

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alipza 1mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene pitavastatina calcica, equivalente a 1mg di pitavastatina. Gli eccipienti comprendono 63,085 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.  
Comprese rivestite con film rotonde, di colore bianco, con "KC" impresso su un lato e "1" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Alipza è indicato per la riduzione dei livelli elevati di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C), in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni con ipercolesterolemia primaria, compresa ipercolesterolemia familiare eterozigote e dislipidemia combinata (mista), quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Prima del trattamento, i pazienti devono seguire una dieta ipocolesterolemizzante. È importante che tutti i pazienti continuino a seguire un controllo dietetico durante il trattamento.

La dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. La dose massima giornaliera è 4 mg.

##### Anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore a 70 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### Popolazione pediatrica

*Bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni:*

L'uso di Alipza nei bambini deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento dell'iperlipidemia e i progressi devono essere rivisti periodicamente.

Nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote la dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. Nei bambini di età compresa tra 6 e 9 anni, la dose massima giornaliera è 2 mg. Nei bambini di età pari o superiore a 10 anni, la dose massima giornaliera è 4 mg (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Bambini di età inferiore a 6 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Alipza nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

### Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve; tuttavia, pitavastatina deve essere utilizzata con cautela. I dati relativi alla dose di 4 mg sono limitati in tutti i gradi di funzione renale compromessa. Pertanto, la dose di 4 mg deve essere usata SOLO con un attento monitoraggio dopo la graduale titolazione della dose. Nei pazienti con compromissione renale grave la dose di 4 mg non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata

La dose di 4 mg non è raccomandata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Una dose giornaliera massima di 2 mg può essere somministrata tenendo i pazienti sotto stretta osservazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Solo per uso orale; le compresse devono essere deglutite intere. Alipza può essere assunto in qualunque momento della giornata, con o senza cibo. È preferibile che il paziente assuma la compressa ogni giorno alla stessa ora. La terapia con statine è in genere più efficace alla sera, per via del ritmo circadiano del metabolismo lipidico.

Se un bambino o un adolescente non è in grado di ingerire la compressa, in caso di necessità la compressa può essere dispersa in un bicchiere d'acqua e assunta immediatamente. Per assicurare l'assunzione del dosaggio corretto, aggiungere un secondo volume di acqua per sciacquare il bicchiere e bere immediatamente. Le compresse non devono essere disperse in succhi di frutta acidi o latte.

## **4.3 Controindicazioni**

Alipza è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità nota alla pitavastatina, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre statine
- nei pazienti con compromissione epatica grave, patologia epatica attiva o aumenti persistenti e inspiegati delle transaminasi sieriche (oltre 3 volte il limite superiore della norma [ULN])
- nei pazienti con miopatia
- nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con ciclosporina
- durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne potenzialmente fertili che non adottano misure contraccettive efficaci.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### **Effetti muscolari**

Come avviene per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), è possibile lo sviluppo di mialgia, miopatia e, raramente, rhabdomiolisi. I pazienti devono essere informati della necessità di segnalare qualsiasi sintomo muscolare. I livelli di creatininchinasi (CK) devono essere misurati nei pazienti che riportano dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare se accompagnati da malessere o febbre.

La creatininchinasi non deve essere misurata dopo un esercizio fisico intenso o in presenza di qualsiasi altra possibile causa di aumento della CK, che può confondere l'interpretazione del risultato. Se si osserva un aumento delle concentrazioni di CK (> 5 volte l'ULN), deve essere eseguito un test di conferma entro 5-7 giorni.

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 creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Alipza non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere [paragrafo 4.5](#)). Il paziente deve consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali in cui è necessario una somministrazione prolungata di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Alipza e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

#### Prima del trattamento

Come per altre statine, Alipza deve essere prescritto con cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello di creatininchinasi deve essere misurato, al fine di stabilire un valore di riferimento al basale, nelle seguenti situazioni:

- compromissione renale,
- ipotiroidismo,
- anamnesi personale o familiare positiva per disturbi muscolari ereditari,
- precedenti di tossicità muscolare in seguito all'assunzione di un fibrato o di un'altra statina,
- anamnesi positiva per epatopatie o abuso di alcol,

pazienti anziani (oltre 70 anni) con altri fattori di rischio predisponenti alla rabdomiolisi.

In tali situazioni, si raccomanda di eseguire un monitoraggio clinico e di considerare il rischio del trattamento in rapporto al possibile beneficio. Il trattamento con Alipza non deve essere iniziato in presenza di valori di CK > 5 volte l'ULN.

#### Durante il trattamento

I pazienti devono essere incoraggiati a segnalare immediatamente dolori muscolari, debolezza o crampi. I livelli di creatininchinasi devono essere misurati e il trattamento deve essere interrotto se i livelli di CK sono elevati (> 5 volte l'ULN). Si deve considerare l'interruzione del trattamento in caso di sintomi muscolari gravi, anche se i livelli di CK sono ≤ 5 volte l'ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, può essere considerato il ripristino del trattamento con Alipza alla dose di 1 mg e con un attento monitoraggio.

#### **Effetti epatici**

Come per altre statine, Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per epatopatie o che assumono regolarmente quantità elevate di alcol. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento con Alipza e periodicamente durante il trattamento. Il trattamento con Alipza deve essere sospeso nei pazienti che presentano un aumento persistente delle transaminasi sieriche (ALT e AST) superiore a 3 volte l'ULN.

#### **Effetti renali**

Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Gli incrementi della dose devono essere effettuati solo tenendo il paziente sotto attenta osservazione. Nei pazienti con compromissione renale grave la dose di 4 mg non è raccomandata (vedere [paragrafo 4.2](#)).

#### **Diabete mellito**

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia ed in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con le

statine. I pazienti a rischio di iperglicemia (glicemia a digiuno 5,6–6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali. Tuttavia, non vi sono stati segnali confermati di un rischio di diabete per pitavastatina negli studi di sorveglianza della sicurezza post-marketing o negli studi prospettici (vedere [paragrafo 5.1](#)).

### **Pneumopatia interstiziale**

Casi eccezionali di pneumopatia interstiziale sono stati segnalati con alcune statine, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere [paragrafo 4.8](#)). Le manifestazioni possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta lo sviluppo di pneumopatia interstiziale in un paziente, la terapia con statine deve essere interrotta.

### **Popolazione pediatrica**

Esistono dati limitati riguardo all'effetto a lungo termine sulla crescita e sulla maturazione sessuale in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni trattati con Alipza. Le adolescenti devono essere informate in merito alle opportune precauzioni contraccettive da adottare durante il trattamento con Alipza (vedere [paragrafo 4.3](#), [paragrafo 4.6](#)).

### **Altri effetti**

Si raccomanda una temporanea sospensione di Alipza per la durata del trattamento con eritromicina, altri antibiotici macrolidi o acido fusidico (vedere [paragrafo 4.5](#)). Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che assumono farmaci noti per causare miopatia (ad es. fibrati o niacina, vedere [paragrafo 4.5](#)).

Le compresse contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Pitavastatina è trasportata attivamente negli epatociti umani da diversi trasportatori epatici (incluso il polipeptide trasportatore degli anioni organici, OATP), che possono essere coinvolti in alcune delle seguenti interazioni.

**Ciclosporina:** la co-somministrazione di una singola dose di ciclosporina con Alipza allo *steady-state* ha prodotto un aumento di 4,6 volte dell'AUC di pitavastatina. Non è noto l'effetto della ciclosporina allo *steady-state* su Alipza allo *steady-state*. Alipza è controindicato nei pazienti trattati con ciclosporina (vedere [paragrafo 4.3](#)).

**Eritromicina:** la co-somministrazione con Alipza ha prodotto un aumento di 2,8 volte dell'AUC di pitavastatina. Si raccomanda una temporanea sospensione di Alipza per la durata del trattamento con eritromicina o altri antibiotici macrolidi.

**Gemfibrozil e altri fibrati:** l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. La co-somministrazione di fibrati e statine è stata associata ad aumento della miopatia e a rabdomiolisi. Alipza deve essere somministrato con cautela in concomitanza con fibrati (vedere [paragrafo 4.4](#)). In studi di farmacocinetica, la co-somministrazione di Alipza e gemfibrozil ha prodotto un aumento di 1,4 volte dell'AUC di pitavastatina, mentre con il fenofibrato l'AUC di pitavastatina è aumentata di 1,2 volte.

**Niacina:** non sono stati effettuati studi di interazione con Alipza e niacina. L'uso di niacina da sola è stato associato a miopatia e rabdomiolisi, quando è stata utilizzata in monoterapia. Pertanto, Alipza deve essere somministrato con cautela in concomitanza con niacina.

**Acido fusidico:** il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con le statine. Il meccanismo di questa interazione (se è farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione. Se il trattamento sistemico con acido fusidico è necessario, il trattamento con Alipza deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere [paragrafo 4.4](#)).

**Rifampicina:** la co-somministrazione con Alipza nello stesso momento ha prodotto un aumento di 1,3 volte dell'AUC di pitavastatina, a causa della ridotta captazione epatica.

**Inibitori delle proteasi:** la co-somministrazione con Alipza nello stesso momento può risultare in variazioni minori dell'AUC di pitavastatina.

**Ezetimibe** e il suo metabolita glucuronide inibiscono l'assorbimento del colesterolo alimentare e biliare. La co-somministrazione con Alipza non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di ezetimibe o del metabolita glucuronide, ed ezetimibe non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina.

**Inibitori del CYP3A4:** gli studi di interazione con itraconazolo e succo di pompelmo, noti inibitori del CYP3A4, non hanno evidenziato un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina.

**Digossina**, un noto substrato della P-gp, non ha interagito con Alipza. Durante la co-somministrazione non vi è stata un'alterazione significativa delle concentrazioni di pitavastatina o di digossina.

**Warfarin:** la farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin allo *steady-state* (INR e PT), in volontari sani, non sono state modificate dalla co-somministrazione di Alipza, a una dose di 4 mg al giorno. Tuttavia, come per altre statine, nei pazienti trattati con warfarin devono essere tenuti sotto osservazione il tempo di protrombina o l'INR, quando pitavastatina viene aggiunta alla terapia.

#### **Popolazione pediatrica**

Sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Alipza è controindicato durante la gravidanza (vedere [paragrafo 4.3](#)). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Alipza. Poiché il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il potenziale rischio dell'inibizione della HMG-CoA reduttasi supera il beneficio del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, ma assenza di potenziale teratogeno (vedere [paragrafo 5.3](#)). Se la paziente intende iniziare una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto almeno un mese prima del concepimento. Se la paziente rimane gravida durante l'assunzione di Alipza, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

#### **Allattamento**

Alipza è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere [paragrafo 4.3](#)). Pitavastatina è escreta nel latte delle femmine di ratto. Non è noto se sia escreta nel latte umano.

#### **Fertilità**

Non ci sono dati aggiornati.

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

Non risultano eventi avversi che suggeriscano che i pazienti che assumono Alipza possano avere un'alterazione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari pericolosi. Tuttavia, si deve considerare che sono stati segnalati capogiri e sonnolenza durante il trattamento con Alipza.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici controllati, alle dosi raccomandate, meno del 4% dei pazienti trattati con Alipza ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. La reazione avversa correlata a pitavastatina segnalata più comunemente in studi clinici controllati è stata la mialgia.

### Riassunto delle reazioni avverse

Le reazioni avverse e la relativa frequenza osservate in studi clinici controllati e in studi di estensione condotti a livello mondiale, alle dosi raccomandate, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Non comune:* anemia

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Non comune:* anoressia

#### Disturbi psichiatrici

*Non comune:* insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

*Comune:* cefalea

*Non comune:* capogiri, disgeusia, sonnolenza

#### Patologie dell'occhio

*Rara:* riduzione dell'acuità visiva

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Non comune:* tinnito

#### Patologie gastrointestinali

*Comune:* costipazione, diarrea, dispepsia, nausea

*Non comune:* dolore addominale, secchezza delle fauci, vomito

*Rara:* glossodinia, pancreatite acuta

#### Patologie epatobiliari

*Non comune:* aumento delle transaminasi (aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi)

*Rara:* ittero colestatico

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non comune:* prurito, rash

*Rara:* orticaria, eritema

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune:* mialgia, artralgia

*Non comune:* spasmi muscolari

*Frequenza non nota:* miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere [paragrafo 4.4](#))

#### Patologie renali e urinarie

*Non comune:* pollachiuria

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Non comune:* astenia, malessere, affaticamento, edema periferico

Un aumento della creatinina ematica  $> 3$  volte il limite superiore della norma (ULN) si è verificato in 49 pazienti su 2800 (1,8%) trattati con Alipza in studi clinici controllati. Livelli  $\geq 10$  volte l'ULN, con sintomi muscolari concomitanti, sono stati rari e osservati solo in un paziente su 2406 trattati con Alipza alla dose di 4 mg (0,04%) nel programma di studi clinici.

### **Popolazione pediatrica**

Il database della sicurezza clinica comprende i dati di sicurezza di 142 pazienti pediatrici trattati con pitavastatina; tra questi, 87 pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 11 anni e 55 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni. In totale, 91 pazienti hanno ricevuto pitavastatina per 1 anno, 12 pazienti sono stati trattati con pitavastatina per 2,5 anni e 2 pazienti per 3 anni. Meno del 3% dei pazienti trattati con pitavastatina ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse correlate a pitavastatina segnalate più comunemente nel programma clinico sono state cefalea (4,9%), mialgia (2,1%) e dolore addominale (4,9%). Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti siano simili a quelli attesi negli adulti.

### **Esperienza post-marketing**

Uno studio prospettico di sorveglianza post-marketing, della durata di due anni, è stato condotto su circa 20.000 pazienti in Giappone. La stragrande maggioranza dei 20.000 pazienti partecipanti allo studio era stata trattata con 1 o 2 mg di pitavastatina, non con 4 mg. Il 10,4% dei pazienti ha riportato eventi avversi per i quali non è stato possibile escludere una relazione causale con pitavastatina e il 7,4% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. Il tasso di mialgia è stato dell'1,08%. La maggior parte degli eventi avversi era di intensità lieve. Il tasso di eventi avversi è risultato superiore, nell'arco dei 2 anni, nei pazienti con anamnesi positiva per allergia ai farmaci (20,4%) o malattia epatica o renale (13,5%).

Le reazioni avverse e la relativa frequenza osservate nello studio prospettico di sorveglianza post-marketing, ma non negli studi clinici controllati mondiali, alle dosi raccomandate, sono elencate di seguito.

#### Patologie epatobiliari

*Rara:* anomalia della funzione epatica, disturbi epatici

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Rara:* miopatia, rabdomiolisi

Nello studio di sorveglianza post-marketing vi sono state due segnalazioni di rabdomiolisi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero (0,01% dei pazienti).

Inoltre, vi sono state segnalazioni post-marketing spontanee di effetti a livello muscoloscheletrico, tra cui mialgia e miopatia, nei pazienti trattati con Alipza a tutte le dosi raccomandate. Sono state ricevute inoltre segnalazioni di rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale acuta, inclusa rabdomiolisi con esito fatale. Sono state ricevute segnalazioni spontanee dei seguenti eventi (la frequenza è basata su quella osservata negli studi post-marketing):

#### Patologie del sistema nervoso:

*Non comune:* ipoestesia

#### Patologie gastrointestinali:

*Rara:* disturbi addominali

### **Effetti di classe delle statine**

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disturbi del sonno, inclusi incubi
- perdita di memoria
- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di pneumopatia interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere [paragrafo 4.4](#))

- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI $>30$ kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. Il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite misure di supporto, secondo necessità. La funzione epatica e i livelli di CK devono essere tenuti sotto osservazione. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi  
Codice ATC: C10A A08

#### Meccanismo d'azione

Pitavastatina è un inibitore competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità della biosintesi del colesterolo, e un inibitore della sintesi del colesterolo a livello epatico. Di conseguenza, aumenta l'espressione dei recettori per le LDL nel fegato, favorendo la captazione delle LDL in circolo, riducendo le concentrazioni ematiche di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C). L'inibizione prolungata della sintesi epatica del colesterolo riduce la secrezione delle VLDL nel sangue, abbassando i livelli plasmatici dei trigliceridi (TG).

#### Effetti farmacodinamici

Alipza riduce i livelli elevati di LDL-C, colesterolo totale e trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL (HDL-C). Riduce l'Apo-B e produce aumenti variabili dell'Apo-A1 (vedere Tabella 1). Riduce inoltre il colesterolo non-HDL (non-HDL-C) e gli elevati rapporti di TC/HDL-C e Apo-B/Apo-A1.

**Tabella 1: Correlazione dose-risposta nei pazienti con ipercolesterolemia primaria (Variazione percentuale media corretta rispetto al basale, nell'arco di 12 settimane)**

Dose	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

\* non corretta

#### Efficacia clinica

In studi clinici controllati, che hanno arruolato in totale 1687 pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, compresi 1239 pazienti trattati alle dosi terapeutiche (LDL-C medio al basale circa 4,8 mmol/l), Alipza ha ridotto in modo consistente le concentrazioni di LDL-C, TC, non-HDL-C, TG e Apo-B e ha aumentato le concentrazioni di HDL-C e Apo-A1. Sono stati ridotti i rapporti TC/HDL-C e Apo-B/Apo-A1. L'LDL-C è stato ridotto del 38-39% con Alipza 2 mg, e del 44-45% con Alipza 4 mg. La maggior parte dei pazienti trattati con 2 mg ha raggiunto il target di trattamento della Società Europea dell'Arteriosclerosi (European Atherosclerosis Society - EAS) per l'LDL-C ( $< 3$  mmol/l).

In uno studio clinico controllato condotto in 942 pazienti di età  $\geq 65$  anni (434 trattati con Alipza 1 mg, 2 mg o 4 mg) con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista (LDL-C medio al basale circa 4,2 mmol/l), i valori di LDL-C sono stati ridotti rispettivamente del 31%, 39,0% e 44,3%, e circa il 90% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo di trattamento dell'EAS. Più dell'80% dei pazienti assumeva trattamenti

concomitanti, ma l'incidenza di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi di trattamento e meno del 5% dei pazienti si è ritirato dallo studio a causa di eventi avversi. I risultati di sicurezza ed efficacia sono stati simili nei pazienti nei diversi sottogruppi di età (65-69, 70-74 e  $\geq 75$  anni).

In studi clinici controllati, che hanno arruolato in totale 761 pazienti (507 trattati con Alipza 4 mg) che presentavano ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, con 2 o più fattori di rischio cardiovascolare (LDL-C medio al basale circa 4,1 mmol/l), o dislipidemia mista con diabete di tipo 2 (LDL-C medio al basale circa 3,6 mmol/l), circa l'80% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo EAS pertinente (3 o 2,5 mmol/l, a seconda del rischio). L'LDL-C è stato ridotto rispettivamente del 44% e 41% nei gruppi di pazienti.

Negli studi a lungo termine di durata fino a 60 settimane, nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista, il raggiungimento dell'obiettivo EAS è stato mantenuto con riduzioni stabili e persistenti dell'LDL-C, e con l'aumento continuo delle concentrazioni di HDL-C. In uno studio condotto su 1346 pazienti che avevano completato 12 settimane di terapia con statine (riduzione dell'LDL-C 42,3%, raggiungimento dell'obiettivo EAS 69%, aumento dell'HDL-C 5,6%), dopo altre 52 settimane di trattamento con pitavastatina 4 mg, sono stati evidenziati riduzione dell'LDL-C del 42,9%, raggiungimento dell'obiettivo EAS del 74%, e aumento dell'HDL-C del 14,3%.

In un'estensione dello studio di sorveglianza della durata di due anni condotto in Giappone (LIVES-01, vedere [paragrafo 4.8](#)), 6.582 pazienti con ipercolesterolemia trattati con pitavastatina a una dose di 1, 2 o 4 mg per 2 anni hanno proseguito il trattamento per altri 3 anni (durata totale del trattamento: 5 anni). Durante questo studio quinquennale, la riduzione dell'LDL-C (-30,5%) è stata mantenuta a partire da 3 mesi per tutta la durata dello studio, i valori dell'HDL-C sono aumentati dell'1,7% a 3 mesi, raggiungendo il 5,7% a 5 anni, con maggiori aumenti dell'HDL-C rilevati nei pazienti con valori di HDL-C più bassi al basale ( $< 40$  mg/dl), ad es. è stato osservato un aumento dei livelli sierici dell'11,9% a 3 mesi, fino al 28,9% dopo 5 anni.

### **Aterosclerosi**

Lo studio JAPAN-ACS ha confrontato gli effetti di 8-12 mesi di trattamento con pitavastatina 4 mg o atorvastatina 20 mg sul volume della placca coronarica, in 251 pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo per sindrome coronarica acuta, guidato da ecografia intravascolare. Questo studio ha dimostrato una riduzione di circa il 17% del volume della placca per entrambi i trattamenti ( $-16,9 \pm 13,9\%$  con pitavastatina e  $-18,1 \pm 14,2\%$  con atorvastatina). È stata dimostrata la non-inferiorità tra pitavastatina e atorvastatina e viceversa. In entrambi i casi, la regressione della placca è stata associata a un rimodellamento negativo dei vasi (da 113,0 a 105,4 mm<sup>3</sup>). Non vi è stata una correlazione significativa tra riduzione dell'LDL-C e regressione della placca in questo studio, contrariamente ai risultati degli studi controllati verso placebo.

Gli effetti benefici sulla mortalità e sulla morbilità non sono ancora stati valutati.

### **Diabete mellito**

In uno studio controllato prospettico in aperto, condotto in 1269 pazienti giapponesi con alterazione della tolleranza al glucosio randomizzati alla modifica dello stile di vita con o senza Alipza 1 mg o 2 mg al giorno, il 45,7% dei pazienti nel gruppo di controllo ha sviluppato diabete, rispetto al 39,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Alipza, nell'arco di 2,8 anni, hazard ratio 0,82 [IC al 95% 0,68-0,99].

Una meta-analisi di 4815 pazienti non diabetici inclusi in studi controllati randomizzati in doppio cieco, della durata di almeno 12 settimane (follow-up medio ponderato 17,3 settimane [DS 17,7 settimane]) ha dimostrato un effetto neutro di Alipza sul rischio di diabete di nuova insorgenza (0,98% dei pazienti di controllo e 0,50% dei pazienti trattati con Alipza hanno sviluppato diabete, rischio relativo 0,70 [IC al 95% 0,30-1,61]), mentre il 6,5% (103/1579) dei pazienti di controllo ha ricevuto il placebo. Il resto è stato trattato con statine, incluse atorvastatina, pravastatina e simvastatina.

### **Popolazione pediatrica**

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, NK-104-4.01EU (n = 106; 48 maschi e 58 femmine) pazienti pediatrici e adolescenti ( $\geq 6$  anni e  $< 17$  anni di età) con iperlipidemia ad alto rischio (livelli plasmatici di LDL-C a digiuno  $\geq 160$  mg/dl (4,1 mmol/l), o LDL-C

≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) con fattori di rischio supplementari) hanno ricevuto pitavastatina 1 mg, 2 mg, 4 mg o placebo giornalmente per 12 settimane. All'ingresso nello studio, la maggior parte dei pazienti aveva una diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote, circa il 41% dei pazienti aveva un'età compresa tra 6 e < 10 anni e circa il 20%, 9%, 12% e 9% erano rispettivamente in stadio di Tanner II, III, IV e V. L'LDL-C medio si è ridotto del 23,5%, 30,1% e 39,3% rispettivamente con pitavastatina 1, 2 e 4 mg, rispetto all'1,0% con il placebo.

In uno studio di estensione e di sicurezza in aperto, della durata di 52 settimane, NK-104-4.02EU (n = 113, inclusi 87 pazienti provenienti dallo studio di 12 settimane controllato verso placebo; 55 maschi e 58 femmine) pazienti pediatriche e adolescenti (≥ 6 anni e < 17 anni di età) con iperlipidemia ad alto rischio sono stati trattati con pitavastatina per 52 settimane. Tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con pitavastatina 1 mg al giorno e la dose di pitavastatina poteva essere aumentata a 2 mg e 4 mg per raggiungere un obiettivo ottimale di trattamento dell'LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l), sulla base dei valori di LDL-C alla Settimana 4 e alla Settimana 8. All'ingresso nello studio, circa il 37% dei pazienti aveva un'età compresa tra 6 e < 10 anni e circa il 22%, 11%, 12% e 13% erano rispettivamente in stadio di Tanner II, III, IV e V. Nella maggior parte dei pazienti (n = 103) la dose è stata aumentata a 4 mg di pitavastatina al giorno. L'LDL-C medio si è ridotto del 37,8% all'endpoint della Settimana 52. In totale, 47 pazienti (42,0%) hanno raggiunto l'obiettivo minimo di LDL-C dell'AHA < 130 mg/dl e 23 pazienti (20,5%) hanno raggiunto l'obiettivo ideale di LDL-C dell'AHA < 110 mg/dl alla Settimana 52. La riduzione dell'LDL-C medio all'endpoint della Settimana 52 è stata del 40,2% per i pazienti da ≥ 6 a < 10 anni di età (n = 42), del 36,7% per i pazienti da ≥ 10 a < 16 anni (n = 61) e del 34,5% per i pazienti da ≥ 16 a < 17 anni (n = 9). Il sesso dei pazienti non è sembrato influire sulla risposta. Inoltre, il TC medio si è ridotto del 29,5% e i TG sono diminuiti del 7,6% all'endpoint della Settimana 52.

L'European Medicines Agency Paediatric Committee ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi nei bambini di età inferiore a 6 anni e nel trattamento dei bambini di tutte le età con ipercolesterolemia familiare omozigote.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** pitavastatina è assorbita rapidamente nel tratto gastrointestinale superiore e il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge entro un'ora dalla somministrazione orale. Il cibo non influisce sull'assorbimento. Il farmaco immutato è soggetto a ricircolo enteroepatico ed è ben assorbito dal digiuno e dall'ileo. La biodisponibilità assoluta di pitavastatina è del 51%.

**Distribuzione:** pitavastatina si lega per oltre il 99% alle proteine nel plasma umano, principalmente all'albumina e alla alfa-1 acido glicoproteina, e il volume di distribuzione medio è circa 133 l. Pitavastatina è trasportata attivamente negli epatociti, il sito di azione e del metabolismo, mediante diversi trasportatori epatici, tra cui OATP1B1 e OATP1B3. L'AUC plasmatica è variabile, con un intervallo di circa 4 volte tra i valori massimi e minimi. Gli studi condotti con SLCO1B1 (il gene che codifica l'OATP1B1) indicano che il polimorfismo di questo gene potrebbe essere responsabile di gran parte della variabilità dell'AUC. Pitavastatina non è substrato della glicoproteina-P.

**Biotrasformazione:** pitavastatina immutata è la frazione di farmaco predominante nel plasma. Il metabolita principale è il lattone inattivo, che si forma tramite coniugazione di tipo estereo della pitavastatina con UDP-glucuronato a opera della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT1A3 e 2B7). Gli studi *in vitro*, condotti utilizzando 13 isoforme del citocromo P450 umano (CYP), indicano che il metabolismo di pitavastatina da parte del CYP è minimo; il CYP2C9 (e in misura minore il CYP2C8) è responsabile del metabolismo di pitavastatina a metaboliti minori.

**Eliminazione:** pitavastatina immutata è eliminata rapidamente dal fegato nella bile, ma è soggetta al ricircolo enteroepatico, che contribuisce alla sua durata d'azione. Meno del 5% di pitavastatina è escreto nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica varia da 5,7 ore (dose singola) a 8,9 ore (*steady state*) e la clearance orale apparente, dopo dose singola, è di 43,4 l/h (media geometrica).

**Effetto del cibo:** la concentrazione plasmatica massima di pitavastatina è stata ridotta del 43% quando l'assunzione è avvenuta con un pasto ad alto tenore di grassi; tuttavia, l'AUC è rimasta invariata.

## Popolazioni speciali

**Anziani:** in uno studio di farmacocinetica che ha confrontato volontari sani giovani e anziani ( $\geq 65$  anni), l'AUC di pitavastatina è stata 1,3 volte più elevata nei soggetti anziani. Ciò non ha influito sulla sicurezza o sull'efficacia di Alipza nei pazienti anziani negli studi clinici.

**Sesso:** in uno studio di farmacocinetica che ha confrontato volontari sani di sesso maschile e di sesso femminile, l'AUC di pitavastatina è risultata 1,6 volte più elevata nelle donne. Ciò non ha influito sulla sicurezza o sull'efficacia di Alipza nelle donne negli studi clinici.

**Razza:** non vi è stata alcuna differenza nel profilo di farmacocinetica di pitavastatina tra volontari sani giapponesi e caucasici, quando si è tenuto conto dell'età e del peso corporeo.

**Popolazione pediatrica:** i dati di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti sono limitati. Nello studio NK-104-4.01EU (vedere [paragrafo 5.1](#)) un campionamento ridotto ha rivelato un effetto dose-dipendente sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina a 1 ora post-dose. Vi è stata inoltre l'indicazione che la concentrazione a 1 ora post-dose fosse (inversamente) correlata al peso corporeo e che potrebbe essere più elevata nei bambini che negli adulti.

**Insufficienza renale:** nei pazienti con insufficienza renale moderata e nei pazienti sottoposti a emodialisi, i valori dell'AUC risultavano aumentati rispettivamente di 1,8 volte e 1,7 volte (vedere [paragrafo 4.2](#)).

**Insufficienza epatica:** per i pazienti con insufficienza epatica di grado lieve (Child-Pugh A), l'AUC era pari a 1,6 volte quella dei soggetti sani, mentre per i pazienti con insufficienza epatica di grado moderato (Child-Pugh B), l'AUC era 3,9 volte più elevata. Si raccomandano limitazioni della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata (vedere [paragrafo 4.2](#)). Alipza è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione. Indicazioni di tossicità renale sono state osservate nelle scimmie, a esposizioni superiori a quelle raggiunte negli esseri umani adulti trattati con la dose massima giornaliera di 4 mg, e l'escrezione urinaria riveste un ruolo di gran lunga maggiore nella scimmia rispetto ad altre specie animali. Studi *in vitro* con microsomi epatici indicano che può essere implicato un metabolita specifico per la scimmia. È improbabile che gli effetti renali osservati nelle scimmie abbiano rilevanza clinica per l'uomo; tuttavia, il potenziale di reazioni avverse a livello renale non può essere completamente escluso.

Pitavastatina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva e non vi è stata evidenza di potenziale teratogeno. Tuttavia, a dosi elevate è stata osservata tossicità materna. Uno studio condotto in ratti ha indicato mortalità materna al termine o in prossimità del termine della gravidanza, accompagnata da morte fetale e neonatale, a dosi di 1 mg/kg/die (circa 4 volte superiori alla dose massima umana in base all'AUC). Non sono stati condotti studi sugli animali giovani.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Ipromellosa (E464)

Alluminio magnesio metasilicato

Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Trietile citrato (E1505)  
Silice colloidale anidra

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/AL rivestiti di PVdC, di colore bianco, in confezioni di cartone da 7, 28, 30, 90 o 100 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per proteggere l'ambiente, non gettare il medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,  
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB, Regno Unito.

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

040322087/ – “1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322099/ – “1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322101/ – “1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322125/ – “1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322137/ – “1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27.06.2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alipza 2mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene pitavastatina calcica, equivalente a 2mg di pitavastatina. Gli eccipienti comprendono 126,17 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.  
Comprese rivestite con film rotonde, di colore bianco, con "KC" impresso su un lato e "2" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Alipza è indicato per la riduzione dei livelli elevati di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C), in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni con ipercolesterolemia primaria, compresa ipercolesterolemia familiare eterozigote e dislipidemia combinata (mista), quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Prima del trattamento, i pazienti devono seguire una dieta ipocolesterolemizzante. È importante che tutti i pazienti continuino a seguire un controllo dietetico durante il trattamento.

La dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. La dose massima giornaliera è 4 mg.

##### Anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore a 70 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### Popolazione pediatrica

*Bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni:*

L'uso di Alipza nei bambini deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento dell'iperlipidemia e i progressi devono essere rivisti periodicamente.

Nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote la dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. Nei bambini di età compresa tra 6 e 9 anni, la dose massima giornaliera è 2 mg. Nei bambini di età pari o superiore a 10 anni, la dose massima giornaliera è 4 mg (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Bambini di età inferiore a 6 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Alipza nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

### Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve; tuttavia, pitavastatina deve essere utilizzata con cautela. I dati relativi alla dose di 4 mg sono limitati in tutti i gradi di funzione renale compromessa. Pertanto, la dose di 4 mg deve essere usata SOLO con un attento monitoraggio dopo la graduale titolazione della dose. Nei pazienti con compromissione renale grave la dose di 4 mg non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata

La dose di 4 mg non è raccomandata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Una dose giornaliera massima di 2 mg può essere somministrata tenendo i pazienti sotto stretta osservazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Solo per uso orale; le compresse devono essere deglutite intere. Alipza può essere assunto in qualunque momento della giornata, con o senza cibo. È preferibile che il paziente assuma la compressa ogni giorno alla stessa ora. La terapia con statine è in genere più efficace alla sera, per via del ritmo circadiano del metabolismo lipidico.

Se un bambino o un adolescente non è in grado di ingerire la compressa, in caso di necessità la compressa può essere dispersa in un bicchiere d'acqua e assunta immediatamente. Per assicurare l'assunzione del dosaggio corretto, aggiungere un secondo volume di acqua per sciacquare il bicchiere e bere immediatamente. Le compresse non devono essere disperse in succhi di frutta acidi o latte.

## **4.3 Controindicazioni**

Alipza è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità nota alla pitavastatina, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre statine
- nei pazienti con compromissione epatica grave, patologia epatica attiva o aumenti persistenti e inspiegati delle transaminasi sieriche (oltre 3 volte il limite superiore della norma [ULN])
- nei pazienti con miopatia
- nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con ciclosporina
- durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne potenzialmente fertili che non adottano misure contraccettive efficaci.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### **Effetti muscolari**

Come avviene per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), è possibile lo sviluppo di mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. I pazienti devono essere informati della necessità di segnalare qualsiasi sintomo muscolare. I livelli di creatininasasi (CK) devono essere misurati nei pazienti che riportano dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare se accompagnati da malessere o febbre.

La creatininasasi non deve essere misurata dopo un esercizio fisico intenso o in presenza di qualsiasi altra possibile causa di aumento della CK, che può confondere l'interpretazione del risultato. Se si osserva un aumento delle concentrazioni di CK (> 5 volte l'ULN), deve essere eseguito un test di conferma entro 5-7 giorni.

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 creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Alipza non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere [paragrafo 4.5](#)). Il paziente deve consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali in cui è necessario una somministrazione prolungata di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Alipza e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

#### Prima del trattamento

Come per altre statine, Alipza deve essere prescritto con cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello di creatininchinasi deve essere misurato, al fine di stabilire un valore di riferimento al basale, nelle seguenti situazioni:

- compromissione renale,
- ipotiroidismo,
- anamnesi personale o familiare positiva per disturbi muscolari ereditari,
- precedenti di tossicità muscolare in seguito all'assunzione di un fibrato o di un'altra statina,
- anamnesi positiva per epatopatie o abuso di alcol,
- pazienti anziani (oltre 70 anni) con altri fattori di rischio predisponenti alla rabdomiolisi.

In tali situazioni, si raccomanda di eseguire un monitoraggio clinico e di considerare il rischio del trattamento in rapporto al possibile beneficio. Il trattamento con Alipza non deve essere iniziato in presenza di valori di CK > 5 volte l'ULN.

#### Durante il trattamento

I pazienti devono essere incoraggiati a segnalare immediatamente dolori muscolari, debolezza o crampi. I livelli di creatininchinasi devono essere misurati e il trattamento deve essere interrotto se i livelli di CK sono elevati (> 5 volte l'ULN). Si deve considerare l'interruzione del trattamento in caso di sintomi muscolari gravi, anche se i livelli di CK sono ≤ 5 volte l'ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, può essere considerato il ripristino del trattamento con Alipza alla dose di 1 mg e con un attento monitoraggio.

#### **Effetti epatici**

Come per altre statine, Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per epatopatie o che assumono regolarmente quantità elevate di alcol. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento con Alipza e periodicamente durante il trattamento. Il trattamento con Alipza deve essere sospeso nei pazienti che presentano un aumento persistente delle transaminasi sieriche (ALT e AST) superiore a 3 volte l'ULN.

#### **Effetti renali**

Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Gli incrementi della dose devono essere effettuati solo tenendo il paziente sotto attenta osservazione. Nei pazienti con compromissione renale grave la dose di 4 mg non è raccomandata (vedere [paragrafo 4.2](#)).

#### **Diabete mellito**

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia ed in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio

vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con le statine. I pazienti a rischio di iperglicemia (glicemia a digiuno 5,6–6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali. Tuttavia, non vi sono stati segnali confermati di un rischio di diabete per pitavastatina negli studi di sorveglianza della sicurezza post-marketing o negli studi prospettici (vedere [paragrafo 5.1](#)).

### **Pneumopatia interstiziale**

Casi eccezionali di pneumopatia interstiziale sono stati segnalati con alcune statine, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere [paragrafo 4.8](#)). Le manifestazioni possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta lo sviluppo di pneumopatia interstiziale in un paziente, la terapia con statine deve essere interrotta.

### **Popolazione pediatrica**

Esistono dati limitati riguardo all'effetto a lungo termine sulla crescita e sulla maturazione sessuale in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni trattati con Alipza. Le adolescenti devono essere informate in merito alle opportune precauzioni contraccettive da adottare durante il trattamento con Alipza (vedere [paragrafo 4.3](#), [paragrafo 4.6](#)).

### **Altri effetti**

Si raccomanda una temporanea sospensione di Alipza per la durata del trattamento con eritromicina, altri antibiotici macrolidi o acido fusidico (vedere [paragrafo 4.5](#)). Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che assumono farmaci noti per causare miopia (ad es. fibrati o niacina, vedere [paragrafo 4.5](#)).

Le compresse contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Pitavastatina è trasportata attivamente negli epatociti umani da diversi trasportatori epatici (incluso il polipeptide trasportatore degli anioni organici, OATP), che possono essere coinvolti in alcune delle seguenti interazioni.

**Ciclosporina:** la co-somministrazione di una singola dose di ciclosporina con Alipza allo *steady-state* ha prodotto un aumento di 4,6 volte dell'AUC di pitavastatina. Non è noto l'effetto della ciclosporina allo *steady-state* su Alipza allo *steady-state*. Alipza è controindicato nei pazienti trattati con ciclosporina (vedere [paragrafo 4.3](#)).

**Eritromicina:** la co-somministrazione con Alipza ha prodotto un aumento di 2,8 volte dell'AUC di pitavastatina. Si raccomanda una temporanea sospensione di Alipza per la durata del trattamento con eritromicina o altri antibiotici macrolidi.

**Gemfibrozil e altri fibrati:** l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopia. La co-somministrazione di fibrati e statine è stata associata ad aumento della miopia e a rabdomiolisi. Alipza deve essere somministrato con cautela in concomitanza con fibrati (vedere [paragrafo 4.4](#)). In studi di farmacocinetica, la co-somministrazione di Alipza e gemfibrozil ha prodotto un aumento di 1,4 volte dell'AUC di pitavastatina, mentre con il fenofibrato l'AUC di pitavastatina è aumentata di 1,2 volte.

**Niacina:** non sono stati effettuati studi di interazione con Alipza e niacina. L'uso di niacina da sola è stato associato a miopia e rabdomiolisi, quando è stata utilizzata in monoterapia. Pertanto, Alipza deve essere somministrato con cautela in concomitanza con niacina.

**Acido fusidico:** il rischio di miopia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con le statine. Il meccanismo di questa interazione (se è farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione. Se il trattamento sistemico

con acido fusidico è necessario, il trattamento con Alipza deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere [paragrafo 4.4](#)).

**Rifampicina:** la co-somministrazione con Alipza nello stesso momento ha prodotto un aumento di 1,3 volte dell'AUC di pitavastatina, a causa della ridotta captazione epatica.

**Inibitori delle proteasi:** la co-somministrazione con Alipza nello stesso momento può risultare in variazioni minori dell'AUC di pitavastatina.

**Ezetimibe** e il suo metabolita glucuronide inibiscono l'assorbimento del colesterolo alimentare e biliare. La co-somministrazione con Alipza non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di ezetimibe o del metabolita glucuronide, ed ezetimibe non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina.

**Inibitori del CYP3A4:** gli studi di interazione con itraconazolo e succo di pompelmo, noti inibitori del CYP3A4, non hanno evidenziato un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina.

**Digossina,** un noto substrato della P-gp, non ha interagito con Alipza. Durante la co-somministrazione non vi è stata un'alterazione significativa delle concentrazioni di pitavastatina o di digossina.

**Warfarin:** la farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin allo *steady-state* (INR e PT), in volontari sani, non sono state modificate dalla co-somministrazione di Alipza, a una dose di 4 mg al giorno. Tuttavia, come per altre statine, nei pazienti trattati con warfarin devono essere tenuti sotto osservazione il tempo di protrombina o l'INR, quando pitavastatina viene aggiunta alla terapia.

#### **Popolazione pediatrica**

Sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Alipza è controindicato durante la gravidanza (vedere [paragrafo 4.3](#)). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Alipza. Poiché il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il potenziale rischio dell'inibizione della HMG-CoA reduttasi supera il beneficio del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, ma assenza di potenziale teratogeno (vedere [paragrafo 5.3](#)). Se la paziente intende iniziare una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto almeno un mese prima del concepimento. Se la paziente rimane gravida durante l'assunzione di Alipza, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

#### **Allattamento**

Alipza è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere [paragrafo 4.3](#)). Pitavastatina è escreta nel latte delle femmine di ratto. Non è noto se sia escreta nel latte umano.

#### **Fertilità**

Non ci sono dati aggiornati.

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

Non risultano eventi avversi che suggeriscano che i pazienti che assumono Alipza possano avere un'alterazione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari pericolosi. Tuttavia, si deve considerare che sono stati segnalati capogiri e sonnolenza durante il trattamento con Alipza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

In studi clinici controllati, alle dosi raccomandate, meno del 4% dei pazienti trattati con Alipza ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. La reazione avversa correlata a pitavastatina segnalata più comunemente in studi clinici controllati è stata la mialgia.

### **Riassunto delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse e la relativa frequenza osservate in studi clinici controllati e in studi di estensione condotti a livello mondiale, alle dosi raccomandate, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Non comune:* anemia

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Non comune:* anoressia

#### Disturbi psichiatrici

*Non comune:* insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

*Comune:* cefalea

*Non comune:* capogiri, disgeusia, sonnolenza

#### Patologie dell'occhio

*Rara:* riduzione dell'acuità visiva

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Non comune:* tinnito

#### Patologie gastrointestinali

*Comune:* costipazione, diarrea, dispepsia, nausea

*Non comune:* dolore addominale, secchezza delle fauci, vomito

*Rara:* glossodinia, pancreatite acuta

#### Patologie epatobiliari

*Non comune:* aumento delle transaminasi (aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi)

*Rara:* ittero colestatico

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non comune:* prurito, rash

*Rara:* orticaria, eritema

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune:* mialgia, artralgia

*Non comune:* spasmi muscolari

*Frequenza non nota:* miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere [paragrafo 4.4](#))

#### Patologie renali e urinarie

*Non comune:* pollachiuria

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Non comune:* astenia, malessere, affaticamento, edema periferico

Un aumento della creatinina ematica  $> 3$  volte il limite superiore della norma (ULN) si è verificato in 49 pazienti su 2800 (1,8%) trattati con Alipza in studi clinici controllati. Livelli  $\geq 10$  volte l'ULN, con sintomi muscolari concomitanti, sono stati rari e osservati solo in un paziente su 2406 trattati con Alipza alla dose di 4 mg (0,04%) nel programma di studi clinici.

## **Popolazione pediatrica**

Il database della sicurezza clinica comprende i dati di sicurezza di 142 pazienti pediatrici trattati con pitavastatina; tra questi, 87 pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 11 anni e 55 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni. In totale, 91 pazienti hanno ricevuto pitavastatina per 1 anno, 12 pazienti sono stati trattati con pitavastatina per 2,5 anni e 2 pazienti per 3 anni. Meno del 3% dei pazienti trattati con pitavastatina ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse correlate a pitavastatina segnalate più comunemente nel programma clinico sono state cefalea (4,9%), mialgia (2,1%) e dolore addominale (4,9%). Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti siano simili a quelli attesi negli adulti.

## **Esperienza post-marketing**

Uno studio prospettico di sorveglianza post-marketing, della durata di due anni, è stato condotto su circa 20.000 pazienti in Giappone. La stragrande maggioranza dei 20.000 pazienti partecipanti allo studio era stata trattata con 1 o 2 mg di pitavastatina, non con 4 mg. Il 10,4% dei pazienti ha riportato eventi avversi per i quali non è stato possibile escludere una relazione causale con pitavastatina e il 7,4% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. Il tasso di mialgia è stato dell'1,08%. La maggior parte degli eventi avversi era di intensità lieve. Il tasso di eventi avversi è risultato superiore, nell'arco dei 2 anni, nei pazienti con anamnesi positiva per allergia ai farmaci (20,4%) o malattia epatica o renale (13,5%).

Le reazioni avverse e la relativa frequenza osservate nello studio prospettico di sorveglianza post-marketing, ma non negli studi clinici controllati mondiali, alle dosi raccomandate, sono elencate di seguito.

### Patologie epatobiliari

*Rara:* anomalia della funzione epatica, disturbi epatici

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Rara:* miopatia, rabdomiolisi

Nello studio di sorveglianza post-marketing vi sono state due segnalazioni di rabdomiolisi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero (0,01% dei pazienti).

Inoltre, vi sono state segnalazioni post-marketing spontanee di effetti a livello muscoloscheletrico, tra cui mialgia e miopatia, nei pazienti trattati con Alipza a tutte le dosi raccomandate. Sono state ricevute inoltre segnalazioni di rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale acuta, inclusa rabdomiolisi con esito fatale. Sono state ricevute segnalazioni spontanee dei seguenti eventi (la frequenza è basata su quella osservata negli studi post-marketing):

### Patologie del sistema nervoso:

*Non comune:* ipoestesia

### Patologie gastrointestinali:

*Rara:* disturbi addominali

## **Effetti di classe delle statine**

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disturbi del sonno, inclusi incubi
- perdita di memoria
- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di pneumopatia interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere [paragrafo 4.4](#))
- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. Il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite misure di supporto, secondo necessità. La funzione epatica e i livelli di CK devono essere tenuti sotto osservazione. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi

Codice ATC: C10A A08

#### Meccanismo d'azione

Pitavastatina è un inibitore competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità della biosintesi del colesterolo, e un inibitore della sintesi del colesterolo a livello epatico. Di conseguenza, aumenta l'espressione dei recettori per le LDL nel fegato, favorendo la captazione delle LDL in circolo, riducendo le concentrazioni ematiche di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C). L'inibizione prolungata della sintesi epatica del colesterolo riduce la secrezione delle VLDL nel sangue, abbassando i livelli plasmatici dei trigliceridi (TG).

#### Effetti farmacodinamici

Alipza riduce i livelli elevati di LDL-C, colesterolo totale e trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL (HDL-C). Riduce l'Apo-B e produce aumenti variabili dell'Apo-A1 (vedere Tabella 1). Riduce inoltre il colesterolo non-HDL (non-HDL-C) e gli elevati rapporti di TC/HDL-C e Apo-B/Apo-A1.

**Tabella 1: Correlazione dose-risposta nei pazienti con ipercolesterolemia primaria (Variazione percentuale media corretta rispetto al basale, nell'arco di 12 settimane)**

Dose	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

\* non corretta

#### Efficacia clinica

In studi clinici controllati, che hanno arruolato in totale 1687 pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, compresi 1239 pazienti trattati alle dosi terapeutiche (LDL-C medio al basale circa 4,8 mmol/l), Alipza ha ridotto in modo consistente le concentrazioni di LDL-C, TC, non-HDL-C, TG e Apo-B e ha aumentato le concentrazioni di HDL-C e Apo-A1. Sono stati ridotti i rapporti TC/HDL-C e Apo-B/Apo-A1. L'LDL-C è stato ridotto del 38-39% con Alipza 2 mg, e del 44-45% con Alipza 4 mg. La maggior parte dei pazienti trattati con 2 mg ha raggiunto il target di trattamento della Società Europea dell'Arterosclerosi (European Atherosclerosis Society - EAS) per l'LDL-C (< 3 mmol/l).

In uno studio clinico controllato condotto in 942 pazienti di età  $\geq 65$  anni (434 trattati con Alipza 1 mg, 2 mg o 4 mg) con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista (LDL-C medio al basale circa 4,2 mmol/l), i valori di LDL-C sono stati ridotti rispettivamente del 31%, 39,0% e 44,3%, e circa il 90% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo di trattamento dell'EAS. Più dell'80% dei pazienti assumeva trattamenti concomitanti, ma l'incidenza di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi di trattamento e meno del 5%

dei pazienti si è ritirato dallo studio a causa di eventi avversi. I risultati di sicurezza ed efficacia sono stati simili nei pazienti nei diversi sottogruppi di età (65-69, 70-74 e  $\geq 75$  anni).

In studi clinici controllati, che hanno arruolato in totale 761 pazienti (507 trattati con Alipza 4 mg) che presentavano ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, con 2 o più fattori di rischio cardiovascolare (LDL-C medio al basale circa 4,1 mmol/l), o dislipidemia mista con diabete di tipo 2 (LDL-C medio al basale circa 3,6 mmol/l), circa l'80% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo EAS pertinente (3 o 2,5 mmol/l, a seconda del rischio). L'LDL-C è stato ridotto rispettivamente del 44% e 41% nei gruppi di pazienti.

Negli studi a lungo termine di durata fino a 60 settimane, nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista, il raggiungimento dell'obiettivo EAS è stato mantenuto con riduzioni stabili e persistenti dell'LDL-C, e con l'aumento continuo delle concentrazioni di HDL-C. In uno studio condotto su 1346 pazienti che avevano completato 12 settimane di terapia con statine (riduzione dell'LDL-C 42,3%, raggiungimento dell'obiettivo EAS 69%, aumento dell'HDL-C 5,6%), dopo altre 52 settimane di trattamento con pitavastatina 4 mg, sono stati evidenziati riduzione dell'LDL-C del 42,9%, raggiungimento dell'obiettivo EAS del 74%, e aumento dell'HDL-C del 14,3%.

In un'estensione dello studio di sorveglianza della durata di due anni condotto in Giappone (LIVES-01, vedere [paragrafo 4.8](#)), 6.582 pazienti con ipercolesterolemia trattati con pitavastatina a una dose di 1, 2 o 4 mg per 2 anni hanno proseguito il trattamento per altri 3 anni (durata totale del trattamento: 5 anni). Durante questo studio quinquennale, la riduzione dell'LDL-C (-30,5%) è stata mantenuta a partire da 3 mesi per tutta la durata dello studio, i valori dell'HDL-C sono aumentati dell'1,7% a 3 mesi, raggiungendo il 5,7% a 5 anni, con maggiori aumenti dell'HDL-C rilevati nei pazienti con valori di HDL-C più bassi al basale ( $< 40$  mg/dl), ad es. è stato osservato un aumento dei livelli sierici dell'11,9% a 3 mesi, fino al 28,9% dopo 5 anni.

#### **Aterosclerosi**

Lo studio JAPAN-ACS ha confrontato gli effetti di 8-12 mesi di trattamento con pitavastatina 4 mg o atorvastatina 20 mg sul volume della placca coronarica, in 251 pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo per sindrome coronarica acuta, guidato da ecografia intravascolare. Questo studio ha dimostrato una riduzione di circa il 17% del volume della placca per entrambi i trattamenti ( $-16,9 \pm 13,9\%$  con pitavastatina e  $-18,1 \pm 14,2\%$  con atorvastatina). È stata dimostrata la non-inferiorità tra pitavastatina e atorvastatina e viceversa. In entrambi i casi, la regressione della placca è stata associata a un rimodellamento negativo dei vasi (da 113,0 a 105,4 mm<sup>3</sup>). Non vi è stata una correlazione significativa tra riduzione dell'LDL-C e regressione della placca in questo studio, contrariamente ai risultati degli studi controllati verso placebo.

Gli effetti benefici sulla mortalità e sulla morbilità non sono ancora stati valutati.

#### **Diabete mellito**

In uno studio controllato prospettico in aperto, condotto in 1269 pazienti giapponesi con alterazione della tolleranza al glucosio randomizzati alla modifica dello stile di vita con o senza Alipza 1 mg o 2 mg al giorno, il 45,7% dei pazienti nel gruppo di controllo ha sviluppato diabete, rispetto al 39,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Alipza, nell'arco di 2,8 anni, hazard ratio 0,82 [IC al 95% 0,68-0,99].

Una meta-analisi di 4815 pazienti non diabetici inclusi in studi controllati randomizzati in doppio cieco, della durata di almeno 12 settimane (follow-up medio ponderato 17,3 settimane [DS 17,7 settimane]) ha dimostrato un effetto neutro di Alipza sul rischio di diabete di nuova insorgenza (0,98% dei pazienti di controllo e 0,50% dei pazienti trattati con Alipza hanno sviluppato diabete, rischio relativo 0,70 [IC al 95% 0,30-1,61]), mentre il 6,5% (103/1579) dei pazienti di controllo ha ricevuto il placebo. Il resto è stato trattato con statine, incluse atorvastatina, pravastatina e simvastatina.

#### **Popolazione pediatrica**

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, NK-104-4.01EU (n = 106; 48 maschi e 58 femmine) pazienti pediatrici e adolescenti ( $\geq 6$  anni e  $< 17$  anni di età) con iperlipidemia ad alto rischio (livelli plasmatici di LDL-C a digiuno  $\geq 160$  mg/dl (4,1 mmol/l), o LDL-C  $\geq 130$  mg/dl (3,4 mmol/l) con fattori di rischio supplementari) hanno ricevuto pitavastatina 1 mg, 2 mg,

4 mg o placebo giornalmente per 12 settimane. All'ingresso nello studio, la maggior parte dei pazienti aveva una diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote, circa il 41% dei pazienti aveva un'età compresa tra 6 e < 10 anni e circa il 20%, 9%, 12% e 9% erano rispettivamente in stadio di Tanner II, III, IV e V. L'LDL-C medio si è ridotto del 23,5%, 30,1% e 39,3% rispettivamente con pitavastatina 1, 2 e 4 mg, rispetto all'1,0% con il placebo.

In uno studio di estensione e di sicurezza in aperto, della durata di 52 settimane, NK-104-4.02EU (n = 113, inclusi 87 pazienti provenienti dallo studio di 12 settimane controllato verso placebo; 55 maschi e 58 femmine) pazienti pediatriche e adolescenti ( $\geq 6$  anni e < 17 anni di età) con iperlipidemia ad alto rischio sono stati trattati con pitavastatina per 52 settimane. Tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con pitavastatina 1 mg al giorno e la dose di pitavastatina poteva essere aumentata a 2 mg e 4 mg per raggiungere un obiettivo ottimale di trattamento dell'LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l), sulla base dei valori di LDL-C alla Settimana 4 e alla Settimana 8. All'ingresso nello studio, circa il 37% dei pazienti aveva un'età compresa tra 6 e < 10 anni e circa il 22%, 11%, 12% e 13% erano rispettivamente in stadio di Tanner II, III, IV e V. Nella maggior parte dei pazienti (n = 103) la dose è stata aumentata a 4 mg di pitavastatina al giorno. L'LDL-C medio si è ridotto del 37,8% all'endpoint della Settimana 52. In totale, 47 pazienti (42,0%) hanno raggiunto l'obiettivo minimo di LDL-C dell'AHA < 130 mg/dl e 23 pazienti (20,5%) hanno raggiunto l'obiettivo ideale di LDL-C dell'AHA < 110 mg/dl alla Settimana 52. La riduzione dell'LDL-C medio all'endpoint della Settimana 52 è stata del 40,2% per i pazienti da  $\geq 6$  a < 10 anni di età (n = 42), del 36,7% per i pazienti da  $\geq 10$  a < 16 anni (n = 61) e del 34,5% per i pazienti da  $\geq 16$  a < 17 anni (n = 9). Il sesso dei pazienti non è sembrato influire sulla risposta. Inoltre, il TC medio si è ridotto del 29,5% e i TG sono diminuiti del 7,6% all'endpoint della Settimana 52.

L'European Medicines Agency Paediatric Committee ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi nei bambini di età inferiore a 6 anni e nel trattamento dei bambini di tutte le età con ipercolesterolemia familiare omozigote.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** pitavastatina è assorbita rapidamente nel tratto gastrointestinale superiore e il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge entro un'ora dalla somministrazione orale. Il cibo non influisce sull'assorbimento. Il farmaco immodificato è soggetto a ricircolo enteroepatico ed è ben assorbito dal digiuno e dall'ileo. La biodisponibilità assoluta di pitavastatina è del 51%.

**Distribuzione:** pitavastatina si lega per oltre il 99% alle proteine nel plasma umano, principalmente all'albumina e alla alfa-1 acido glicoproteina, e il volume di distribuzione medio è circa 133 l. Pitavastatina è trasportata attivamente negli epatociti, il sito di azione e del metabolismo, mediante diversi trasportatori epatici, tra cui OATP1B1 e OATP1B3. L'AUC plasmatica è variabile, con un intervallo di circa 4 volte tra i valori massimi e minimi. Gli studi condotti con SLCO1B1 (il gene che codifica l'OATP1B1) indicano che il polimorfismo di questo gene potrebbe essere responsabile di gran parte della variabilità dell'AUC. Pitavastatina non è substrato della glicoproteina-P.

**Biotrasformazione:** pitavastatina immodificata è la frazione di farmaco predominante nel plasma. Il metabolita principale è il lattone inattivo, che si forma tramite coniugazione di tipo estereo della pitavastatina con UDP-glucuronato a opera della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT1A3 e 2B7). Gli studi *in vitro*, condotti utilizzando 13 isoforme del citocromo P450 umano (CYP), indicano che il metabolismo di pitavastatina da parte del CYP è minimo; il CYP2C9 (e in misura minore il CYP2C8) è responsabile del metabolismo di pitavastatina a metaboliti minori.

**Eliminazione:** pitavastatina immodificata è eliminata rapidamente dal fegato nella bile, ma è soggetta al ricircolo enteroepatico, che contribuisce alla sua durata d'azione. Meno del 5% di pitavastatina è escreto nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica varia da 5,7 ore (dose singola) a 8,9 ore (*steady state*) e la clearance orale apparente, dopo dose singola, è di 43,4 l/h (media geometrica).

**Effetto del cibo:** la concentrazione plasmatica massima di pitavastatina è stata ridotta del 43% quando l'assunzione è avvenuta con un pasto ad alto tenore di grassi; tuttavia, l'AUC è rimasta invariata.

## Popolazioni speciali

**Anziani:** in uno studio di farmacocinetica che ha confrontato volontari sani giovani e anziani ( $\geq 65$  anni), l'AUC di pitavastatina è stata 1,3 volte più elevata nei soggetti anziani. Ciò non ha influito sulla sicurezza o sull'efficacia di Alipza nei pazienti anziani negli studi clinici.

**Sesso:** in uno studio di farmacocinetica che ha confrontato volontari sani di sesso maschile e di sesso femminile, l'AUC di pitavastatina è risultata 1,6 volte più elevata nelle donne. Ciò non ha influito sulla sicurezza o sull'efficacia di Alipza nelle donne negli studi clinici.

**Razza:** non vi è stata alcuna differenza nel profilo di farmacocinetica di pitavastatina tra volontari sani giapponesi e caucasici, quando si è tenuto conto dell'età e del peso corporeo.

**Popolazione pediatrica:** i dati di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti sono limitati. Nello studio NK-104-4.01EU (vedere [paragrafo 5.1](#)) un campionamento sparso ha rivelato un effetto dose-dipendente sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina a 1 ora post-dose. Vi è stata inoltre l'indicazione che la concentrazione a 1 ora post-dose fosse (inversamente) correlata al peso corporeo e che potrebbe essere più elevata nei bambini che negli adulti

**Insufficienza renale:** nei pazienti con insufficienza renale moderata e nei pazienti sottoposti a emodialisi, i valori dell'AUC risultavano aumentati rispettivamente di 1,8 volte e 1,7 volte (vedere [paragrafo 4.2](#)).

**Insufficienza epatica:** per i pazienti con insufficienza epatica di grado lieve (Child-Pugh A), l'AUC era pari a 1,6 volte quella dei soggetti sani, mentre per i pazienti con insufficienza epatica di grado moderato (Child-Pugh B), l'AUC era 3,9 volte più elevata. Si raccomandano limitazioni della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata (vedere [paragrafo 4.2](#)). Alipza è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione. Indicazioni di tossicità renale sono state osservate nelle scimmie, a esposizioni superiori a quelle raggiunte negli esseri umani adulti trattati con la dose massima giornaliera di 4 mg, e l'escrezione urinaria riveste un ruolo di gran lunga maggiore nella scimmia rispetto ad altre specie animali. Studi *in vitro* con microsomi epatici indicano che può essere implicato un metabolita specifico per la scimmia. È improbabile che gli effetti renali osservati nelle scimmie abbiano rilevanza clinica per l'uomo; tuttavia, il potenziale di reazioni avverse a livello renale non può essere completamente escluso.

Pitavastatina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva e non vi è stata evidenza di potenziale teratogeno. Tuttavia, a dosi elevate è stata osservata tossicità materna. Uno studio condotto in ratti ha indicato mortalità materna al termine o in prossimità del termine della gravidanza, accompagnata da morte fetale e neonatale, a dosi di 1 mg/kg/die (circa 4 volte superiori alla dose massima umana in base all'AUC). Non sono stati condotti studi sugli animali giovani.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Ipromellosa (E464)

Alluminio magnesio metasilicato

Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)  
Trietile citrato (E1505)  
Silice colloidale anidra

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/AL rivestiti di PVdC, di colore bianco, in confezioni di cartone da 7, 28, 30, 90 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per proteggere l'ambiente, non gettare il medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,  
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB, Regno Unito.

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

040322012/ – “2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322024/ – “2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322036/ – “2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322113/ – “2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322048/ – “2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27.06.2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alipza 4mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene pitavastatina calcica, equivalente a 4mg di pitavastatina. Gli eccipienti comprendono 252,34 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.  
Comprese rivestite con film rotonde, di colore bianco, con "KC" impresso su un lato e "4" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Alipza è indicato per la riduzione dei livelli elevati di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C), in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni con ipercolesterolemia primaria, compresa ipercolesterolemia familiare eterozigote e dislipidemia combinata (mista), quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Prima del trattamento, i pazienti devono seguire una dieta ipocolesterolemizzante. È importante che tutti i pazienti continuino a seguire un controllo dietetico durante il trattamento.

La dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. La dose massima giornaliera è 4 mg.

##### Anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore a 70 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### Popolazione pediatrica

*Bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni:*

L'uso di Alipza nei bambini deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento dell'iperlipidemia e i progressi devono essere rivisti periodicamente.

Nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote la dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 o più settimane. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. Nei bambini di età compresa tra 6 e 9 anni, la dose massima giornaliera è 2 mg. Nei bambini di età pari o superiore a 10 anni, la dose massima giornaliera è 4 mg (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Bambini di età inferiore a 6 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Alipza nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

### Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve; tuttavia, pitavastatina deve essere utilizzata con cautela. I dati relativi alla dose di 4 mg sono limitati in tutti i gradi di funzione renale compromessa. Pertanto, la dose di 4 mg deve essere usata SOLO con un attento monitoraggio dopo la graduale titolazione della dose. Nei pazienti con compromissione renale grave la dose di 4 mg non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata

La dose di 4 mg non è raccomandata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Una dose giornaliera massima di 2 mg può essere somministrata tenendo i pazienti sotto stretta osservazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Solo per uso orale; le compresse devono essere deglutite intere. Alipza può essere assunto in qualunque momento della giornata, con o senza cibo. È preferibile che il paziente assuma la compressa ogni giorno alla stessa ora. La terapia con statine è in genere più efficace alla sera, per via del ritmo circadiano del metabolismo lipidico.

Se un bambino o un adolescente non è in grado di ingerire la compressa, in caso di necessità la compressa può essere dispersa in un bicchiere d'acqua e assunta immediatamente. Per assicurare l'assunzione del dosaggio corretto, aggiungere un secondo volume di acqua per sciacquare il bicchiere e bere immediatamente. Le compresse non devono essere disperse in succhi di frutta acidi o latte.

## **4.3 Controindicazioni**

Alipza è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità nota alla pitavastatina, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre statine
- nei pazienti con compromissione epatica grave, patologia epatica attiva o aumenti persistenti e inspiegati delle transaminasi sieriche (oltre 3 volte il limite superiore della norma [ULN])
- nei pazienti con miopatia
- nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con ciclosporina
- durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne potenzialmente fertili che non adottano misure contraccettive efficaci.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### **Effetti muscolari**

Come avviene per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), è possibile lo sviluppo di mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. I pazienti devono essere informati della necessità di segnalare qualsiasi sintomo muscolare. I livelli di creatinichinasi (CK) devono essere misurati nei pazienti che riportano dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare se accompagnati da malessere o febbre.

La creatinichinasi non deve essere misurata dopo un esercizio fisico intenso o in presenza di qualsiasi altra possibile causa di aumento della CK, che può confondere l'interpretazione del risultato. Se si osserva un aumento delle concentrazioni di CK (> 5 volte l'ULN), deve essere eseguito un test di conferma entro 5-7 giorni.

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 creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Alipza non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere [paragrafo 4.5](#)). Il paziente deve consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali in cui è necessario una somministrazione prolungata di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Alipza e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

#### Prima del trattamento

Come per altre statine, Alipza deve essere prescritto con cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello di creatininchinasi deve essere misurato, al fine di stabilire un valore di riferimento al basale, nelle seguenti situazioni:

- compromissione renale,
- ipotiroidismo,
- anamnesi personale o familiare positiva per disturbi muscolari ereditari,
- precedenti di tossicità muscolare in seguito all'assunzione di un fibrato o di un'altra statina,
- anamnesi positiva per epatopatie o abuso di alcol,
- pazienti anziani (oltre 70 anni) con altri fattori di rischio predisponenti alla rabdomiolisi.

In tali situazioni, si raccomanda di eseguire un monitoraggio clinico e di considerare il rischio del trattamento in rapporto al possibile beneficio. Il trattamento con Alipza non deve essere iniziato in presenza di valori di CK > 5 volte l'ULN.

#### Durante il trattamento

I pazienti devono essere incoraggiati a segnalare immediatamente dolori muscolari, debolezza o crampi. I livelli di creatininchinasi devono essere misurati e il trattamento deve essere interrotto se i livelli di CK sono elevati (> 5 volte l'ULN). Si deve considerare l'interruzione del trattamento in caso di sintomi muscolari gravi, anche se i livelli di CK sono ≤ 5 volte l'ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, può essere considerato il ripristino del trattamento con Alipza alla dose di 1 mg e con un attento monitoraggio.

#### **Effetti epatici**

Come per altre statine, Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per epatopatie o che assumono regolarmente quantità elevate di alcol. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento con Alipza e periodicamente durante il trattamento. Il trattamento con Alipza deve essere sospeso nei pazienti che presentano un aumento persistente delle transaminasi sieriche (ALT e AST) superiore a 3 volte l'ULN.

#### **Effetti renali**

Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Gli incrementi della dose devono essere effettuati solo tenendo il paziente sotto attenta osservazione. Nei pazienti con compromissione renale grave la dose di 4 mg non è raccomandata (vedere [paragrafo 4.2](#)).

#### **Diabete mellito**

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia ed in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio

vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con le statine. I pazienti a rischio di iperglicemia (glicemia a digiuno 5,6–6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali. Tuttavia, non vi sono stati segnali confermati di un rischio di diabete per pitavastatina negli studi di sorveglianza della sicurezza post-marketing o negli studi prospettici (vedere [paragrafo 5.1](#)).

### **Pneumopatia interstiziale**

Casi eccezionali di pneumopatia interstiziale sono stati segnalati con alcune statine, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere [paragrafo 4.8](#)). Le manifestazioni possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta lo sviluppo di pneumopatia interstiziale in un paziente, la terapia con statine deve essere interrotta.

### **Popolazione pediatrica**

Esistono dati limitati riguardo all'effetto a lungo termine sulla crescita e sulla maturazione sessuale in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni trattati con Alipza. Le adolescenti devono essere informate in merito alle opportune precauzioni contraccettive da adottare durante il trattamento con Alipza (vedere [paragrafo 4.3](#), [paragrafo 4.6](#)).

### **Altri effetti**

Si raccomanda una temporanea sospensione di Alipza per la durata del trattamento con eritromicina, altri antibiotici macrolidi o acido fusidico (vedere [paragrafo 4.5](#)). Alipza deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che assumono farmaci noti per causare miopia (ad es. fibrati o niacina, vedere [paragrafo 4.5](#)).

Le compresse contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Pitavastatina è trasportata attivamente negli epatociti umani da diversi trasportatori epatici (incluso il polipeptide trasportatore degli anioni organici, OATP), che possono essere coinvolti in alcune delle seguenti interazioni.

**Ciclosporina:** la co-somministrazione di una singola dose di ciclosporina con Alipza allo *steady-state* ha prodotto un aumento di 4,6 volte dell'AUC di pitavastatina. Non è noto l'effetto della ciclosporina allo *steady-state* su Alipza allo *steady-state*. Alipza è controindicato nei pazienti trattati con ciclosporina (vedere [paragrafo 4.3](#)).

**Eritromicina:** la co-somministrazione con Alipza ha prodotto un aumento di 2,8 volte dell'AUC di pitavastatina. Si raccomanda una temporanea sospensione di Alipza per la durata del trattamento con eritromicina o altri antibiotici macrolidi.

**Gemfibrozil e altri fibrati:** l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopia. La co-somministrazione di fibrati e statine è stata associata ad aumento della miopia e a rabdomiolisi. Alipza deve essere somministrato con cautela in concomitanza con fibrati (vedere [paragrafo 4.4](#)). In studi di farmacocinetica, la co-somministrazione di Alipza e gemfibrozil ha prodotto un aumento di 1,4 volte dell'AUC di pitavastatina, mentre con il fenofibrato l'AUC di pitavastatina è aumentata di 1,2 volte.

**Niacina:** non sono stati effettuati studi di interazione con Alipza e niacina. L'uso di niacina da sola è stato associato a miopia e rabdomiolisi, quando è stata utilizzata in monoterapia. Pertanto, Alipza deve essere somministrato con cautela in concomitanza con niacina.

**Acido fusidico:** il rischio di miopia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con le statine. Il meccanismo di questa interazione (se è farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione. Se il trattamento sistemico

con acido fusidico è necessario, il trattamento con Alipza deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere [paragrafo 4.4](#)).

**Rifampicina:** la co-somministrazione con Alipza nello stesso momento ha prodotto un aumento di 1,3 volte dell'AUC di pitavastatina, a causa della ridotta captazione epatica.

**Inibitori delle proteasi:** la co-somministrazione con Alipza nello stesso momento può risultare in variazioni minori dell'AUC di pitavastatina.

**Ezetimibe** e il suo metabolita glucuronide inibiscono l'assorbimento del colesterolo alimentare e biliare. La co-somministrazione con Alipza non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di ezetimibe o del metabolita glucuronide, ed ezetimibe non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina.

**Inibitori del CYP3A4:** gli studi di interazione con itraconazolo e succo di pompelmo, noti inibitori del CYP3A4, non hanno evidenziato un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina.

**Digossina**, un noto substrato della P-gp, non ha interagito con Alipza. Durante la co-somministrazione non vi è stata un'alterazione significativa delle concentrazioni di pitavastatina o di digossina.

**Warfarin:** la farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin allo *steady-state* (INR e PT), in volontari sani, non sono state modificate dalla co-somministrazione di Alipza, a una dose di 4 mg al giorno. Tuttavia, come per altre statine, nei pazienti trattati con warfarin devono essere tenuti sotto osservazione il tempo di protrombina o l'INR, quando pitavastatina viene aggiunta alla terapia.

#### **Popolazione pediatrica**

Sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Alipza è controindicato durante la gravidanza (vedere [paragrafo 4.3](#)). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Alipza. Poiché il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il potenziale rischio dell'inibizione della HMG-CoA reduttasi supera il beneficio del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, ma assenza di potenziale teratogeno (vedere [paragrafo 5.3](#)). Se la paziente intende iniziare una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto almeno un mese prima del concepimento. Se la paziente rimane gravida durante l'assunzione di Alipza, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

#### **Allattamento**

Alipza è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere [paragrafo 4.3](#)). Pitavastatina è escreta nel latte delle femmine di ratto. Non è noto se sia escreta nel latte umano.

#### **Fertilità**

Non ci sono dati aggiornati.

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

Non risultano eventi avversi che suggeriscano che i pazienti che assumono Alipza possano avere un'alterazione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari pericolosi. Tuttavia, si deve considerare che sono stati segnalati capogiri e sonnolenza durante il trattamento con Alipza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

In studi clinici controllati, alle dosi raccomandate, meno del 4% dei pazienti trattati con Alipza ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. La reazione avversa correlata a pitavastatina segnalata più comunemente in studi clinici controllati è stata la mialgia.

### **Riassunto delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse e la relativa frequenza osservate in studi clinici controllati e in studi di estensione condotti a livello mondiale, alle dosi raccomandate, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Non comune:* anemia

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Non comune:* anoressia

#### Disturbi psichiatrici

*Non comune:* insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

*Comune:* cefalea

*Non comune:* capogiri, disgeusia, sonnolenza

#### Patologie dell'occhio

*Rara:* riduzione dell'acuità visiva

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Non comune:* tinnito

#### Patologie gastrointestinali

*Comune:* costipazione, diarrea, dispepsia, nausea

*Non comune:* dolore addominale, secchezza delle fauci, vomito

*Rara:* glossodinia, pancreatite acuta

#### Patologie epatobiliari

*Non comune:* aumento delle transaminasi (aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi)

*Rara:* ittero colestatico

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non comune:* prurito, rash

*Rara:* orticaria, eritema

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune:* mialgia, artralgia

*Non comune:* spasmi muscolari

*Frequenza non nota:* miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere [paragrafo 4.4](#))

#### Patologie renali e urinarie

*Non comune:* pollachiuria

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Non comune:* astenia, malessere, affaticamento, edema periferico

Un aumento della creatininchinasi ematica  $> 3$  volte il limite superiore della norma (ULN) si è verificato in 49 pazienti su 2800 (1,8%) trattati con Alipza in studi clinici controllati. Livelli  $\geq 10$  volte l'ULN, con sintomi muscolari concomitanti, sono stati rari e osservati solo in un paziente su 2406 trattati con Alipza alla dose di 4 mg (0,04%) nel programma di studi clinici.

### **Popolazione pediatrica**

Il database della sicurezza clinica comprende i dati di sicurezza di 142 pazienti pediatrici trattati con pitavastatina; tra questi, 87 pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 11 anni e 55 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni. In totale, 91 pazienti hanno ricevuto pitavastatina per 1 anno, 12 pazienti sono stati trattati con pitavastatina per 2,5 anni e 2 pazienti per 3 anni. Meno del 3% dei pazienti trattati con pitavastatina ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse correlate a pitavastatina segnalate più comunemente nel programma clinico sono state cefalea (4,9%), mialgia (2,1%) e dolore addominale (4,9%). Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti siano simili a quelli attesi negli adulti.

### **Esperienza post-marketing**

Uno studio prospettico di sorveglianza post-marketing, della durata di due anni, è stato condotto su circa 20.000 pazienti in Giappone. La stragrande maggioranza dei 20.000 pazienti partecipanti allo studio era stata trattata con 1 o 2 mg di pitavastatina, non con 4 mg. Il 10,4% dei pazienti ha riportato eventi avversi per i quali non è stato possibile escludere una relazione causale con pitavastatina e il 7,4% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. Il tasso di mialgia è stato dell'1,08%. La maggior parte degli eventi avversi era di intensità lieve. Il tasso di eventi avversi è risultato superiore, nell'arco dei 2 anni, nei pazienti con anamnesi positiva per allergia ai farmaci (20,4%) o malattia epatica o renale (13,5%).

Le reazioni avverse e la relativa frequenza osservate nello studio prospettico di sorveglianza post-marketing, ma non negli studi clinici controllati mondiali, alle dosi raccomandate, sono elencate di seguito.

#### Patologie epatobiliari

*Rara:* anomalia della funzione epatica, disturbi epatici

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Rara:* miopatia, rabdomiolisi

Nello studio di sorveglianza post-marketing vi sono state due segnalazioni di rabdomiolisi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero (0,01% dei pazienti).

Inoltre, vi sono state segnalazioni post-marketing spontanee di effetti a livello muscoloscheletrico, tra cui mialgia e miopatia, nei pazienti trattati con Alipza a tutte le dosi raccomandate. Sono state ricevute inoltre segnalazioni di rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale acuta, inclusa rabdomiolisi con esito fatale. Sono state ricevute segnalazioni spontanee dei seguenti eventi (la frequenza è basata su quella osservata negli studi post-marketing):

#### Patologie del sistema nervoso:

*Non comune:* ipoestesia

#### Patologie gastrointestinali:

*Rara:* disturbi addominali

### **Effetti di classe delle statine**

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disturbi del sonno, inclusi incubi
- perdita di memoria
- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di pneumopatia interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere [paragrafo 4.4](#))
- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. Il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite misure di supporto, secondo necessità. La funzione epatica e i livelli di CK devono essere tenuti sotto osservazione. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi

Codice ATC: C10A A08

#### Meccanismo d'azione

Pitavastatina è un inibitore competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità della biosintesi del colesterolo, e un inibitore della sintesi del colesterolo a livello epatico. Di conseguenza, aumenta l'espressione dei recettori per le LDL nel fegato, favorendo la captazione delle LDL in circolo, riducendo le concentrazioni ematiche di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C). L'inibizione prolungata della sintesi epatica del colesterolo riduce la secrezione delle VLDL nel sangue, abbassando i livelli plasmatici dei trigliceridi (TG).

#### Effetti farmacodinamici

Alipza riduce i livelli elevati di LDL-C, colesterolo totale e trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL (HDL-C). Riduce l'Apo-B e produce aumenti variabili dell'Apo-A1 (vedere Tabella 1). Riduce inoltre il colesterolo non-HDL (non-HDL-C) e gli elevati rapporti di TC/HDL-C e Apo-B/Apo-A1.

**Tabella 1: Correlazione dose-risposta nei pazienti con ipercolesterolemia primaria (Variazione percentuale media corretta rispetto al basale, nell'arco di 12 settimane)**

Dose	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

\* non corretta

#### Efficacia clinica

In studi clinici controllati, che hanno arruolato in totale 1687 pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, compresi 1239 pazienti trattati alle dosi terapeutiche (LDL-C medio al basale circa 4,8 mmol/l), Alipza ha ridotto in modo consistente le concentrazioni di LDL-C, TC, non-HDL-C, TG e Apo-B e ha aumentato le concentrazioni di HDL-C e Apo-A1. Sono stati ridotti i rapporti TC/HDL-C e Apo-B/Apo-A1. L'LDL-C è stato ridotto del 38-39% con Alipza 2 mg, e del 44-45% con Alipza 4 mg. La maggior parte dei pazienti trattati con 2 mg ha raggiunto il target di trattamento della Società Europea dell'Arterosclerosi (European Atherosclerosis Society - EAS) per l'LDL-C (< 3 mmol/l).

In uno studio clinico controllato condotto in 942 pazienti di età  $\geq 65$  anni (434 trattati con Alipza 1 mg, 2 mg o 4 mg) con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista (LDL-C medio al basale circa 4,2 mmol/l), i valori di LDL-C sono stati ridotti rispettivamente del 31%, 39,0% e 44,3%, e circa il 90% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo di trattamento dell'EAS. Più dell'80% dei pazienti assumeva trattamenti concomitanti, ma l'incidenza di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi di trattamento e meno del 5%

dei pazienti si è ritirato dallo studio a causa di eventi avversi. I risultati di sicurezza ed efficacia sono stati simili nei pazienti nei diversi sottogruppi di età (65-69, 70-74 e  $\geq 75$  anni).

In studi clinici controllati, che hanno arruolato in totale 761 pazienti (507 trattati con Alipza 4 mg) che presentavano ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, con 2 o più fattori di rischio cardiovascolare (LDL-C medio al basale circa 4,1 mmol/l), o dislipidemia mista con diabete di tipo 2 (LDL-C medio al basale circa 3,6 mmol/l), circa l'80% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo EAS pertinente (3 o 2,5 mmol/l, a seconda del rischio). L'LDL-C è stato ridotto rispettivamente del 44% e 41% nei gruppi di pazienti.

Negli studi a lungo termine di durata fino a 60 settimane, nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista, il raggiungimento dell'obiettivo EAS è stato mantenuto con riduzioni stabili e persistenti dell'LDL-C, e con l'aumento continuo delle concentrazioni di HDL-C. In uno studio condotto su 1346 pazienti che avevano completato 12 settimane di terapia con statine (riduzione dell'LDL-C 42,3%, raggiungimento dell'obiettivo EAS 69%, aumento dell'HDL-C 5,6%), dopo altre 52 settimane di trattamento con pitavastatina 4 mg, sono stati evidenziati riduzione dell'LDL-C del 42,9%, raggiungimento dell'obiettivo EAS del 74%, e aumento dell'HDL-C del 14,3%.

In un'estensione dello studio di sorveglianza della durata di due anni condotto in Giappone (LIVES-01, vedere [paragrafo 4.8](#)), 6.582 pazienti con ipercolesterolemia trattati con pitavastatina a una dose di 1, 2 o 4 mg per 2 anni hanno proseguito il trattamento per altri 3 anni (durata totale del trattamento: 5 anni). Durante questo studio quinquennale, la riduzione dell'LDL-C (-30,5%) è stata mantenuta a partire da 3 mesi per tutta la durata dello studio, i valori dell'HDL-C sono aumentati dell'1,7% a 3 mesi, raggiungendo il 5,7% a 5 anni, con maggiori aumenti dell'HDL-C rilevati nei pazienti con valori di HDL-C più bassi al basale ( $< 40$  mg/dl), ad es. è stato osservato un aumento dei livelli sierici dell'11,9% a 3 mesi, fino al 28,9% dopo 5 anni.

#### **Aterosclerosi**

Lo studio JAPAN-ACS ha confrontato gli effetti di 8-12 mesi di trattamento con pitavastatina 4 mg o atorvastatina 20 mg sul volume della placca coronarica, in 251 pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo per sindrome coronarica acuta, guidato da ecografia intravascolare. Questo studio ha dimostrato una riduzione di circa il 17% del volume della placca per entrambi i trattamenti ( $-16,9 \pm 13,9\%$  con pitavastatina e  $-18,1 \pm 14,2\%$  con atorvastatina). È stata dimostrata la non-inferiorità tra pitavastatina e atorvastatina e viceversa. In entrambi i casi, la regressione della placca è stata associata a un rimodellamento negativo dei vasi (da 113,0 a 105,4 mm<sup>3</sup>). Non vi è stata una correlazione significativa tra riduzione dell'LDL-C e regressione della placca in questo studio, contrariamente ai risultati degli studi controllati verso placebo.

Gli effetti benefici sulla mortalità e sulla morbilità non sono ancora stati valutati.

#### **Diabete mellito**

In uno studio controllato prospettico in aperto, condotto in 1269 pazienti giapponesi con alterazione della tolleranza al glucosio randomizzati alla modifica dello stile di vita con o senza Alipza 1 mg o 2 mg al giorno, il 45,7% dei pazienti nel gruppo di controllo ha sviluppato diabete, rispetto al 39,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Alipza, nell'arco di 2,8 anni, hazard ratio 0,82 [IC al 95% 0,68-0,99].

Una meta-analisi di 4815 pazienti non diabetici inclusi in studi controllati randomizzati in doppio cieco, della durata di almeno 12 settimane (follow-up medio ponderato 17,3 settimane [DS 17,7 settimane]) ha dimostrato un effetto neutro di Alipza sul rischio di diabete di nuova insorgenza (0,98% dei pazienti di controllo e 0,50% dei pazienti trattati con Alipza hanno sviluppato diabete, rischio relativo 0,70 [IC al 95% 0,30-1,61]), mentre il 6,5% (103/1579) dei pazienti di controllo ha ricevuto il placebo. Il resto è stato trattato con statine, incluse atorvastatina, pravastatina e simvastatina.

#### **Popolazione pediatrica**

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, NK-104-4.01EU (n = 106; 48 maschi e 58 femmine) pazienti pediatrici e adolescenti ( $\geq 6$  anni e  $< 17$  anni di età) con iperlipidemia ad alto rischio (livelli plasmatici di LDL-C a digiuno  $\geq 160$  mg/dl (4,1 mmol/l), o LDL-C  $\geq 130$  mg/dl (3,4 mmol/l) con fattori di rischio supplementari) hanno ricevuto pitavastatina 1 mg, 2 mg,

4 mg o placebo giornalmente per 12 settimane. All'ingresso nello studio, la maggior parte dei pazienti aveva una diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote, circa il 41% dei pazienti aveva un'età compresa tra 6 e < 10 anni e circa il 20%, 9%, 12% e 9% erano rispettivamente in stadio di Tanner II, III, IV e V. L'LDL-C medio si è ridotto del 23,5%, 30,1% e 39,3% rispettivamente con pitavastatina 1, 2 e 4 mg, rispetto all'1,0% con il placebo.

In uno studio di estensione e di sicurezza in aperto, della durata di 52 settimane, NK-104-4.02EU (n = 113, inclusi 87 pazienti provenienti dallo studio di 12 settimane controllato verso placebo; 55 maschi e 58 femmine) pazienti pediatriche e adolescenti ( $\geq 6$  anni e < 17 anni di età) con iperlipidemia ad alto rischio sono stati trattati con pitavastatina per 52 settimane. Tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con pitavastatina 1 mg al giorno e la dose di pitavastatina poteva essere aumentata a 2 mg e 4 mg per raggiungere un obiettivo ottimale di trattamento dell'LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l), sulla base dei valori di LDL-C alla Settimana 4 e alla Settimana 8. All'ingresso nello studio, circa il 37% dei pazienti aveva un'età compresa tra 6 e < 10 anni e circa il 22%, 11%, 12% e 13% erano rispettivamente in stadio di Tanner II, III, IV e V. Nella maggior parte dei pazienti (n = 103) la dose è stata aumentata a 4 mg di pitavastatina al giorno. L'LDL-C medio si è ridotto del 37,8% all'endpoint della Settimana 52. In totale, 47 pazienti (42,0%) hanno raggiunto l'obiettivo minimo di LDL-C dell'AHA < 130 mg/dl e 23 pazienti (20,5%) hanno raggiunto l'obiettivo ideale di LDL-C dell'AHA < 110 mg/dl alla Settimana 52. La riduzione dell'LDL-C medio all'endpoint della Settimana 52 è stata del 40,2% per i pazienti da  $\geq 6$  a < 10 anni di età (n = 42), del 36,7% per i pazienti da  $\geq 10$  a < 16 anni (n = 61) e del 34,5% per i pazienti da  $\geq 16$  a < 17 anni (n = 9). Il sesso dei pazienti non è sembrato influire sulla risposta. Inoltre, il TC medio si è ridotto del 29,5% e i TG sono diminuiti del 7,6% all'endpoint della Settimana 52.

L'European Medicines Agency Paediatric Committee ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi nei bambini di età inferiore a 6 anni e nel trattamento dei bambini di tutte le età con ipercolesterolemia familiare omozigote.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** pitavastatina è assorbita rapidamente nel tratto gastrointestinale superiore e il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge entro un'ora dalla somministrazione orale. Il cibo non influisce sull'assorbimento. Il farmaco immodificato è soggetto a ricircolo enteroepatico ed è ben assorbito dal digiuno e dall'ileo. La biodisponibilità assoluta di pitavastatina è del 51%.

**Distribuzione:** pitavastatina si lega per oltre il 99% alle proteine nel plasma umano, principalmente all'albumina e alla alfa-1 acido glicoproteina, e il volume di distribuzione medio è circa 133 l. Pitavastatina è trasportata attivamente negli epatociti, il sito di azione e del metabolismo, mediante diversi trasportatori epatici, tra cui OATP1B1 e OATP1B3. L'AUC plasmatica è variabile, con un intervallo di circa 4 volte tra i valori massimi e minimi. Gli studi condotti con SLCO1B1 (il gene che codifica l'OATP1B1) indicano che il polimorfismo di questo gene potrebbe essere responsabile di gran parte della variabilità dell'AUC. Pitavastatina non è substrato della glicoproteina-P.

**Biotrasformazione:** pitavastatina immodificata è la frazione di farmaco predominante nel plasma. Il metabolita principale è il lattone inattivo, che si forma tramite coniugazione di tipo estereo della pitavastatina con UDP-glucuronato a opera della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT1A3 e 2B7). Gli studi *in vitro*, condotti utilizzando 13 isoforme del citocromo P450 umano (CYP), indicano che il metabolismo di pitavastatina da parte del CYP è minimo; il CYP2C9 (e in misura minore il CYP2C8) è responsabile del metabolismo di pitavastatina a metaboliti minori.

**Eliminazione:** pitavastatina immodificata è eliminata rapidamente dal fegato nella bile, ma è soggetta al ricircolo enteroepatico, che contribuisce alla sua durata d'azione. Meno del 5% di pitavastatina è escreto nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica varia da 5,7 ore (dose singola) a 8,9 ore (*steady state*) e la clearance orale apparente, dopo dose singola, è di 43,4 l/h (media geometrica).

**Effetto del cibo:** la concentrazione plasmatica massima di pitavastatina è stata ridotta del 43% quando l'assunzione è avvenuta con un pasto ad alto tenore di grassi; tuttavia, l'AUC è rimasta invariata.

## Popolazioni speciali

**Anziani:** in uno studio di farmacocinetica che ha confrontato volontari sani giovani e anziani ( $\geq 65$  anni), l'AUC di pitavastatina è stata 1,3 volte più elevata nei soggetti anziani. Ciò non ha influito sulla sicurezza o sull'efficacia di Alipza nei pazienti anziani negli studi clinici.

**Sesso:** in uno studio di farmacocinetica che ha confrontato volontari sani di sesso maschile e di sesso femminile, l'AUC di pitavastatina è risultata 1,6 volte più elevata nelle donne. Ciò non ha influito sulla sicurezza o sull'efficacia di Alipza nelle donne negli studi clinici.

**Razza:** non vi è stata alcuna differenza nel profilo di farmacocinetica di pitavastatina tra volontari sani giapponesi e caucasici, quando si è tenuto conto dell'età e del peso corporeo.

**Popolazione pediatrica:** i dati di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti sono limitati. Nello studio NK-104-4.01EU (vedere [paragrafo 5.1](#)) un campionamento ridotto ha rivelato un effetto dose-dipendente sulle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina a 1 ora post-dose. Vi è stata inoltre l'indicazione che la concentrazione a 1 ora post-dose fosse (inversamente) correlata al peso corporeo e che potrebbe essere più elevata nei bambini che negli adulti.

**Insufficienza renale:** nei pazienti con insufficienza renale moderata e nei pazienti sottoposti a emodialisi, i valori dell'AUC risultavano aumentati rispettivamente di 1,8 volte e 1,7 volte (vedere [paragrafo 4.2](#)).

**Insufficienza epatica:** per i pazienti con insufficienza epatica di grado lieve (Child-Pugh A), l'AUC era pari a 1,6 volte quella dei soggetti sani, mentre per i pazienti con insufficienza epatica di grado moderato (Child-Pugh B), l'AUC era 3,9 volte più elevata. Si raccomandano limitazioni della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata (vedere [paragrafo 4.2](#)). Alipza è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione. Indicazioni di tossicità renale sono state osservate nelle scimmie, a esposizioni superiori a quelle raggiunte negli esseri umani adulti trattati con la dose massima giornaliera di 4 mg, e l'escrezione urinaria riveste un ruolo di gran lunga maggiore nella scimmia rispetto ad altre specie animali. Studi *in vitro* con microsomi epatici indicano che può essere implicato un metabolita specifico per la scimmia. È improbabile che gli effetti renali osservati nelle scimmie abbiano rilevanza clinica per l'uomo; tuttavia, il potenziale di reazioni avverse a livello renale non può essere completamente escluso.

Pitavastatina non ha avuto effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva e non vi è stata evidenza di potenziale teratogeno. Tuttavia, a dosi elevate è stata osservata tossicità materna. Uno studio condotto in ratti ha indicato mortalità materna al termine o in prossimità del termine della gravidanza, accompagnata da morte fetale e neonatale, a dosi di 1 mg/kg/die (circa 4 volte superiori alla dose massima umana in base all'AUC). Non sono stati condotti studi sugli animali giovani.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Ipromellosa (E464)

Alluminio magnesio metasilicato

Magnesio stearato

**Film di rivestimento**

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Trietile citrato (E1505)  
Silice colloidale anidra

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

5 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/AL rivestiti di PVdC, di colore bianco, in confezioni di cartone da 7, 28 o 30 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per proteggere l'ambiente, non gettare il medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,  
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB, Regno Unito.

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

040322051/ – “4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322063/ – “4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040322075/ – “4 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27.06.2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**