

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORVATEZ 10 mg/10 mg compresse rivestite con film
ORVATEZ 10 mg/20 mg compresse rivestite con film
ORVATEZ 10 mg/40 mg compresse rivestite con film
ORVATEZ 10 mg/80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di ezetimibe e 10, 20, 40 o 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/10 mg contiene 153 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/20 mg contiene 179 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/40 mg contiene 230 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/80 mg contiene 334 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa da 10 mg/10 mg: a forma di capsula, biconvessa, di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, dimensioni 12,74 mm x 5,10 mm, con inciso "257" su un lato
Compressa da 10 mg/20 mg: a forma di capsula, biconvessa, di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, dimensioni 14,48 mm x 5,79 mm, con inciso "333" su un lato
Compressa da 10 mg/40 mg: a forma di capsula, biconvessa, di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, dimensioni 16,38 mm x 6,27 mm, con inciso "337" su un lato
Compressa da 10 mg/80 mg: a forma di capsula, biconvessa, di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, dimensioni 19,05 mm x 7,94 mm, con inciso "357" su un lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi cardiovascolari

ORVATEZ è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) e anamnesi di sindrome coronarica acuta (ACS), sia trattati in precedenza con una statina sia non trattati.

Ipercolesterolemia

ORVATEZ è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione.

- pazienti non adeguatamente controllati con una statina in monoterapia

- pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

ORVATEZ è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in adulti con IF omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche a ulteriori misure terapeutiche (ad es., l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipercolesterolemia e/o cardiopatia coronarica (con anamnesi di ACS)

Il paziente deve seguire un adeguato regime dietetico a basso contenuto lipidico e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con ORVATEZ.

L'intervallo posologico di ORVATEZ va da 10/10 mg/die a 10/80 mg/die. La dose abituale è 10/10 mg una volta al giorno. All'inizio del trattamento o quando la dose viene modificata occorre prendere in considerazione il livello di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), il rischio di cardiopatia coronarica e la risposta alla terapia ipocolesterolemizzante in corso del paziente.

La dose di ORVATEZ deve essere personalizzata in base all'efficacia riconosciuta dei diversi dosaggi di ORVATEZ (vedere paragrafo 5.1, Tabella 4) e in base alla risposta alla terapia ipocolesterolemizzante in corso. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

La dose di ORVATEZ in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10/10 e 10/80 mg/die. ORVATEZ può essere utilizzato in questi pazienti in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es., LDL-afèresi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Co-somministrazione con altri medicinali

La somministrazione di ORVATEZ deve avvenire ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

In pazienti che assumono gli agenti antivirali per l'epatite C elbasvir/grazoprevir in concomitanza con ORVATEZ, la dose di ORVATEZ non deve superare 10/20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ORVATEZ nei bambini non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica

ORVATEZ deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). ORVATEZ è controindicato nei pazienti con epatopatia attiva (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

ORVATEZ è destinato alla somministrazione orale. ORVATEZ può essere somministrato come dose singola in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento con ORVATEZ è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento, e nelle donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

ORVATEZ è controindicato nei pazienti con epatopatia attiva o con innalzamenti persistenti inspiegati dei livelli delle transaminasi sieriche eccedenti di 3 volte il limite superiore della norma (LSN).

ORVATEZ è controindicato nei pazienti trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopia/rabdomiolisi

Sono stati segnalati casi di miopia e rabdomiolisi nell'esperienza post-marketing con ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato rabdomiolisi era in terapia concomitante con ezetimibe e una statina. Casi di rabdomiolisi sono stati tuttavia segnalati molto raramente in pazienti in monoterapia con ezetimibe e molto raramente nei pazienti in cui ezetimibe veniva usato in associazione con altri agenti noti per essere associati ad un aumento del rischio di rabdomiolisi.

ORVATEZ contiene atorvastatina. L'atorvastatina, analogamente ad altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può in rare circostanze produrre effetti sulla muscolatura scheletrica e causare mialgia, miosite e miopia, con possibile evoluzione in rabdomiolisi, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da livelli notevolmente elevati di creatina fosfochinasi (CPK) (> 10 volte il LSN), mioglobinemia e mioglobinuria, condizioni che possono portare a insufficienza renale.

Prima del trattamento

ORVATEZ deve essere prescritto con cautela a pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello di CPK deve essere misurato prima dell'inizio del trattamento nei casi seguenti:

- compromissione renale,
- ipotiroidismo,
- anamnesi personale o familiare di patologie muscolari ereditarie,
- anamnesi di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato,
- anamnesi di episodi pregressi di epatopatia e/o consumo di quantità rilevanti di alcol,
- nell'anziano (età superiore a 70 anni), la necessità di tale misurazione deve essere valutata in funzione della presenza di altri fattori predisponenti per la rabdomiolisi,
- situazioni in cui potrebbe verificarsi un aumento dei livelli plasmatici, come nel caso di interazioni (vedere paragrafo 4.5) e di popolazioni speciali, incluse le sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2).

Nei casi suddetti, il rischio associato al trattamento deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio e, in tal caso si raccomanda il monitoraggio clinico del paziente.

Se i livelli di CPK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il LSN), il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione dei livelli di creatina fosfochinasi

I livelli di creatina fosfochinasi (CPK) non devono essere misurati dopo un esercizio fisico intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento della CPK poiché ciò può rendere i dati di difficile interpretazione. Se i livelli di CPK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il LSN), questi devono essere misurati nuovamente entro 5-7 giorni per una conferma dei risultati.

Durante il trattamento

- I pazienti devono essere invitati a segnalare tempestivamente eventuali manifestazioni di dolore, crampi o debolezza muscolare, in particolare se accompagnati da malessere o febbre o se i segni e i sintomi muscolari persistono dopo l'interruzione del trattamento con ORVATEZ.
- Se durante il trattamento con ORVATEZ il paziente riferisce la comparsa di tali sintomi occorre misurare i livelli di CPK. In caso di livelli significativamente elevati di CPK (> 5 volte il LSN) il trattamento deve essere interrotto.
- L'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione in caso di gravi sintomi muscolari che causino fastidio quotidiano, anche se i valori di CPK rimangono ≤ 5 volte il LSN.
- Se la sintomatologia regredisce e i livelli di CPK tornano alla normalità si può prendere in considerazione la reintroduzione di ORVATEZ o l'introduzione di un altro medicinale a base di statina, alla dose più bassa e sotto stretto monitoraggio.
- La somministrazione di ORVATEZ deve essere interrotta qualora si verifichi un aumento clinicamente significativo dei livelli di CPK (> 10 volte il LSN) o in caso di rabdomiolisi diagnosticata o sospetta.
- Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

A causa della presenza di atorvastatina in ORVATEZ, il rischio di sviluppare rabdomiolisi aumenta quando ORVATEZ viene somministrato in concomitanza con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di atorvastatina, come i potenti inibitori di CYP3A4 o delle proteine di trasporto (ad es., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori della proteasi dell'HIV come ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ecc.). Il rischio di sviluppare miopatia può inoltre aumentare con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, di antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), di eritromicina o niacina. Ove possibile, deve essere preso in considerazione l'impiego di terapie alternative (prive di interazioni) a questi medicinali (vedere paragrafo 4.8).

Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con ORVATEZ sia necessaria, si devono valutare accuratamente i rischi e i benefici del trattamento di associazione. Quando ai pazienti vengono somministrati medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose massima di ORVATEZ più bassa. Inoltre, nel caso in cui vengano utilizzati potenti inibitori di CYP3A4, occorre valutare l'impiego di una dose iniziale di ORVATEZ più bassa e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Atorvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni di acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dalla interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni severe, la necessità di co-somministrazione di ORVATEZ e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Daptomicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e/o rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es., atorvastatina ed ezetimibe/atorvastatina) e daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori della HMG-CoA reduttasi con la daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia e/o rhabdomiolisi se somministrati singolarmente. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di ORVATEZ in pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di daptomicina per ottenere ulteriori informazioni sulla potenziale interazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es., atorvastatina ed ezetimibe/atorvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio (vedere paragrafo 4.5).

Enzimi epatici

In studi controllati di co-somministrazione in pazienti trattati con ezetimibe e atorvastatina sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il limite superiore della norma [LSN]) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere sottoposti a prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente a seguire. I pazienti che sviluppano segni o sintomi potenzialmente indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a prove di funzionalità epatica. I pazienti in cui si verificano aumenti dei livelli delle transaminasi devono essere sottoposti a monitoraggio fino alla risoluzione dell'anomalia. Qualora dovesse persistere un innalzamento delle transaminasi superiore di 3 volte il LSN, si raccomanda di ridurre la dose o di sospendere la somministrazione di ORVATEZ.

ORVATEZ deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che consumano quantità rilevanti di alcol e/o con anamnesi di epatopatia.

Insufficienza epatica

A causa degli effetti non noti dell'aumento dell'esposizione a ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, ORVATEZ non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato con fibrati non sono state stabilite; la somministrazione concomitante di ORVATEZ e fibrati non è pertanto raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Ciclosporina

L'inizio del trattamento con ORVATEZ nel contesto di una terapia con ciclosporina impone cautela. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con ORVATEZ e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se ORVATEZ viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, il valore dell'International Normalised Ratio (INR) deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Prevenzione dell'ictus mediante la riduzione aggressiva dei livelli di colesterolo (SPARCL)

Da un'analisi post-hoc condotta su sottotipi di ictus in pazienti senza cardiopatia coronarica (CHD) che avevano avuto un episodio recente di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) è emersa un'incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti in cui era stata iniziata la somministrazione di atorvastatina 80 mg rispetto a quelli trattati con placebo. Il rischio maggiore è stato osservato in particolare nei pazienti con anamnesi positiva per ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'accesso allo studio. Nei pazienti con episodi pregressi di ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio associato ad atorvastatina 80 mg non è chiaro e il rischio potenziale di ictus emorragico va attentamente considerato prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto in associazione a terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia a base di statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale da rendere opportuno il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare ottenuta con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia sul piano clinico sia su quello biochimico in ottemperanza alle linee guida nazionali.

Eccipienti

ORVATEZ contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Molteplici meccanismi possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe, che inibiscono alcuni enzimi (ad es., CYP3A4) e/o le vie dei trasportatori (ad es., OATP1B), possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e possono determinare un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i farmaci usati in concomitanza per ottenere ulteriori informazioni sulle loro potenziali interazioni con atorvastatina e/o sulle potenziali alterazioni degli enzimi o dei trasportatori e sui possibili aggiustamenti della dose e dei regimi posologici.

Interazioni farmacodinamiche

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di medicinali che agiscono come inibitori di CYP3A4 o delle proteine di trasporto può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un maggiore rischio di sviluppare miopatia. Questo rischio può aumentare anche in caso di somministrazione concomitante di

ORVATEZ con altri medicinali suscettibili di indurre miopia, come i derivati dell'acido fibrico ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

ORVATEZ

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative durante la somministrazione concomitante di ezetimibe e atorvastatina.

Effetti di altri medicinali su ORVATEZ

Ezetimibe

Antiacidi: la somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito la velocità di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione della velocità di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

Colestiramina: la somministrazione concomitante di colestiramina ha ridotto l'area media sotto la curva (AUC) di ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. La riduzione incrementale del colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di ORVATEZ alla colestiramina può essere attenuata da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina: in uno studio condotto su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 mL/min a dosi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola da 10 mg di ezetimibe ha prodotto un incremento di 3,4 volte (intervallo da 2,3 a 7,9 volte) della AUC media per ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio e trattata con ezetimibe soltanto (n=17). In un differente studio, un paziente sottoposto a trapianto renale con insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali ha mostrato un'esposizione a ezetimibe totale 12 volte superiore rispetto a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe soltanto. In uno studio crossover a due periodi condotto su dodici soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con ciclosporina 100 mg in dose singola al giorno 7 ha prodotto un incremento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso fra una diminuzione del 10% e un aumento del 51%) rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non sono stati eseguiti studi controllati sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione a ciclosporina in pazienti sottoposti a trapianto renale. Deve essere usata cautela quando si inizia il trattamento con ORVATEZ nel contesto di una terapia con ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con ORVATEZ e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Fibrati: la somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato le concentrazioni totali di ezetimibe rispettivamente di circa 1,5 e 1,7 volte. Sebbene tali aumenti non siano ritenuti significativi dal punto di vista clinico, la somministrazione concomitante di ORVATEZ con fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Atorvastatina

Inibitori di CYP3A4: è stato dimostrato che potenti inibitori di CYP3A4 determinano un notevole innalzamento delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche di seguito fornite). La co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 (ad es., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali usati nel trattamento dell'HCV (ad es., elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir ecc.) deve essere evitata laddove possibile. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi

medicinali con ORVATEZ non può essere evitata occorre valutare l'impiego di dosi iniziali e massime di ORVATEZ inferiori e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico del paziente (vedere Tabella 1).

La somministrazione di moderati inibitori di CYP3A4 (ad es., eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). Quando eritromicina viene utilizzata in associazione con statine è stato osservato un maggior rischio di miopatia. Non sono stati condotti studi di interazione atti a valutare gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. Amiodarone e verapamil sono entrambi noti per il loro effetto inibitorio sull'attività di CYP3A4 e la co-somministrazione con ORVATEZ può portare a un'esposizione aumentata ad atorvastatina. È pertanto necessario considerare l'impiego di una dose massima di ORVATEZ inferiore e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico del paziente in caso di uso concomitante con moderati inibitori di CYP3A4. Si raccomanda un opportuno monitoraggio clinico dopo l'inizio del trattamento o successivamente all'aggiustamento della dose dell'inibitore.

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP): la somministrazione concomitante di medicinali inibitori di BCRP (ad es., elbasvir e grazoprevir) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia; pertanto, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di atorvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con atorvastatina aumenta le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina di 1,9 volte (vedere Tabella 1); pertanto, la dose di ORVATEZ non deve essere superiore a 10/20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Induttori del citocromo P450 3A4: la somministrazione concomitante di atorvastatina con induttori del citocromo P450 3A4 (ad es., efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare a riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. In considerazione del duplice meccanismo di interazione di rifampicina (induzione del citocromo P450 3A4 e inibizione del trasportatore per l'uptake epatocitario OATP1B1), si raccomanda la co-somministrazione simultanea di ORVATEZ e rifampicina in quanto la somministrazione di atorvastatina in un momento successivo a quella di rifampicina è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto di rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina a livello epatocitario non è tuttavia noto e, se la somministrazione concomitante non può essere evitata, occorre attuare un attento monitoraggio dell'efficacia.

Inibitori del trasporto: gli inibitori delle proteine di trasporto (ad es., ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica ad atorvastatina (vedere Tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori per l'uptake epatico sulle concentrazioni di atorvastatina a livello epatocitario non è noto. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, si raccomanda la riduzione della dose di ORVATEZ e il monitoraggio clinico dell'efficacia (vedere Tabella 1).

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico: l'uso di soli fibrati è occasionalmente associato a eventi di natura muscolare, inclusa la rhabdomiolisi. Il rischio di incorrere in questi eventi può aumentare con l'uso concomitante di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina.

Ezetimibe: l'uso di ezetimibe da solo è associato a eventi di natura muscolare, inclusa la rhabdomiolisi. Il rischio di incorrere in questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina. Si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato di questi pazienti.

Colestipolo: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate inferiori (del 25% circa) quando colestipolo era somministrato in concomitanza con atorvastatina. Gli effetti sul profilo lipidico erano tuttavia maggiori quando atorvastatina e colestipolo venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando i due medicinali venivano somministrati da soli.

Acido fusidico: il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico per via sistemica, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Colchicina: sebbene non siano stati condotti studi di interazione con atorvastatina e colchicina, sono stati riportati casi di miopatia correlati alla somministrazione concomitante di atorvastatina e colchicina, pertanto si deve prestare cautela nel prescrivere atorvastatina in associazione a colchicina.

Daptomicina: il rischio di miopatia e/o rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante degli inibitori della HMG-CoA reduttasi con daptomicina. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di ORVATEZ in pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4).

Boceprevir: la somministrazione concomitante di atorvastatina e boceprevir aumenta l'esposizione ad atorvastatina. Quando la somministrazione concomitante con ORVATEZ si rende necessaria, si deve valutare l'inizio del trattamento con la dose di ORVATEZ più bassa possibile, con incremento graduale della dose fino all'ottenimento dell'effetto clinico desiderato associato a monitoraggio della sicurezza, senza superare la dose giornaliera di 10/20 mg. Per i pazienti già in trattamento con ORVATEZ, la dose di ORVATEZ non deve superare la dose giornaliera di 10/20 mg durante la somministrazione concomitante di boceprevir.

Effetti di ORVATEZ sulla farmacocinetica di altri medicinali

Ezetimibe

In studi preclinici è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei medicinali. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra ezetimibe e i medicinali notoriamente metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 o da N-acetiltransferasi.

Anticoagulanti: in uno studio condotto su dodici uomini adulti sani la somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina. Vi sono state tuttavia segnalazioni post-marketing di incrementi dell'International Normalised Ratio (INR) in pazienti trattati con ezetimibe in aggiunta a warfarin o a fluindione. Se ORVATEZ viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico o a fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Atorvastatina

Digossina: in caso di co-somministrazione di dosi multiple di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario sono risultate leggermente più elevate. I pazienti in trattamento con digossina devono essere sottoposti ad adeguato monitoraggio.

Contraccettivi orali: la somministrazione concomitante di atorvastatina con un contraccettivo orale ha determinato l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretisterone ed etinilestradiolo.

Warfarin: in uno studio clinico condotto su pazienti sottoposti a trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno e warfarin ha prodotto una leggera riduzione del

tempo di protrombina di circa 1,7 secondi nei primi 4 giorni di trattamento, con un ritorno a valori di normalità entro 15 giorni dall'inizio della somministrazione di atorvastatina. Benché siano stati documentati solo casi molto rari di interazioni clinicamente significative con gli anticoagulanti, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con ORVATEZ e abbastanza frequentemente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, è possibile passare al monitoraggio dei tempi di protrombina secondo gli intervalli normalmente raccomandati per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di ORVATEZ viene modificata o la somministrazione viene interrotta, occorre ripetere la medesima procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

Tabella 1
Effetti dei medicinali co-somministrati sulla farmacocinetica di atorvastatina

Medicinale co-somministrato e regime posologico	Atorvastatina		ORVATEZ
	Dose (mg)	Variazione dell'AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (dal giorno 14 al giorno 21)	40 mg il giorno 1, 10 mg il giorno 20	↑ 9,4 volte	Nei casi in cui si renda necessaria la co-somministrazione con ORVATEZ non superare i 10/10 mg di ORVATEZ al giorno. Per questi pazienti si raccomanda il monitoraggio clinico.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/die, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nei casi in cui si renda necessaria la co-somministrazione con ORVATEZ è raccomandato l'impiego di dosi di mantenimento di ORVATEZ più basse. In caso di dosi di ORVATEZ superiori a 10/20 mg si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	

Medicinale co-somministrato e regime posologico	Atorvastatina		ORVATEZ
	Dose (mg)	Variatione dell'AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]
Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 300 mg BID da giorni 5-7, aumentati a 400 mg BID il giorno 8, giorni 5-18, 30 min dopo la somministrazione di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nei casi in cui si renda necessaria la co-somministrazione con ORVATEZ è raccomandato l'impiego di dosi di mantenimento di ORVATEZ più basse. In caso di dosi di ORVATEZ superiori a 10/40 mg si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 3,3 volte	
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	↑ 3,3 volte	
Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2,5 volte	
Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2,3 volte	
Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	↑ 1,7 volte [^]	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 mL OD*	40 mg SD	↑ 37 %	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo durante il trattamento con ORVATEZ è sconsigliata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg SD	↑ 51 %	Dopo l'inizio del trattamento con diltiazem o in seguito all'aggiustamento della dose di diltiazem si raccomanda di sottoporre questi pazienti ad un appropriato monitoraggio clinico.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg SD	↑ 33 % [^]	In questi pazienti si raccomanda l'impiego di una dose massima più bassa e il monitoraggio clinico.

Medicinale co-somministrato e regime posologico	Atorvastatina		ORVATEZ
	Dose (mg)	Variatione dell'AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg SD	↑ 18 %	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ inferiore all'1 % [^]	Nessuna raccomandazione specifica.
Antiacidi in sospensione a base di idrossido di magnesio e idrossido di alluminio, 30 mL QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35 % [^]	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41 %	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (in co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30 %	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la co-somministrazione simultanea di ORVATEZ e rifampicina, con monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 35 %	Non raccomandato.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	↑ 3 %	Non raccomandato.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 2,3 volte	In questi pazienti si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico. La dose di ORVATEZ non deve superare la dose giornaliera di 10/20 mg durante la co-somministrazione con boceprevir.
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	↑ 1,94 volte	La dose di ORVATEZ non deve superare una dose giornaliera di 10/20 mg durante la co-somministrazione con prodotti contenenti

Medicinale co-somministrato e regime posologico	Atorvastatina		ORVATEZ
	Dose (mg)	Variazione dell'AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]
			elbasvir o grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	↑ 8,3 volte	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

[&] I dati espressi come variazione di x-volte rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e atorvastatina somministrata da sola (cioè, 1 volta = nessuna variazione). I dati espressi come variazione % rappresentano la differenza % rispetto ad atorvastatina somministrata da sola (cioè, 0% = nessuna variazione).

[#] Per informazioni sulla significatività clinica vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

^{*} Contiene uno o più componenti con effetti inibitori su CYP3A4 e può accrescere le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 mL di succo di pompelmo ha inoltre prodotto una riduzione dell'AUC del 20,4 % per il metabolita attivo orto-idrossilato. L'assunzione di grandi quantità di succo di pompelmo (più di 1,2 l al giorno per 5 giorni) ha determinato un aumento dell'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e dell'AUC della sostanza attiva (atorvastatina e metaboliti).

[^] Attività equivalente di atorvastatina totale

L'aumento è indicato dal simbolo "↑", la riduzione è indicata dal simbolo "↓"

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno

Tabella 2
Effetto di atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali co-somministrati

Atorvastatina e regime posologico	Medicinale co-somministrato		ORVATEZ
	Medicinale/dose (mg)	Variazione dell'AUC ^{&}	Raccomandazione clinica
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	↑ 15 %	I pazienti in trattamento con digossina devono essere monitorati in modo appropriato.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi -noretisterone 1 mg -etinilestradiolo 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Nessuna raccomandazione specifica.
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	↑ 3 %	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 giorni	↓ 27 %	Nessuna raccomandazione specifica.

[&] I dati espressi come variazione % rappresentano la differenza % rispetto ad atorvastatina somministrata da sola (cioè, 0% = nessuna variazione).

^{*} La co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha mostrato un effetto lieve o non rilevabile sulla clearance di fenazone.

L'aumento è indicato dal simbolo "↑", la riduzione è indicata dal simbolo "↓"

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive adeguate durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

L'aterosclerosi è un processo cronico e, normalmente, l'interruzione della terapia ipolipemizzante durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto trascurabile sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

ORVATEZ

ORVATEZ è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ORVATEZ durante la gravidanza. ORVATEZ non deve essere usato nelle donne in gravidanza, nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sospettano di essere in gravidanza. Il trattamento con ORVATEZ deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non è stato stabilito che la donna non sia in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di ezetimibe e atorvastatina in femmine di ratto gravide ha indicato un aumento correlato al medicinale in sperimentazione della variazione scheletrica di "ossificazione ridotta delle sternebre" nel gruppo trattato con ezetimibe/atorvastatina ad alte dosi. Ciò può essere correlato alla diminuzione osservata nel peso corporeo fetale. In femmine di coniglio gravide è stata osservata una bassa incidenza di deformità scheletriche (fusione di sternebre, fusione delle vertebre caudali e variazione asimmetrica delle sternebre).

Atorvastatina

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il trattamento materno con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo.

Ezetimibe

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. Gli studi sugli animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato evidenza di effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

ORVATEZ è controindicato durante l'allattamento. In considerazione della possibilità di reazioni avverse gravi, le donne in trattamento con ORVATEZ non devono allattare. Studi sui ratti hanno dimostrato che ezetimibe viene escreto nel latte. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte. Non è noto se i componenti attivi di ORVATEZ siano escreti nel latte umano (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con ORVATEZ.

Atorvastatina

In studi su animali, atorvastatina non ha prodotto alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile.

Ezetimibe

Ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ORVATEZ altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, prima di mettersi alla guida o di utilizzare macchinari occorre considerare che sono stati segnalati casi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ORVATEZ (o della somministrazione concomitante di ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ) è stata valutata in più di 2.400 pazienti in 7 studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici di ORVATEZ (o della somministrazione concomitante di ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ) o di ezetimibe o di atorvastatina o riportate dall'uso post-marketing con ORVATEZ o con ezetimibe o con atorvastatina sono elencate nella Tabella 3. Queste reazioni sono classificate per sistemi, organi e per frequenza. Le frequenze sono classificate come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3
Reazioni Avverse

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	influenza
Non nota	nasofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	ipersensibilità, incluse anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	diminuzione dell'appetito; anoressia; iperglicemia; ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	depressione; insonnia; disturbo del sonno
Non nota	incubi
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	capogiro; disgeusia; cefalea; parestesia
Non nota	ipoestesia; amnesia; neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	
Non nota	visione offuscata; disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non nota	tinnito; perdita dell'udito
Patologie cardiache	
Non comune	bradicardia sinusale
Patologie vascolari	
Non comune	vampate di calore

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Frequenza	
Non nota	ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	dispnea
Non nota	tosse; dolore faringolaringeo; epistassi
Patologie gastrointestinali	
Comune	diarrea
Non comune	fastidio addominale; distensione addominale; dolore addominale; dolore nella parte inferiore dell'addome; dolore nella parte superiore dell'addome; stipsi; dispepsia; flatulenza; evacuazioni frequenti; gastrite; nausea; fastidio allo stomaco
Non nota	pancreatite; malattia da reflusso gastroesofageo; eruttazione; vomito; bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non nota	epatite; colelitiasi; colecistite; colestasi; insufficienza epatica fatale e non fatale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	acne; orticaria
Non nota	alopecia; eruzione cutanea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurotico; dermatite bollosa inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	mialgia
Non comune	artralgia; dolore dorsale; affaticamento muscolare; spasmi muscolari; debolezza muscolare; dolore alle estremità
Non nota	miopatia/rabdomiolisi; rottura muscolare; tendinopatia, talvolta complicata da rottura; dolore al collo; gonfiore delle articolazioni; miosite; sindrome simil-lupoide; miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non nota	ginecomastia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	astenia; stanchezza; malessere; edema
Non nota	dolore toracico; dolore; edema periferico; piressia
Esami diagnostici	
Non comune	aumento di ALT e/o AST; aumento della fosfatasi alcalina; aumento della creatinfosfochinasi ematica (CPK); aumento della gamma-glutamilttransferasi; aumento degli enzimi epatici; anomalie dei test di funzionalità epatica; aumento di peso
Non nota	presenza di globuli bianchi nelle urine

Valori di laboratorio

In studi controllati, l'incidenza di aumenti clinicamente importanti delle transaminasi sieriche (ALT e/o AST ≥ 3 volte il LSN, valori consecutivi) è stata dello 0,6 % nei pazienti trattati con ORVATEZ. Questi aumenti sono

stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi e sono ritornati ai valori basali spontaneamente o dopo l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disfunzione sessuale
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto in associazione a terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento dei trigliceridi, anamnesi di ipertensione).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

ORVATEZ

Nell'eventualità di un sovradosaggio devono essere messe in atto misure sintomatiche e di supporto. Si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità epatica e il monitoraggio dei livelli sierici di CPK.

Ezetimibe

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe 50 mg/die a 15 soggetti sani per un periodo fino a 14 giorni, o di ezetimibe 40 mg/die a 18 pazienti con iperlipidemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio, la maggior parte dei quali non associata a esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state gravi. Negli animali non è stata osservata tossicità dopo dosi singole per via orale di 5.000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/kg in cani.

Atorvastatina

In considerazione dell'elevato legame di atorvastatina con le proteine plasmatiche, non si prevede che l'emodialisi accresca in misura significativa la clearance di atorvastatina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, inibitori dell'HMG-CoA reductasi in associazione con altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10BA05

ORVATEZ (ezetimibe/atorvastatina) è un medicinale ipolipemizzante che inibisce in maniera selettiva l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali e inibisce la sintesi endogena del colesterolo.

Meccanismo d'azione

ORVATEZ

Il colesterolo plasmatico è derivato dall'assorbimento intestinale e dalla sintesi endogena. ORVATEZ contiene ezetimibe e atorvastatina, due composti ipolipemizzanti con meccanismi d'azione complementari. ORVATEZ riduce i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), C-LDL, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridi (TG) e

colesterolo legato a lipoproteine non ad alta densità (C-non HDL) e aumenta il colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (C-HDL) attraverso la doppia inibizione dei processi di assorbimento e di sintesi del colesterolo.

Ezetimibe

Ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo. Ezetimibe è attivo per via orale e ha un meccanismo d'azione che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (ad es., statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo, riducendo così il trasferimento di colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi di colesterolo a livello epatico e questi due meccanismi distinti producono una riduzione complementare dei livelli di colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane condotto su 18 pazienti ipercolesterolemici, ezetimibe ha inibito l'assorbimento intestinale di colesterolo del 54 % rispetto al placebo.

È stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività di ezetimibe nell'inibire l'assorbimento del colesterolo. Ezetimibe ha inibito l'assorbimento di [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo o delle vitamine liposolubili A e D.

Atorvastatina

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo dell'HMG-CoA reduttasi, enzima che limita la velocità della conversione del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore degli steroli, colesterolo incluso. A livello epatico, i trigliceridi e il colesterolo vengono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e quindi immessi nel plasma per essere trasportati verso i tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) originano dalle VLDL e vengono catabolizzate principalmente attraverso il recettore dotato di elevata affinità per le LDL (recettore LDL).

Atorvastatina riduce i livelli plasmatici di colesterolo e le concentrazioni sieriche di lipoproteine inibendo l'HMG-CoA reduttasi e, di conseguenza, la biosintesi del colesterolo a livello epatico e accresce il numero di recettori epatici per le LDL sulla superficie cellulare per aumentare l'assorbimento e il catabolismo delle LDL.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle LDL. Atorvastatina determina un aumento marcato e sostenuto dell'attività dei recettori per le LDL, con un miglioramento della qualità delle particelle LDL circolanti. Atorvastatina si dimostra efficace nel ridurre il C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione generalmente non responsiva ai medicinali ipolipemizzanti.

In uno studio dose-risposta è stato dimostrato che atorvastatina riduce le concentrazioni di colesterolo totale (30-46 %), C-LDL (41-61 %), apolipoproteina B (34-50 %) e trigliceridi (14-33 %) inducendo al contempo incrementi variabili dei livelli di C-HDL e apolipoproteina A1. Tali risultati sono coerenti in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, da forme di ipercolesterolemia non familiare e da iperlipidemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, ORVATEZ ha ridotto significativamente C-totale, C-LDL, Apo B e TG e ha aumentato il C-HDL nei pazienti con ipercolesterolemia.

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio controllato con placebo, 628 pazienti con iperlipidemia sono stati randomizzati al trattamento con placebo, ezetimibe (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg) oppure alla co-somministrazione di

ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ (10/10, 10/20, 10/40 e 10/80) per un periodo fino a 12 settimane.

È stato quindi effettuato un confronto tra i pazienti trattati con tutte le dosi di ORVATEZ e i pazienti trattati con tutte le dosi di atorvastatina. ORVATEZ ha dimostrato di ridurre C-totale, C-LDL, Apo B, TG e C-non HDL e di aumentare i livelli di C-HDL in misura significativamente superiore rispetto ad atorvastatina da sola (vedere Tabella 4).

Tabella 4
Risposta a ORVATEZ in pazienti con iperlipidemia primaria
(variazione % media^a rispetto ai soggetti non trattati al basale^b a 12 settimane)

Trattamento (dose giornaliera)	N	C-totale	C-LDL	Apo B	TG ^a	C-HDL	C-non HDL
Dati combinati (tutte le dosi di ORVATEZ) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Dati combinati (tutte le dosi di atorvastatina) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
ORVATEZ per dose							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatina per dose							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Per i trigliceridi, variazione % mediana rispetto al basale

^b Basale - non in trattamento farmacologico ipolipemizzante

^c ORVATEZ combinato (10/10-10/80 mg) ha indotto una riduzione significativa di C-totale, C-LDL, Apo B, TG e C-non HDL e un incremento significativo del C-HDL rispetto a tutte le dosi combinate di atorvastatina (10-80 mg).

In uno studio controllato, Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO) study, 184 pazienti con un livello C-LDL \geq 2,6 mmol/L e \leq 4,1 mmol/L e rischio moderatamente elevato di CHD hanno ricevuto atorvastatina 20 mg per un minimo di 4 settimane prima della randomizzazione. I pazienti che non presentavano un livello di C-LDL $<$ 2,6 mmol/L sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe e atorvastatina in associazione (equivalente a ORVATEZ 10/20) oppure con atorvastatina 40 mg per 6 settimane.

ORVATEZ 10/20 è risultato significativamente più efficace rispetto al raddoppio della dose di atorvastatina a 40 mg nel ridurre ulteriormente C-totale (-20 % vs. -7 %), C-LDL (-31 % vs. -11 %), Apo B (-21 % vs. -8 %) e C-non HDL (-27 % vs. -10 %). Non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento in termini di C-HDL e TG. Inoltre, valori di C-LDL $<$ 2,6 mmol/L sono stati ottenuti da un numero di pazienti significativamente più elevato nel gruppo trattato con ORVATEZ 10/20 rispetto al gruppo trattato con atorvastatina 40 mg, 84 % vs. 49 %.

In uno studio controllato, Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH) study, 556 pazienti con rischio cardiovascolare elevato e livelli di C-LDL $\geq 1,8$ mmol/L e $\leq 4,1$ mmol/L hanno ricevuto atorvastatina 40 mg per un periodo minimo di 4 settimane prima della randomizzazione. I pazienti che non presentavano un livello di C-LDL $< 1,8$ mmol/L sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe e atorvastatina in associazione (equivalente a ORVATEZ 10/40) oppure con atorvastatina 80 mg per 6 settimane.

ORVATEZ 10/40 è risultato significativamente più efficace rispetto al raddoppio della dose di atorvastatina a 80 mg nel ridurre ulteriormente C-totale (-17 % vs. -7 %), C-LDL (-27 % vs. -11 %), Apo B (-18 % vs. -8 %), TG (-12 % vs. -6 %) e C-non HDL (-23 % vs. -9 %). Non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento in termini di C-HDL. Inoltre, valori di C-LDL $< 1,8$ mmol/L sono stati ottenuti da un numero di pazienti significativamente più elevato nel gruppo trattato con ORVATEZ 10/40 rispetto al gruppo trattato con atorvastatina 80 mg, 74 % vs. 32 %.

In uno studio controllato con placebo, della durata di 8 settimane, 308 pazienti affetti da ipercolesterolemia già in terapia con atorvastatina e non in linea con l'obiettivo di C-LDL previsto dal National Cholesterol Education Program (NCEP) (obiettivo in termini di C-LDL basato sul C-LDL al basale e sul profilo di rischio per CHD) sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe 10 mg o placebo in aggiunta alla terapia in corso con atorvastatina.

All'interno della popolazione di pazienti che al basale non raggiungevano l'obiettivo di C-LDL (~83 %), l'obiettivo di C-LDL è stato conseguito da un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con ezetimibe e atorvastatina in associazione rispetto al gruppo trattato con placebo e atorvastatina in associazione, 67 % vs. 19 %. Ezetimibe aggiunto ad atorvastatina ha ridotto i livelli di C-LDL in misura significativamente superiore rispetto al placebo aggiunto ad atorvastatina, 25 % vs. 4 %. Il trattamento congiunto con ezetimibe e atorvastatina ha inoltre ridotto significativamente i valori di C-totale, Apo B e TG rispetto al trattamento congiunto con placebo e atorvastatina.

In uno studio controllato di fase II, della durata di 12 settimane, 1.539 pazienti a elevato rischio cardiovascolare con un livello di C-LDL compreso tra 2,6 e 4,1 mmol/L in terapia con atorvastatina 10 mg/die sono stati randomizzati al trattamento con atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg o ORVATEZ 10/10. Dopo 6 settimane di trattamento (fase I), i pazienti in terapia con atorvastatina 20 mg che non raggiungevano un livello di C-LDL $< 2,6$ mmol/L passavano al trattamento con atorvastatina 40 mg o ORVATEZ 10/20 per 6 settimane (fase II), mentre i loro omologhi in terapia con rosuvastatina 10 mg durante la fase I passavano a rosuvastatina 20 mg o a ORVATEZ 10/20. Le riduzioni dei livelli di C-LDL e i confronti tra il gruppo ORVATEZ e gli altri gruppi di trattamento sono illustrati nella Tabella 5.

Tabella 5
Risposta a ORVATEZ* in pazienti ad alto rischio con livelli di C-LDL compresi tra 2,6 e 4,1 mmol/L in trattamento con atorvastatina 10 mg/die al basale

Trattamento	N	Variazione percentuale rispetto al basale [†]					
		C-totale	C-LDL	Apo B	TG [‡]	C-HDL	C-non HDL
Fase I							
Switch da atorvastatina							
10 mg							
ORVATEZ 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatina 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Rosuvastatina 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
Fase II							

Switch da atorvastatina							
20 mg							
ORVATEZ 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatina 40 mg	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
Switch da rosuvastatina							
10 mg							
ORVATEZ 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatina 20 mg	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^b	+0,8	-6,4 ^b

* Co-somministrazione di ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ 10/10 o ORVATEZ 10/20

† Stime-M (basate sul metodo di Huber; IC 95% e valore p ottenuti adattando un modello di regressione robusta con termini per il trattamento e il basale)

‡ Le variazioni percentuali della media geometrica rispetto al basale nei TG sono state calcolate sulla base della retrotrasformazione mediante esponenziazione delle medie basate sul modello dei minimi quadrati (LS) ed espresse come (media geometrica - 1) moltiplicata per 100

§ p < 0,001 vs. ORVATEZ 10/10

¶ p < 0,01 vs. ORVATEZ 10/10

p < 0,05 vs. ORVATEZ 10/10

^b p < 0,001 vs. ORVATEZ 10/20

^b p < 0,05 vs. ORVATEZ 10/20

La Tabella 5 non riporta i dati di comparazione degli effetti di ORVATEZ 10/10 o 10/20 con dosi più alte rispetto ad atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg.

In uno studio controllato con placebo, Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study, pazienti con una sindrome coronarica acuta (infarto del miocardio senza onda Q o angina instabile) sono stati randomizzati al trattamento con atorvastatina 80 mg/die (n=1.538) o placebo (n=1.548). Il trattamento è stato avviato durante la fase acuta dopo il ricovero in ospedale e ha avuto una durata di 16 settimane. Atorvastatina 80 mg/die ha prodotto una riduzione del rischio del 16 % (p=0,048) per l'endpoint primario combinato: decesso per qualsiasi causa, infarto del miocardio non fatale, rianimazione da arresto cardiaco o angina pectoris con evidenza di ischemia del miocardio che necessita di ospedalizzazione. Ciò è stato principalmente dovuto a una riduzione del 26 % dei casi di riospedalizzazione per angina pectoris con evidenza di ischemia del miocardio (p=0,018).

ORVATEZ contiene atorvastatina. In uno studio controllato con placebo, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), è stato valutato l'effetto di atorvastatina 10 mg sulla CHD fatale e non fatale in 10.305 pazienti ipertesi, di età compresa tra i 40 e gli 80 anni, con livelli di colesterolo totale ≤ 6,5 mmol/L e almeno tre fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di 3,3 anni. Atorvastatina 10 mg ha ridotto significativamente (p < 0,001) il rischio relativo di: CHD fatale più infarto del miocardio non fatale del 36 % (riduzione del rischio assoluto = 1,1 %); eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascularizzazione del 20 % (riduzione del rischio assoluto = 1,9 %) e di eventi coronarici totali del 29 % (riduzione del rischio assoluto = 1,4 %).

In uno studio controllato con placebo, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), l'effetto di atorvastatina 10 mg sugli endpoint relativi alla malattia cardiovascolare (CVD) è stato valutato in 2.838 pazienti, di età compresa tra i 40 e i 75 anni, affetti da diabete di tipo 2, con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, con valori di LDL ≤ 4,1 mmol/L e TG ≤ 6,8 mmol/L. I pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di 3,9 anni. Atorvastatina 10 mg ha ridotto significativamente (p < 0,05) il tasso di eventi cardiovascolari maggiori del 37 % (riduzione del rischio assoluto = 3,2 %), il rischio di ictus del 48 % (riduzione del rischio assoluto = 1,3 %) e il rischio di infarto del miocardio del 42 % (riduzione del rischio assoluto = 1,9 %).

Prevenzione di eventi cardiovascolari

In uno studio ezetimibe/simvastatina, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, 18.144 pazienti sono stati arruolati entro 10 giorni dal ricovero in ospedale per sindrome coronarica acuta (ACS);

infarto del miocardio [IM] acuto o angina instabile [AI]). Tutti i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9.067) o simvastatina 40 mg (n=9.077) e sono stati seguiti per un periodo mediano di 6,0 anni.

I pazienti avevano un'età media di 63,6 anni; 76 % erano maschi, 84 % erano caucasici e 27 % erano diabetici. Il valore medio di C-LDL al momento dell'evento qualificante per l'arruolamento nello studio era 80 mg/dL (2,1 mmol/L) per coloro che erano in terapia ipolipemizzante (n=6.390) e 101 mg/dL (2,6 mmol/L) per coloro che non erano in precedente terapia ipolipemizzante (n=11.594). Prima del ricovero in ospedale per l'evento che qualificava la ACS, il 34% dei pazienti era in terapia con una statina. Ad un anno, il valore medio di C-LDL per i pazienti che continuavano la terapia era 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) per il gruppo ezetimibe/simvastatina e 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) per il gruppo in monoterapia con simvastatina.

L'endpoint primario era un composito costituito da morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori (MCE; definiti come infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata che richiedeva il ricovero in ospedale o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione coronarica verificatasi almeno 30 giorni dopo l'assegnazione randomizzata del trattamento) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe/simvastatina ha fornito un beneficio ulteriore nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, MCE e ictus non fatale rispetto alla simvastatina da sola (riduzione del rischio relativo del 6,4 %, p=0,016). L'endpoint primario si è verificato in 2.572 pazienti su 9.067 (tasso di Kaplan-Meier [KM] a 7-anni del 32,72 %) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 2.742 pazienti su 9.077 (tasso di KM a 7-anni del 34,67 %) nel gruppo con simvastatina da sola (vedere Figura 1 e Tabella 6). Questo beneficio ulteriore ci si aspetta che sia simile con la co-somministrazione di ezetimibe e atorvastatina. La mortalità totale è rimasta invariata in questo gruppo ad alto rischio.

C'è stato un beneficio complessivo per tutti gli ictus; tuttavia c'è stato un piccolo aumento non significativo dell'ictus emorragico nel gruppo ezetimibe-simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. Il rischio di ictus emorragico per ezetimibe in co-somministrazione con statine di potenza maggiore in studi sull'outcome a lungo termine non è stato valutato.

L'effetto del trattamento con ezetimibe/simvastatina è stato generalmente in linea con i risultati complessivi riscontrati in molti sottogruppi, che comprendevano sesso, età, razza, anamnesi medica di diabete mellito, livelli dei lipidi al basale, precedente terapia con statina, precedente ictus e ipertensione.

Figura 1: effetto di ezetimibe/simvastatina sull'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, evento coronarico maggiore o ictus non fatale

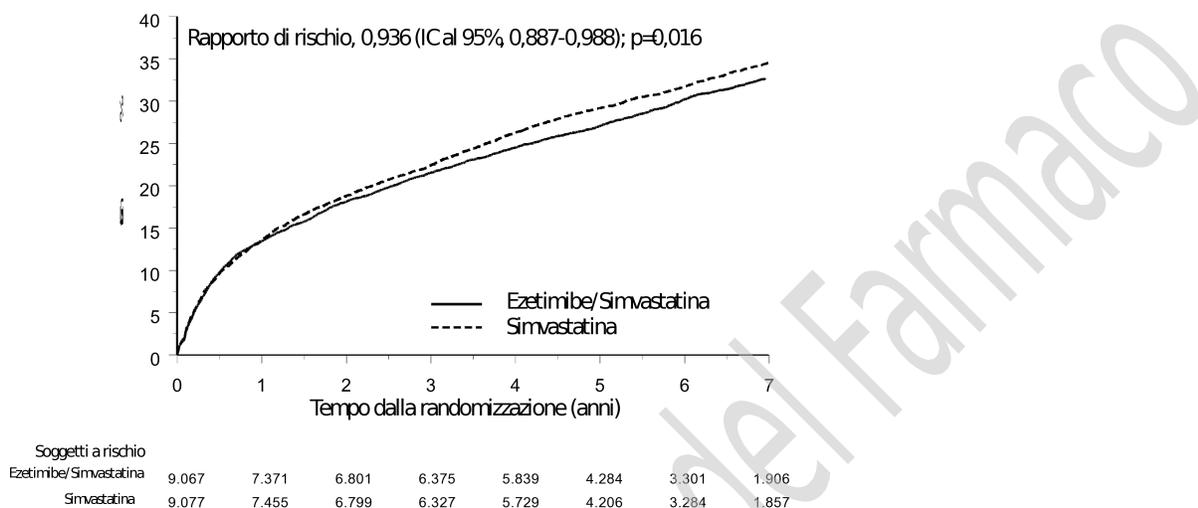


Tabella 6

Eventi cardiovascolari maggiori per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello studio IMPROVE-IT

Outcome	Ezetimibe/Simvastatina 10/40 mg* (N=9.067)		Simvastatina 40 mg† (N=9.077)		Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Endpoint primario composto di efficacia (Morte CV, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componenti dell'endpoint primario composto e selezionati endpoint di efficacia (prime insorgenze dell'evento specificato in qualsiasi momento)						
Morte cardiovascolare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Evento coronarico maggiore:						
IM non fatale	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina instabile che richiedeva il ricovero in ospedale	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rivascolarizzazione coronarica dopo 30 giorni	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ictus non fatale	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

- * 6% sono stati titolati a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.
- † 27% sono stati titolati a simvastatina 80 mg.
- ‡ Stima di Kaplan-Meier a 7 anni.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

È stato effettuato uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 12 settimane in pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote. Sono stati analizzati i dati di un sottogruppo di pazienti (n=36) trattati con atorvastatina 40 mg al basale. L'aumento della dose di atorvastatina da 40 a 80 mg (n=12) ha prodotto una riduzione dei livelli di C-LDL del 2 % rispetto al basale confrontato con atorvastatina 40 mg. La somministrazione concomitante di ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ (10/40 e 10/80 combinate, n=24) ha prodotto una riduzione dei livelli di C-LDL del 19 % rispetto al basale confrontato con atorvastatina 40 mg. Nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ (10/80, n=12) è stata ottenuta una riduzione dei livelli di C-LDL del 25 % rispetto al basale confrontato con atorvastatina 40 mg.

Una volta completato lo studio di 12 settimane, i pazienti idonei (n=35), trattati con atorvastatina 40 mg al basale sono stati assegnati al trattamento concomitante con ezetimibe e atorvastatina equivalente a ORVATEZ 10/40 per ulteriori 24 mesi. Dopo almeno 4 settimane di trattamento, la dose di atorvastatina poteva essere raddoppiata a una dose massima di 80 mg. Al termine dei 24 mesi, ORVATEZ (10/40 e 10/80 combinate) ha portato a una riduzione dei livelli di C-LDL coerente con quella osservata nello studio di 12 settimane.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ORVATEZ in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipercolesterolemia e dell'iperlipidemia mista (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

ORVATEZ

ORVATEZ è stato dimostrato essere bioequivalente alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di ezetimibe e atorvastatina in compresse.

Assorbimento

ORVATEZ

Gli effetti di un pasto ad alto contenuto di grassi sulla farmacocinetica di ezetimibe e atorvastatina somministrati come ORVATEZ compresse sono paragonabili a quelli documentati con le singole compresse.

Ezetimibe

A seguito di somministrazione orale, ezetimibe viene assorbito rapidamente e coniugato ampiamente al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto per un'iniezione.

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe somministrato come compresse da 10 mg.

Atorvastatina

Atorvastatina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore. L'entità dell'assorbimento aumenta in modo proporzionale alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, atorvastatina compresse rivestite con film ha una biodisponibilità dal 95 % al 99 % rispetto alla soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è circa del 12 % e la

disponibilità sistemica dell'attività degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi è circa del 30 %. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

Distribuzione

Ezetimibe

Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano rispettivamente nella misura del 99,7 % e dell'88-92 %.

Atorvastatina

Il volume medio di distribuzione di atorvastatina è di circa 381 l. Atorvastatina è legata in misura ≥ 98 % alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Ezetimibe

Ezetimibe viene metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con successiva escrezione biliare. È stato osservato un minimo metabolismo ossidativo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmacoderivati rinvenuti nel plasma e costituiscono rispettivamente il 10-20 % e l'80-90 % circa della quantità totale di farmaco presente nel plasma. Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono entrambi eliminati lentamente dal plasma con evidenza di significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

Atorvastatina

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 in derivati orto- e paraidrossilati e in vari prodotti di beta-ossidazione. A parte altre vie, questi prodotti sono ulteriormente metabolizzati mediante glucuronidazione. *In vitro*, l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi mediante metaboliti orto- e paraidrossilati è equivalente a quella di atorvastatina. Circa il 70 % dell'attività inibitoria in circolo per l'HMG-CoA reduttasi è attribuito ai metaboliti attivi.

Eliminazione

Ezetimibe

A seguito di somministrazione orale di ¹⁴C-ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale era di circa il 93 % della radioattività plasmatica totale. Circa il 78 % e l'11 % della radioattività somministrata è stato rinvenuto nelle feci e nelle urine, rispettivamente, nel corso di un periodo di raccolta dei campioni di 10 giorni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Atorvastatina

Atorvastatina viene eliminata principalmente nella bile in seguito a metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, il medicinale non sembra essere oggetto di un significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di eliminazione plasmatica media di atorvastatina nell'uomo è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibitoria per l'HMG-CoA reduttasi va da circa 20 a 30 ore a causa del contributo dei metaboliti attivi.

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

Popolazione pediatrica

Ezetimibe

Le farmacocinetiche di ezetimibe sono simili nei bambini di età ≥ 6 anni e negli adulti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica con età < 6 anni. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote o sitosterolemia.

Atorvastatina

In uno studio in aperto della durata di 8 settimane, pazienti pediatrici (6-17 anni di età) in stadio di Tanner 1 (N=15) e in stadio di Tanner 2 (N=24) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote e con valori basali di C-LDL ≥ 4 mmol/L sono stati trattati rispettivamente con 5 o 10 mg di atorvastatina compresse masticabili o con 10 o 20 mg di atorvastatina compresse rivestite con film in somministrazione singola giornaliera. Il peso corporeo era l'unica covariata significativa nel modello di farmacocinetica della popolazione atorvastatina. La clearance orale apparente dell'atorvastatina nei soggetti pediatrici è apparsa simile a quella riscontrata negli adulti quando veniva scalata in modo allometrico in base al peso corporeo. Riduzioni consistenti dei livelli di C-LDL e CT sono state osservate nell'intervallo posologico di esposizione all'atorvastatina e alla o-idrossiatorvastatina.

Anziani

Ezetimibe

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono all'incirca 2 volte maggiori negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione dei livelli di C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe.

Atorvastatina

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono più elevate negli anziani sani rispetto agli adulti giovani, mentre gli effetti sul profilo lipidico sono risultati comparabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.

Compromissione epatica

Ezetimibe

A seguito della somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh 5 o 6) rispetto ai soggetti sani. In uno studio di 14 giorni a dose multipla (10 mg/die) in pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9), l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte al giorno 1 e al giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione a ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (punteggio di Child-Pugh > 9), ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Atorvastatina

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono marcatamente aumentate (di circa 16 volte per quanto concerne la C_{max} e di circa 11 volte per quanto concerne l'AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

Compromissione renale

Ezetimibe

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; CrCl media ≤ 30 mL/min/1,73 m²), l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9).

Un ulteriore paziente in questo studio (sottoposto a trapianto renale e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione a ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

Atorvastatina

La malattia renale non ha alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche o sugli effetti sul profilo lipidico di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

Sesso

Ezetimibe

Le concentrazioni plasmatiche di ezetimibe totale sono leggermente maggiori (20% circa) nelle donne rispetto agli uomini. La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili in uomini e donne trattati con ezetimibe.

Atorvastatina

Le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nelle donne sono diverse da quelle osservate negli uomini (nella donna: valori più elevati del 20% circa per quanto riguarda la C_{max} e più bassi del 10% circa per quanto riguarda l'AUC). Queste differenze si sono dimostrate prive di significatività clinica, non avendo prodotto differenze clinicamente significative negli effetti sul profilo lipidico tra uomini e donne.

Polimorfismo SLCO1B1

Atorvastatina

La captazione epatica di tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, atorvastatina inclusa, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è un rischio di un'aumentata esposizione all'atorvastatina, che può indurre un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo del gene codificante per OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato a un'esposizione ad atorvastatina (AUC) 2,4 volte più elevata rispetto agli individui che non presentano questa variante genotipica (c.521TT). In questi pazienti è possibile anche una compromissione genetica della captazione epatica di atorvastatina. Le possibili conseguenze sull'efficacia non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

ORVATEZ

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e atorvastatina della durata di 3 mesi condotti su ratti e cani, gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. I reperti istopatologici simili a quelli causati dalle statine erano limitati al fegato. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con sole statine. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche susseguenti alla co-somministrazione.

La co-somministrazione di ezetimibe e atorvastatina in femmine di ratto gravide ha indicato un aumento correlato al medicinale in sperimentazione della variazione scheletrica di "ossificazione ridotta delle sternebre" nel gruppo trattato con ezetimibe/atorvastatina ad alte dosi (1.000/108,6 mg/kg). Questa cosa può essere correlata alla diminuzione osservata nel peso corporeo fetale. In femmine di coniglio gravide è stata osservata una bassa incidenza di deformità scheletriche (fusione di sternebre, fusione delle vertebre caudali e variazione asimmetrica delle sternebre).

In una serie di saggi *in vivo* e *in vitro*, ezetimibe, somministrato da solo o in associazione con atorvastatina, non ha mostrato potenziale genotossico.

Ezetimibe

Studi sulla tossicità cronica di ezetimibe condotti sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/die) la concentrazione di

colesterolo nella bile cistica è aumentata da un fattore di 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/kg/die non è stato osservato un aumento dell'incidenza di colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe.

I test di carcinogenesi a lungo termine su ezetimibe sono stati negativi.

L'ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e di coniglio gravide trattate con dosi multiple di 1.000 mg/kg/die.

Atorvastatina

Atorvastatina ha mostrato un potenziale mutageno e clastogenico negativo in una batteria di 4 test *in vitro* e 1 saggio *in vivo*. Atorvastatina non è risultata essere cancerogena nei ratti, ma nei topi trattati con alte dosi (tali da produrre un'AUC_{0-24h} da 6 a 11 volte più elevata rispetto a quella raggiunta nell'uomo alla dose più alta raccomandata) sono stati evidenziati adenomi epatocellulari in esemplari di sesso maschile e carcinomi epatocellulari in esemplari di sesso femminile. Ci sono evidenze derivanti dagli studi sperimentali sugli animali che gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi possano alterare lo sviluppo embrionale o fetale. Nei ratti, nei conigli e nei cani atorvastatina non ha prodotto effetti sulla fertilità e non ha mostrato potenziale teratogeno, tuttavia, è stata osservata tossicità fetale nei ratti e nei conigli con dosi tossiche per la madre. Lo sviluppo della prole di ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza postnatale è apparsa ridotta con l'esposizione delle madri a dosi elevate di atorvastatina. Nei ratti ci sono state evidenze di trasferimento placentare. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle riscontrate nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Strato granulato di ezetimibe

- Croscarmellosa sodica
- Lattosio monoidrato
- Magnesio stearato
- Cellulosa microcristallina
- Povidone
- Sodio laurilsolfato

Strato granulato di atorvastatina

- Cellulosa microcristallina
- Lattosio monoidrato
- Idrossipropilcellulosa
- Croscarmellosa sodica
- Polisorbato 80
- Carbonato di calcio
- Magnesio stearato
- Silice colloidale anidra

Film di rivestimento

- Ipromellosa

Macrogol 8000
Titanio diossido (E171)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'ossigeno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ORVATEZ 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg

Confezioni da 10, 30, 90 e 100 compresse rivestite con film in blister di alluminio/alluminio sotto azoto (alveolo in oPA-Al-PVC e lamina di copertura in Al).

Confezioni da 30 x 1 e 45 x 1 compresse rivestite con film, in blister monodose di alluminio/alluminio sotto azoto (alveolo in oPA-Al-PVC e lamina di copertura in Al).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043249010 – “10mg/10mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Al
043249022 – “10mg/10mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Al
043249034 – “10mg/10mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister Al/Al
043249046 – “10mg/20mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Al
043249059 – “10mg/20mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Al
043249061 – “10mg/20mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister Al/Al
043249073 – “10mg/40mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Al
043249085 – “10mg/40mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Al
043249097 – “10mg/40mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister Al/Al
043249109 – “10mg/80mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Al

043249111 – “10mg/80mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Al
043249123 – “10mg/80mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister Al/Al
043249135 – “10mg/10mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister Al/Al
043249147 – “10mg/20mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister Al/Al
043249150 – “10mg/40mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister Al/Al
043249162 – “10mg/80mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister Al/Al
043249174 – “10mg/10mg compresse rivestite con film” 30x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249186 – “10mg/20mg compresse rivestite con film” 30x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249198 – “10mg/40mg compresse rivestite con film” 30x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249200 – “10mg/80mg compresse rivestite con film” 30x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249212 – “10mg/10mg compresse rivestite con film” 45x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249224 – “10mg/20mg compresse rivestite con film” 45x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249236 – “10mg/40mg compresse rivestite con film” 45x1 compresse in blister Al/Al monodose
043249248 – “10mg/80mg compresse rivestite con film” 45x1 compresse in blister Al/Al monodose

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2015

Data del rinnovo più recente: 10 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO