Keine spezielle Empfehlung.
10 mg 1-mal täglich, über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg 2-mal täglich/Ritonavir 100 mg 2-mal täglich, 14 Tage	keine Veränderung	Keine spezielle Empfehlung.

& Die als prozentuale Veränderung angegebenen Daten stellen den prozentualen Unterschied gegenüber der alleinigen Atorvastatin-Gabe dar (d. h. 0% = keine Veränderung).

* Bei mehrmaliger gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und Phenazon zeigte sich eine geringfügige bzw. eine nicht erkennbare Auswirkung auf die Clearance von Phenazon.

Ein Anstieg ist als „↑“, eine Abnahme als „↓“ angegeben. EG = Einmalgabe

Ramipril - pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat, aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, muss die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- ***Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, welche die Kaliumkonzentration im Plasma ansteigen lassen (darunter Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus):*** Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen; daher ist eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums erforderlich.
- ***Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Substanzen, die eine Blutdrucksenkung bewirken können (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin):*** Mit einem erhöhten Risiko eines Blutdruckabfalls ist zu rechnen.
  Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron- Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
- ***Vasopressorische Sympathomimetika und andere Substanzen (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), welche die antihypertensive Wirkung von Ramipril abschwächen können:*** Blutdruckkontrollen werden empfohlen.
- ***Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, welche das Blutbild verändern können:*** Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
- ***Lithiumsalze:*** ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, sodass die Toxizität von Lithium zunehmen kann. Der Lithium-Spiegel muss überwacht werden.
- ***Antidiabetika einschließlich Insulin:*** Es kann zu hypoglykämischen Reaktionen kommen. Blutzuckerkontrollen werden empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Trinomia ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwen-

dung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, müssen Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft darf Acetylsalicylsäure nur bei strenger Indikationsstellung eingenommen werden.
Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie für Herzmissbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung von Prostaglandinsynthese-Inhibitoren in der Frühschwangerschaft. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt.
Bisherige Erfahrungen bei Schwangeren mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure in Tagesdosen zwischen 50 und 150 mg im 2. und 3. Trimenon haben keine Hinweise auf eine Wehenhemmung, eine erhöhte Blutungsneigung oder einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli ergeben.
Es liegen nicht genügend Daten vor, um einen Zusammenhang von Acetylsalicylsäure mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko zu belegen oder zu widerlegen. Ferner liegen keine Daten vor, die einen Zusammenhang zwischen Acetylsalicylsäure und Missbildungen belegen würden; allerdings kann ein erhöhtes Gastroschisis-Risiko nicht ausgeschlossen werden.
In einer Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Missbildungen und Behandlung mit Acetylsalicylsäure während des 1. Trimenons, in welche 6 Kohortenstudien, 1 kontrollierte randomisierte Studie und 15 Fall-Kontroll-Studien einbezogen wurden (Kozer et al, 2002), fand sich keine signifikante Zunahme des Missbildungsrisikos (Odds Ratio = 1,33; 95%-KI der OR: 0,94-1,89). Die wichtigste Kohortenstudie umfasste etwa 15.000 Schwangere, die Acetylsalicylsäure während des 1. Trimenons der Schwangerschaft eingenommen hatten.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität ***hinsichtlich der Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Atorvastatin und Ramipril*** gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Bei Frauen, die planen schwanger zu werden, oder Frauen im 1. und 2. Trimenon, die Acetylsalicylsäure einnehmen, muss die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.
Während des 3. Trimenons der Schwangerschaft ist eine Exposition gegenüber Prostaglandinsynthese- Inhibitoren beim Feten mit folgenden Risiken verbunden:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonale Hypertonie)
- Niereninsuffizienz, die zu Nierenversagen und Oligohydramnie führen kann

Mutter und Kind können am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken ausgesetzt sein:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, antiaggregatorischer Effekt, der bereits bei niedrigeren Dosen auftreten kann
- Hemmung der Wehentätigkeit, die zu einem verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang führen kann

Die Sicherheit von Atorvastatin bei Schwangeren ist nicht belegt. Bei Schwangeren wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Selten wurde nach intrauteriner Exposition gegenüber HMG- CoA-Reduktasehemmern über angeborene Anomalien berichtet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Feten die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterin-Biosynthese, verringern. Die Atherosklerose ist ein chronischer Prozess, und das Absetzen lipidsenkender Arzneimittel während der Schwangerschaft dürfte in der Regel einen lediglich geringen Einfluss auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben.
Aus diesen Gründen darf Trinomia bei Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Für den Zeitraum der Schwangerschaft bzw. bis bekannt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, muss die Behandlung mit Trinomia abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Stillzeit
Geringfügige Mengen von Acetylsalicylsäure und deren Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ferner liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vor (siehe Abschnitt 5.2).
Da es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, dürfen Frauen, die Trinomia einnehmen, nicht

stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Atorvastatin haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen der Ramipril-Komponente können einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome einer Blutdrucksenkung wie Schwindel) die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten herabsetzen und somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dies gilt insbesondere bei Präparatewechsel und Dosiserhöhung. Das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist daher mehrere Stunden nach Einnahme von Trinomia nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Trinomia darf nur als Substitutionstherapie gegeben werden bei Patienten die mit den Monokomponeten in äquivalenter Dosierung ausreichend eingestellt sind.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen während der Acetylsalicylsäure-Behandlung sind gastrointestinale Beschwerden. Ulzerationen und Blutungen sind gelegentlich (weniger als 1 Fall von 100). Gastrointestinale Perforation ist sehr selten (weniger als 1 Fall von 10.000). Die Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt zu verständigen, wenn sie schwarzen Stuhl oder blutiges Erbrechen (Anzeichen schwerer Magenblutungen) bemerken.

Bekannte Nebenwirkungen von Ramipril sind persistierender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls. Gelegentliche (weniger als 1 Fall von 100) Nebenwirkungen während der Ramipril-Behandlung sind Angioödem, Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Neutropenie und Agranulozytose treten selten (weniger als 1 Fall von 1.000) auf.

Myalgie (Muskelschmerzen, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen) sind häufige Nebenwirkungen während einer Statin-Therapie.

Myopathie und Rhabdomyolyse sind selten (weniger als 1 Fall von 10.000). Eine Überwachung der CK-Werte muss als Teil der Evaluation von Patienten mit signifikant erhöhten CK-Ausgangswerten (> das 5-fache des oberen Normwertes) erwogen werden

In der 16.066 Patienten (8.755 Atorvastatin vs. 7.311 Placebo) mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Wochen umfassenden Datenbank der placebokontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin brachen 5,2% der mit Atorvastatin behandelten Patienten und 4,0% der Patienten unter Placebo die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurde bei Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, über eine Erhöhung der Serumtransaminasen berichtet. Diese Veränderungen waren normalerweise geringfügig und vorübergehend und erforderten keine Unterbrechung der Behandlung. Klinisch relevante Anstiege (auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes) der Serumtransaminasen traten bei 0,8% der Patienten unter Atorvastatin auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.

Erhöhte Kreatinkinase(CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-fachen des oberen Normalwerts lagen, wurden - ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern in klinischen Studien - bei 2,5% der Patienten unter Atorvastatin beobachtet. Werte über dem 10-fachen des oberen Normalwerts traten bei 0,4% der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA System Organklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***		
		Ramipril	***Atorvastatin***	***Acetylsalicylsäure***
Erkrankungen des Blutes und	Eosinophilie	Gelegentlich		
	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließ-	Selten		

des Lymphsystems	lich Neutropenie oder Agranulozytose), Rückgang der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie)			
	Schwere Blutungen, die in manchen Fällen lebensbedrohlich sein können, wie z. B. zerebrale Blutungen, sind insbesondere bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzien berichtet worden.			Selten
	Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen oder Blutungen im Urogenitaltrakt, mit einer möglichen Verlängerung der Gerinnungszeit, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann über 4-8 Tage nach der Einnahme anhalten.			Selten
	Thrombozytopenie		Selten	
	Knochenmarkversagen, Panzytopenie, hämolytische Anämie	Nicht bekannt		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen und Durchfall			Sehr häufig
	Geringfügige Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt (Mikroblutungen)			Sehr häufig
	Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall.	Häufig	Häufig	
	Erbrechen.	Häufig	Gelegentlich	
	Verdauungsstörungen, Bauchbeschwerden.	Häufig		
	Entzündungen des Magen-Darm-Trakts.	Häufig		Gelegentlich
	Obstipation.	Gelegentlich	Häufig	
	Blähungen.		Häufig	
	Gastrointestinale Ulzera			Gelegentlich
	Gastrointestinale Blutungen			Gelegentlich
	Nach längerer Anwendung kann eine Eisenmangelanämie durch verborgene Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt auftreten.			Gelegentlich
	Ober- und Unterbauchschmerzen, Aufstoßen, Pankreatitis.		Gelegentlich	
	Pankreatitis (unter ACE-Hemmern wurde sehr vereinzelt über tödliche Verläufe berichtet), erhöhte Werte der Pankreasenzyme, Angioödeme des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Mundtrockenheit.	Gelegentlich		
	Glossitis	Selten		
	Perforation eines Magen- oder Darm- Ulkus. Die Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt zu verständigen, wenn sie schwarzen Stuhl oder blutiges Erbrechen (Anzeichen schwerer Magenblutungen) bemerken			Sehr selten
	Stomatitis aphthosa	Nicht bekannt		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediatinums	Paroxysmaler Bronchospasmus, schwerwiegende Dyspnoe, Rhinitis, Anschwellen der Nasenschleimhaut			Häufig
	Pharyngolaryngeale Schmerzen, Epistaxis		Häufig	
	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoea.	Häufig		

	Bronchospasmus einschließlich Asthmaverschlechterung, Anschwellen der Nasenschleimhaut	Gelegentlich		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis.		Häufig	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen.	Häufig	Häufig	
	Schwindel.	Häufig	Gelegentlich	
	Vertigo, Verlust des Geschmackssinns.	Gelegentlich		
	Parästhesien, Störungen des Geschmackssinn	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Hypästhesie, Amnesie		Gelegentlich	
	Periphere Neuropathie		Selten	
	Tremor, Gleichgewichtsstörungen	Selten		
	Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, brennendes Gefühl, Störungen des Geruchssinns	Nicht bekannt		
	Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen oder Ohrensausen (Tinnitus), geistige Verwirrtheit			Nicht anwendbar (können Symptome einer Überdosierung sein. Siehe Abschnitt 4.9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, insbesondere makulopapulös	Häufig		
	Hautreaktionen			Gelegentlich
	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie		Gelegentlich	
	Angioödeme; sehr vereinzelt kann die Atemwegsobstruktion infolge der Angioödeme tödlich verlaufen; Pruritus, Hyperhidrose	Gelegentlich		
	Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse		Selten	
	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Selten		
	Photosensibilitätsreaktion	Sehr selten		
	Erythema multiforme	Nicht bekannt		Sehr selten
	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt		
	Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie	Nicht bekannt		
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen		Häufig	
	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, des Respirationstrakts, des Magen- Darm-Trakts und des Herz-Kreislauf- Systems, insbesondere bei Asthma- Patienten (mit folgenden möglichen Symptomen: Blutdruckabfall, Dyspnoe, Rhinitis, Anschwellen der Nasenschleimhaut, anaphylaktischer Schock, Quincke-Ödem)			Selten
	Anaphylaxie		Sehr selten	
	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, erhöhte Werte antinukleärer An-	Nicht bekannt		

	tikörper			
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis.		Gelegentlich	
	Erhöhte Werte von Leberenzymen und/oder von konjugiertem Bilirubin	Gelegentlich		
	Cholestase		Selten	
	Cholestatischer Ikterus, Leberzellschäden	Selten		
	Leberversagen		Sehr selten	
	Erhöhte Leberwerte bei Blutuntersuchungen			Sehr selten
	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (sehr vereinzelt mit tödlichem Verlauf)	Nicht bekannt		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akutes Nierenversagen, vermehrte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, erhöhte Werte des Serumharnstoffs, erhöhte Werte des Serumkreatinins	Gelegentlich		
	Einschränkung der Nierenfunktion			Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie		Häufig	
	Erhöhte Werte des Serumkaliums	Häufig		
	Hypoglykämie		Gelegentlich	Sehr selten
	Gewichtszunahme		Gelegentlich	
	Anorexie	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Verminderter Appetit	Gelegentlich		
	In niedrigen Dosen vermindert Acetylsalicylsäure die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen Gichtanfälle auslösen.			Sehr selten
	Erniedrigte Werte des Serumnatriums	Nicht bekannt		
Psychiatrische Erkrankungen	Albträume, Schlaflosigkeit		Gelegentlich	
	Depressive Verstimmungen, Angstgefühle, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Gelegentlich		
	Verwirrtheitszustände	Selten		
	Aufmerksamkeitsstörungen	Nicht bekannt		
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Sehstörungen	Gelegentlich	Selten	
	Konjunktivitis	Selten		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus.	Selten	Gelegentlich	
	Hörstörungen	Selten		
	Hörverlust		Sehr selten	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Muskelkrämpfe	Häufig	Häufig	
	Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschwellungen, Rückenschmerzen		Häufig	
	Arthralgie	Gelegentlich	Häufig	
	Nackenschmerzen, Muskelermüdung		Gelegentlich	
	Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse,		Selten	
	Tendopathie, manchmal verkompliziert durch eine Sehnenruptur			
	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)		Nicht bekannt	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Gelegentlich		
	Gynäkomastie	Nicht bekannt	Sehr selten	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung	Schmerzen im Brustkorb, Erschöpfung	Häufig	Gelegentlich	
	Fieber	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Unwohlsein, periphere Ödeme		Gelegentlich	
	Asthenie	Selten	Gelegentlich	

sort				
Untersuchungen	Auffälliger Leberfunktionstest, erhöhte Kreatinkinase im Blut		Häufig	
	Positiver Test auf Leukozyten im Urin		Gelegentlich	
Herzerkrankungen	Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	Gelegentlich		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Häufig		
	Flush	Gelegentlich		
	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	Selten		
	Raynaud-Syndrom	Nicht bekannt		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich,
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Acetylsalicylsäure

Bei chronischer Überdosierung mit Acetylsalicylsäure stehen zentralnervöse Symptome wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit oder Übelkeit („Salicylismus“) im Vordergrund, bei einer akuten Acetylsalicylsäure-Intoxikation hingegen eine schwere Entgleisung des Säure-Basen-Gleichgewichts. Bereits im therapeutischen Dosisbereich kommt es infolge gesteigerter Atmung zu einer respiratorischen Alkalose. Diese wird durch eine vermehrte renale Ausscheidung von Hydrogencarbonat kompensiert, sodass der pH-Wert des Blutes normal bleibt. Bei toxischen Dosen reicht diese Kompensation nicht mehr aus, und der pH-Wert des Blutes sowie die Hydrogencarbonatkonzentration im Blut sinken ab. Der pCO_2-Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Azidose vor. Tatsächlich handelt es sich aber um eine Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose. Die Ursachen hierfür sind: Einschränkung der Atmung durch toxische Dosen, Anhäufung von Säure, zum Teil durch verminderte renale Ausscheidung (Schwefel- und Phosphorsäure sowie Salicylsäure, Milchsäure, Acetessigsäure u. a.) infolge einer schweren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Ferner werden Störungen des Elektrolythaushalts und größere Kaliumverluste beobachtet.

Symptome der akuten Intoxikation

Neben Entgleisungen des Säure-Basen-Gleichgewichts und des Elektrolythaushalts (z. B. Kaliumverluste), Hypoglykämie, Hautausschlägen und Magen-Darm-Blutungen werden auch Symptome wie Hyperventilation, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Hörstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel und Desorientierung beobachtet. Bei schweren Intoxikationen (über 400 µg/ml) können Delirien, Tremor, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten. Bei Intoxikationen mit letalem Ausgang tritt der Tod in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Therapie bei Intoxikation

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Acetylsalicylsäure-Intoxikation richten sich nach Schweregrad, Stadium und klinischen Symptomen der Intoxikation. Sie entsprechen den Standardmaßnahmen zur Verminderung der Resorption des Wirkstoffs und Wiederherstellung des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts sowie der gestörten Temperaturregulation und Atemfunktion. Im Vordergrund der Therapie stehen Maßnahmen, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säure- Basen- und Elektrolythaushalts dienen. Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabreicht. Der pH-Wert des Urins muss basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylsäure zu- und damit die tubuläre Rückresorption abnimmt. Eine Kontrolle der blutchemischen Parameter (pH-Wert, pCO_2, Hydrogencarbonat, Kalium etc.) ist sehr zu empfehlen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse erforderlich werden.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung muss der Patient 24 Stunden unter Beobachtung bleiben, da bis zum Auftreten von Symptomen und Salicylat-Plasmaspiegeln etliche Stunden vergehen können.

Atorvastatin

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung mit Atorvastatin ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und die erforderlichen unterstützenden Maßnahmen sind

einzuleiten. Leberfunktionstests sind durchzuführen und die CK-Spiegel im Serum zu kontrollieren. Da Atorvastatin zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine nennenswerte Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

Ramipril

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern können eine übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen gehören. Der Patient ist engmaschig zu überwachen und symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Zu den möglichen Maßnahmen gehören primäre Entgiftung (Magenspülung, Gabe von Adsorptionsmitteln) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, z. B. die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, ist durch Hämodialyse kaum aus dem Blutkreislauf zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln
ATC-Code: C10BX06

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trinomia eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Vorbeugung der ischämischen Herzkrankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird durch Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird die Bildung von Thromboxan A2 (einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstriktorisch wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten irreversibel gehemmt. Dieser Effekt ist dauerhaft und hält normalerweise über die gesamte 8-tägige Lebensdauer eines Thrombozyten an.

Paradoxerweise hemmt die Acetylsalicylsäure auch die Bildung von Prostacyclin (einem thrombozytenaggregationshemmenden, aber vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandin) in den Endothelzellen der Blutgefäße. Dieser Effekt ist vorübergehend. Sobald die Acetylsalicylsäure aus dem Blut eliminiert ist, bilden die kernhaltigen Endothelzellen wieder Prostacyclin. Infolge dessen bewirkt Acetylsalicylsäure bei 1-mal täglicher Gabe in niedriger Dosierung (< 100 mg/Tag) eine Hemmung von Thromboxan A2 in den Thrombozyten ohne erhebliche Beeinträchtigung der Prostacyclin-Synthese.

Acetylsalicylsäure gehört außerdem zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkmechanismus besteht in der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase-Enzyme, die an der Prostaglandin-Synthese beteiligt sind. In höheren Dosen wird Acetylsalicylsäure zur Behandlung von leichten bis mäßigen Schmerzen und bei erhöhter Körpertemperatur angewendet, ferner auch zur Behandlung akuter und chronischer entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis.

Experimentelle Daten haben gezeigt, dass niedrige Dosierungen von Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung die von Acetylsalicylsäure bewirkte Thrombozytenaggregation hemmen können. In einer Studie, in der die Wirkung der Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen 8 Stunden vor oder 30 Minuten nach der Anwendung von 81 mg Acetylsalicylsäure (als unretardierte Tablette) vergleichend untersucht wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Thrombozytenaggregation. Wegen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieser Daten auf die klinische Situation ist die Aussagekraft dieser Daten jedoch begrenzt. Bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen lassen sich daher keine relevanten Schlussfolgerungen treffen, und bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen sind klinisch relevante Wirkungen nicht wahrscheinlich.

Atorvastatin

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym ist geschwindigkeitslimitierend für die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, einem Vorläufer von Sterolen einschließlich Cholesterin, zuständig. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe in das Plasma freigesetzt. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden in erster Linie durch die Rezeptoren mit hoher Affinität zu LDL (LDL-Rezeptoren) abgebaut.

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Cholesterin im Plasma und von Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterin-Biosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch LDL-Aufnahme und -Abbau beschleunigt werden.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine effektive Reduktion von LDL-Cholesterin (LDL-C) bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, einer Patientenpopula-

tion, die normalerweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.
In einer Dosis-Wirkungs-Studie wurde gezeigt, dass Atorvastatin die Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um 30-46%), LDL-C (um 41-61%), Apolipoprotein B (um 34-50%) und Triglyzeriden (um 14-33%) senkt und gleichzeitig in unterschiedlichem Umfang die Konzentrationen von HDL-C und Apolipoprotein-A1 anhebt. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maße auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht-familiären Formen der Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie, einschließlich Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, zu.
Die Senkungen von Gesamt-C, LDL-C und Apolipoprotein B bewirken nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulär bedingter Todesfälle.

Ramipril

Wirkmechanismus

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (andere Bezeichnungen: Angiotensin-Converting-Enzym; Kininase II). Dieses Enzym katalysiert im Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II sowie den Abbau der vasodilatatorisch wirkenden Substanz Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und Hemmung des Bradykinin-Abbaus bewirken eine Vasodilatation.
Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, bewirkt Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteron-Sekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten) (generell eine Hypertoniker-Population mit niedriger Renin-Aktivität) weniger auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihypertensive Eigenschaften

Die Gabe von Ramipril bewirkt eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel bleiben wesentliche Veränderungen des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate aus. Die Gabe von Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.
Bei den meisten Patienten zeigt sich das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis 1-2 Stunden nach oraler Gabe. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird gewöhnlich 3-6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält in der Regel 24 Stunden an.
Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer fortgesetzten Behandlung mit Ramipril wird im Allgemeinen nach 3-4 Wochen erreicht. Es wurde gezeigt, dass die blutdrucksenkende Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.
Ein plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen und übermäßigen Wiederanstieg des Blutdrucks (Rebound).

Herzinsuffizienz

Zusätzlich zur herkömmlichen Therapie mit Diuretika und gegebenenfalls Herzglykosiden ist Ramipril bei Patienten mit Herzinsuffizienz der funktionalen New York Heart Association (NYHA)-Klassen II-IV nachweislich wirksam. Der Wirkstoff zeigte günstige Wirkungen auf die kardiale Hämodynamik (Abnahme der links- und rechtsventrikulären Füllungsdrücke, Verringerung des Gesamtwiderstands peripherer Gefäße, Zunahme des Herzminutenvolumens und Verbesserung des Herzindexes). Er verminderte zudem die neuroendokrine Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse/Nephroprotektion

In einer placebokontrollierten Präventionsstudie (der HOPE-Studie) erhielten mehr als 9.200 Patienten Ramipril zusätzlich zur Standardtherapie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen entweder infolge einer atherothrombotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall oder periphere Gefäßkrankheit in der Anamnese) oder infolge von Diabetes mellitus mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (dokumentierte Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhter Gesamtcholesterin-Spiegel, niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel oder Zigarettenrauchen).
Die Studie zeigte, dass Ramipril die Inzidenz der Ereignisse Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingter Tod und Schlaganfall einzeln und (im primären kombinierten Endpunkt) zusammengefasst statistisch signifikant senkt.

Tabelle 4: Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse

	Ramipril %	Placebo %	relatives Risiko (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
alle Patienten ***im primären kombinierten Endpunkt zusammengefasste Ereignisse***	n = 4.645 14,0	n = 4.652 17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Myokardinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001

Tod infolge kardiovaskulärer Ereignisse	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Schlaganfall	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
sekundäre Endpunkte				
Tod jeglicher Ursache	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
erforderliche Revaskularisierung	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Krankenhausaufenthalt wegen	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	n. s.
instabiler Angina				
Krankenhausaufenthalt wegen	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Herzinsuffizienz				
diabetesbedingte Komplikationen	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

In der MICRO-HOPE-Studie, einer vorab festgelegten Substudie der HOPE-Studie, wurde die Wirkung der zusätzlichen Gabe von Ramipril 10 mg zum bestehenden medikamentösen Behandlungsschema im Vergleich zu Placebo bei 3.577 normotensiven oder hypertensiven Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren (keine obere Altersbegrenzung) und mit in der Mehrzahl Diabetes mellitus Typ 2 (und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor) untersucht.
Die primäre Analyse ergab, dass 117 (6,5%) Teilnehmer unter Ramipril und 149 (8,4%) unter Placebo eine manifeste Nephropathie entwickelten, was einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 24% entsprach; 95%-KI [3-40]; p = 0,027.
In der REIN-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie, wurde die Wirkung einer Behandlung mit Ramipril auf die Geschwindigkeit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei 352 normotensiven oder hypertensiven Patienten (Alter: 18-70 Jahre) beurteilt, die aufgrund einer chronischen nicht-diabetischen Nephropathie an leichter (d. h. mittlere Proteinausscheidung im Urin > 1 und < 3 g/24 h) oder schwerer Proteinurie (≥ 3 g/24 h) litten. Beide Subpopulationen wurden prospektiv stratifiziert.
Die Hauptanalyse der Patienten mit der schwersten Proteinurie (vorzeitiger Abbruch dieses Stratums aufgrund des in der Ramipril-Gruppe nachgewiesenen Nutzens) ergab eine geringere mittlere Geschwindigkeit der GFR- Abnahme pro Monat unter Ramipril als unter Placebo; -0,54 (0,66) gegenüber -0,88 (1,03) ml/min/Monat; p = 0,038. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug somit 0,34 [0,03-0,65] pro Monat und etwa 4 ml/min/Jahr; 23,1% der Patienten in der Ramipril-Gruppe gegenüber 45,5% in der Placebo-Gruppe erreichten den kombinierten sekundären Endpunkt Verdopplung der Serum-Kreatininkonzentration gegenüber dem Ausgangswert und/oder terminale Niereninsuffizienz (Indikation zur Dialyse oder Nierentransplantation) (p = 0,02).

Sekundärprophylaxe nach akutem Myokardinfarkt

In die AIRE-Studie wurden mehr als 2.000 Patienten mit vorübergehenden/persistierenden klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach dokumentiertem Myokardinfarkt eingeschlossen. Mit der Behandlung mit Ramipril wurde 3-10 Tage nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen. Die Studie zeigte, dass die Sterblichkeit nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 15 Monaten bei den mit Ramipril behandelten Patienten 16,9% und bei den Placebo-Patienten 22,6% betrug. Dies entspricht einem absoluten Rückgang der Mortalität um 5,7% und einer relativen Risikoreduktion um 27% (95%-KI: [11-40%]).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-

Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption zu ihrem aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure abgebaut. Die Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Hauptmetaboliten der Acetylsalicylsäure sind neben der Salicylsäure das Glycinkonjugat der Salicylsäure (Salicylursäure), das Ether- und das Esterglucuronid der Salicylsäure (Salicylphenol- und Salicylacylglucuronid) sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisinsäure und deren Glycinkonjugat.

Nach oraler Gabe wird Acetylsalicylsäure in Abhängigkeit von der galenischen Formulierung rasch und vollständig resorbiert. Der Acetylrest der Acetylsalicylsäure wird teilweise bereits während der Passage durch die Mukosa des Gastrointestinaltrakts hydrolytisch abgespalten. Maximale Plasmaspiegel werden nach 10-20 Minuten (Acetylsalicylsäure) bzw. nach 0,3-2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist in hohem Maße von der Dosierung abhängig, da die Metabolisierung der Salicylsäure kapazitätslimitiert ist (die Eliminationshalbwertszeit schwankt zwischen 2 und 30 Stunden).

Die Eliminationshalbwertszeit der Acetylsalicylsäure beträgt nur einige Minuten; die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure liegt nach Gabe von 0,5 g Acetylsalicylsäure bei 2 h und nach Gabe von 1 g bei 4 h und verlängert sich nach Einmalgabe von 5 g auf 20 h.

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 49% bis über 70% (Acetylsalicylsäure) bzw. 66-98% (Salicylsäure) wurden berichtet. Im Liquor und in der Synovialflüssigkeit ist Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisbar. Salicylsäure ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

Atorvastatin

Resorption

Atorvastatin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden nach 1-2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional zur Atorvastatin-Dosis an. Nach oraler Gabe sind Atorvastatin-Filmtabletten im Vergleich zu einer Lösung zum Einnehmen zu 95-99% biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt etwa 12%, und die systemisch verfügbare HMG-CoA- Reduktase-Hemmaktivität beträgt etwa 30%. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird auf die präsystemische Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einen First-Pass-Metabolismus in der Leber zurückgeführt.

Verteilung:

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt etwa 381 l. Atorvastatin wird zu ≥ 98% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Atorvastatin wird von Cytochrom P450 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Neben anderen Stoffwechselwegen werden diese Produkte auch durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. In vitro entspricht die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten derjenigen durch Atorvastatin. Etwa 70% der zirkulierenden HMG-CoA- Reduktase-Hemmaktivität werden den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Metabolisierung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Atorvastatin scheint jedoch keinem nennenswerten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen etwa 14 Stunden. Die Halbwertszeit der HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt etwa 20-30 Stunden; dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei älteren gesunden Probanden höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide mit derjenigen bei jungen Patienten vergleichbar ist.

Kinder und Jugendliche

In einer offenen Studie über 8 Wochen wurden Kinder und Jugendliche (im Alter von 6-17 Jahren) im Tanner- Stadium 1 (N = 15) und Tanner-Stadium ≥ 2 (N = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 4 mmol/l mit 5 oder 10 mg Atorvastatin in Form von Kautabletten oder mit 10 oder 20 mg Atorvastatin in Form von Filmtabletten 1-mal täglich behandelt. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariable im populationspharmakokinetischen Modell von Atorvastatin. Nach allometrischer Skalierung nach Körpergewicht schien die scheinbare orale Clearance von Atorvastatin bei Kindern und Jugendlichen derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar zu sein. Über den gesamten Atorvastatin- und o- Hydroxyatorvastatin-Expositionsbereich wurden konsistente Abnahmen der LDL-C- und TC-Konzentrationen beobachtet.

Geschlecht

Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen von denjenigen bei Männern (Frauen: etwa 20% höhere C_{max} und etwa 10% geringerer AUC-Wert). Diese Unterschiede hatten keine klinische Relevanz, denn es resultierten daraus keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

Niereninsuffizienz

Eine Nierenerkrankung hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen oder Lipidwirkungen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten.

Leberinsuffizienz

Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B) deutlich erhöht (C_{max} etwa 16-fach und AUC etwa 11-fach).

SLCO1B1-Polymorphismus

Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktasehemmer einschließlich Atorvastatin erfolgt unter anderem über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Atorvastatin-Exposition, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Ein Polymorphismus in dem für OATP1B1 kodierenden Gen (SLCO1B1 c.521CC) ist im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT) mit einer 2,4-fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC) verbunden. Bei diesen Patienten ist auch eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Mögliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Gabe rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Ramipril- Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erreicht. Basierend auf der Wiederfindung im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption mindestens 56% und wird durch die Gegenwart von Nahrung im Magen- Darm-Trakt nicht nennenswert beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril 45%.

Die maximalen Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, werden innerhalb von 2-4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden bei 1-mal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen etwa am 4. Behandlungstag erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73% und für Ramiprilat etwa 56%.

Metabolismus

Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat sowie zum Diketopiperazinester, zur Diketopiperazinsäure und zu den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigbaren Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat eine verlängerte terminale Eliminationsphase bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen.

Die effektive Halbwertszeit der Ramiprilat-Konzentrationen betrug nach mehrmaliger einmal täglicher Gabe von 5-10 mg Ramipril 13-17 Stunden und war bei Gabe der niedrigeren Dosen (1,25-2,5 mg) länger. Dieser Unterschied hängt mit der sättigbaren Ramiprilat-Bindungskapazität des Enzyms zusammen.

Nach einer oralen Einzeldosis Ramipril konnte eine Konzentration von Ramipril oder dessen Metabolit in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögerte sich die Metabolisierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität hepatischer Esterasen, und die Ramipril-Plasmaspiegel waren bei diesen Patienten erhöht. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Ramiprilat sind bei diesen Patienten jedoch nicht von denjenigen bei Lebergesunden verschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine klinischen Sicherheitsstudien mit den Wirkstoffen in Kombination durchgeführt.

Acetylsalicylsäure

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen keine Organschädigungen - außer bei hohen Dosierungen Nierenschäden - hervorgerufen.

Acetylsalicylsäure wurde in vitro und in vivo bezüglich möglicher mutagener Wirkungen ausführlich untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für mutagene Wirkungen. Gleiches gilt für Untersuchungen auf mögliche kanzerogene Wirkungen.

In tierexperimentellen Studien wurde für Salicylate an mehreren Tierspezies über teratogene Wirkungen berichtet. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Beeinträchtigungen der Lernfähigkeit wurden bei pränatal exponierten Nachkommen beschrieben.

Atorvastatin

In einer Batterie bestehend aus 4 In-vitro-Tests und 1 In-vivo-Test fand sich für Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potential. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht kanzerogen. Bei Mäusen kam es hingegen bei hohen Dosen (die in einer 6-11-mal größeren $AUC_{0-24\ h}$ resultierten, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und zu hepatozellulären Karzinomen bei den weiblichen Tieren.

Aus tierexperimentellen Studien liegen Hinweise vor, dass HMG-CoA-Reduktasehemmer die embryonale oder fetale Entwicklung beeinträchtigen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht, auch war es nicht teratogen. Bei maternaltoxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fetotoxische Wirkung beobachtet. Bei Exposition der Muttertiere gegenüber hohen Atorvastatin- Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten postnatalen Überlebensrate der Nachkommen. Bei Ratten gibt es Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und in der Muttermilch ähnlich. Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ramipril

Die orale Gabe von Ramipril zeigte bei Nagern und Hunden keine akute Toxizität. Studien mit chronischer oraler Gabe wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei fanden sich bei allen 3 Spezies Anhaltspunkte für Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen.

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine ausgeprägte Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparates beobachtet. Tagesdosen von 2, 2,5 und 8 mg/kg/Tag wurden von Ratten, Hunden bzw. Affen ohne schädliche Wirkungen vertragen. Bei jungen Ratten, die eine Einzeldosis Ramipril erhielten, wurden irreversible Nierenschädigungen beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keinerlei teratogene Eigenschaften. Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt. Die Gabe von Ramipril in einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht oder darüber an trächtige oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

Umfassende Untersuchungen zur Mutagenität an mehreren Testsystemen ergaben keine Anhaltspunkte für mutagene oder genotoxische Eigenschaften von Ramipril. Langzeitstudien zur Kanzerogenität an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise für eine kanzerogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Calciumcarbonat
Hydroxypropylcellulose
Polysorbat 80
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei
Magnesiumstearat
Hypromellose
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Talkum
Sojalecithin
Xanthangummi
Hypromellose
Triethylcitrat
Povidon
gelbes Eisenoxid (E 172)
schwarzes Eisenoxid (E 172)

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid
rotes Eisenoxid (E 172)
Schellack-Glasur
Ethanol (Spuren)
schwarzes Eisenoxid
Propylenglycol (Spuren)
Ammoniumhydroxid (Spuren)
Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Calciumcarbonat
Hydroxypropylcellulose
Polysorbat 80
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Hypromellose
Natriumstearylfumarat
Filmüberzug
Polyvinylalkoho)
Titandioxid (E 171)
Talkum
Sojalecithin
Xanthangummi
Hypromellose
Triethylcitrat
Povidon
gelbes Eisenoxid (E 172)
schwarzes Eisenoxid (E 172)
Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid
schwarzes Eisenoxid
rotes Eisenoxid
Schellack-Glasur Ethanol (Spuren)
schwarzes Eisenoxid
Propylenglycol (Spuren)
Ammoniumhydroxid (Spuren)
Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Calciumcarbonat
Hydroxypropylcellulose
Polysorbat 80
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei
Magnesiumstearat
Hypromellose
Natriumstearylfumarat
Filmüberzug
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Talkum
Sojalecithin

Xanthangummi
Hypromellose
Triethylcitrat
Povidon
gelbes Eisenoxid (E 172)
schwarzes Eisenoxid (E 172)
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid
schwarzes Eisenoxid
Schellack-Glasur Ethanol (Spuren)
schwarzes Eisenoxid
Propylenglycol (Spuren)
Ammoniumhydroxid (Spuren)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 7, 14, 28, 56, 84 oder 98 Hartkapseln in einem Karton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

136163

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. Mai 2015

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.