

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HIMAVAT 10 mg/10 mg compresse  
HIMAVAT 10 mg/20 mg compresse  
HIMAVAT 10 mg/40 mg compresse  
HIMAVAT 10 mg/80 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 10 mg di ezetimibe e 10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg di atorvastatina (come sale di calcio triidrato).

#### Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa da 10 mg/10 mg contiene 145 mg di lattosio.  
Ogni compressa da 10 mg/20 mg contiene 170 mg di lattosio.  
Ogni compressa da 10 mg/40 mg contiene 219 mg di lattosio.  
Ogni compressa da 10 mg/80 mg contiene 317 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa da 10 mg/10 mg: a forma di capsula (12,7 mm x 5,1 mm), di colore da bianco a biancastro con "1" impresso su un lato.

Compressa da 10 mg/20 mg: a forma di capsula (14,5 mm x 6,8 mm), di colore da bianco a biancastro con "2" impresso su un lato.

Compressa da 10 mg/40 mg: a forma di capsula (16,4 mm x 6,3 mm), di colore da bianco a biancastro con "3" impresso su un lato.

Compressa da 10 mg/80 mg: a forma di capsula (17,0 mm x 8,0 mm), di colore da bianco a biancastro con "4" impresso su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

HIMAVAT è indicato in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva in adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista già controllata con atorvastatina ed ezetimibe somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio.

#### Posologia

La dose raccomandata di HIMAVAT è di 1 compressa al giorno.

La dose massima raccomandata di HIMAVAT è di 10 mg/80 mg al giorno.

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

HIMAVAT non è indicato come terapia iniziale. Il trattamento iniziale o l'aggiustamento della dose deve essere effettuato solo con i monocomponenti e il passaggio all'associazione a dose fissa è possibile dopo aver selezionato la dose appropriata.

#### *Anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Pazienti con compromissione epatica*

HIMAVAT non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave o moderata (Child Pugh  $\geq 7$ , vedere paragrafi 4.4 e 5.2). HIMAVAT è controindicato nei pazienti con epatopatia attiva (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti con compromissione renale*

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

#### *Co-somministrazione con sequestranti degli acidi biliari*

La somministrazione di HIMAVAT deve avvenire  $\geq 2$  ore prima o  $\geq 4$  ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

#### *Co-somministrazione con altri medicinali*

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

L'uso di atorvastatina non è raccomandato nei pazienti che assumono letermovir in co-somministrazione con ciclosporina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Modo di somministrazione

HIMAVAT è destinato alla somministrazione orale. La compressa deve essere ingerita intera con una sufficiente quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

HIMAVAT può essere somministrato come dose singola in qualsiasi momento della giornata (ma preferibilmente sempre alla stessa ora), con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

HIMAVAT è controindicato nei pazienti con epatopatia attiva o con innalzamenti persistenti insonnati dei

livelli delle transaminasi sieriche eccedenti di 3 volte il limite superiore della norma (LSN) e nei pazienti trattati con gli antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

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

##### Miopatia/rabdomiolisi

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

L'atorvastatina, analogamente ad altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può in rare circostanze produrre effetti sulla muscolatura scheletrica e causare mialgia, miosite e miopatia, con possibile evoluzione in rabdomiolisi, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da livelli notevolmente elevati di creatina fosfochinasi (CPK) (> 10 volte il LSN), mioglobinemia e mioglobinuria, condizioni che possono portare a insufficienza renale. Sono stati riportati casi molto rari di miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa atorvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatininchinasi sierica che persiste anche dopo l'interruzione del trattamento con la statina.

##### *Prima del trattamento*

HIMAVAT deve essere prescritto con cautela a pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello

di CPK deve essere misurato prima dell'inizio del trattamento nei casi seguenti:

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

In tali situazioni, il rischio associato al trattamento deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio e si raccomanda il monitoraggio clinico del paziente.

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

##### *Misurazione dei livelli di creatina fosfochinasi*

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

### *Monitoraggio durante il trattamento*

- Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, crampi o debolezza in particolar modo se associati a malessere o febbre o se i segni e sintomi muscolari persistono dopo interruzione del trattamento con HIMAVAT.
- Se tali sintomi si manifestano mentre un paziente è in trattamento con HIMAVAT, devono essere misurati i livelli di CPK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti (> 5 volte LSN).
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CPK sono  $\leq 5$  volte LSN.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK ritornano alla normalità, si può prendere in considerazione la reintroduzione di HIMAVAT o l'inizio del trattamento con un altro prodotto contenente una statina al dosaggio più basso e sotto attento monitoraggio.
- Il trattamento con HIMAVAT deve essere interrotto se si verifica un aumento clinicamente significativo dei livelli CPK (>10 volte LSN) o se viene diagnosticata o si sospetta una rhabdomiolisi.

### *Trattamento concomitante con altri prodotti*

A causa della presenza di atorvastatina, il rischio di sviluppare rhabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata in concomitanza con certi medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di atorvastatina, come i potenti inibitori di CYP3A4 o delle proteine di trasporto (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, declavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, letermovir e alcuni inibitori della proteasi dell'HIV come ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ecc.). Il rischio di sviluppare miopia può inoltre aumentare con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, di antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), di eritromicina o ezetimibe.

Ove possibile, deve essere preso in considerazione l'impiego di terapie alternative (prive di interazioni) a questi medicinali,

Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con HIMAVAT sia necessaria, si devono valutare

accuratamente il beneficio e il rischio del trattamento in associazione. Quando ai pazienti vengono somministrati medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose massima di HIMAVAT più bassa. Inoltre, nel caso in cui vengano utilizzati potenti inibitori di CYP3A4, occorre valutare l'impiego di una dose iniziale di HIMAVAT più bassa e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

### Enzimi epatici

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

I pazienti devono essere sottoposti a prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente a seguire. I pazienti che sviluppano segni o sintomi potenzialmente indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a prove di funzionalità epatica. I pazienti in cui si verificano aumenti dei livelli delle transaminasi devono essere sottoposti a monitoraggio fino alla risoluzione dell'anomalia.

Qualora dovesse persistere un innalzamento delle transaminasi superiore di 3 volte il LSN, si raccomanda di ridurre la dose o di sospendere la somministrazione di HIMAVAT. HIMAVAT deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che consumano quantità rilevanti di alcol e/o con anamnesi di epatopatia.

### Insufficienza epatica

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

### Fibrati

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

### Ciclosporina

Deve essere usata cautela all'inizio del trattamento con HIMAVAT nel contesto di una terapia con ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con HIMAVAT e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

### Anticoagulanti

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

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

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

### Malattia polmonare interstiziale

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

che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia a base di statina deve essere interrotta.

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale da rendere opportuno il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare ottenuta con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia sul piano clinico sia su quello biochimico in accordo alle linee guida nazionali.

#### Eccipienti

##### **HIMAVAT contiene lattosio.**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

##### **HIMAVAT contiene sodio.**

HIMAVAT contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

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

##### Interazioni farmacodinamiche

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

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

##### Interazioni farmacocinetiche

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

#### Effetti di altri medicinali su HIMAVAT

##### **Ezetimibe**

###### *Antiacidi*

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

###### *Colestiramina*

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

### *Ciclosporina*

In uno studio condotto su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 mL/min a dosi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola da 10 mg di ezetimibe ha prodotto un incremento di 3,4 volte (intervallo da 2,3 a 7,9 volte) della AUC media per ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo trattata solo con ezetimibe, proveniente da un altro studio (n=17). In un ulteriore studio, un paziente sottoposto a trapianto renale con insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato un'esposizione a ezetimibe totale 12 volte superiore rispetto a quella dei relativi controlli trattati solo con ezetimibe.

In uno studio crossover a due periodi condotto su dodici soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con ciclosporina 100 mg in dose singola, al giorno 7 ha prodotto un incremento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso fra una diminuzione del 10% e un aumento del 51%) rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non sono stati condotti studi controllati sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione a ciclosporina in pazienti sottoposti a trapianto renale. Deve essere usata cautela quando si inizia il trattamento con HIMAVAT nel contesto di una terapia con ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con HIMAVAT e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

### *Fibrati*

La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato le concentrazioni totali di ezetimibe rispettivamente di circa 1,5 e 1,7 volte. Sebbene tali aumenti non siano ritenuti significativi dal punto di vista clinico, la somministrazione concomitante di HIMAVAT con fibrati non è raccomandata.

## **Atorvastatina**

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di medicinali che agiscono come inibitori di CYP3A4 o delle proteine di trasporto può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un maggiore rischio di sviluppare miopia. Il rischio può aumentare anche in caso di somministrazione concomitante di HIMAVAT con altri medicinali che possono indurre miopia, come i derivati dell'acido fibrico ed ezetimibe (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### *Inibitori di CYP3A4*

E' stato dimostrato che potenti inibitori di CYP3A4 determinano un notevole innalzamento delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche di seguito fornite). La co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 (ad

es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo), alcuni antivirali usati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc. deve essere evitata se possibile. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata, occorre valutare l'impiego di dosi iniziali e massime inferiori di atorvastatina e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico del paziente (vedere Tabella 1).

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

#### *Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)*

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

#### *Induttori del citocromo P450 3A4:*

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

#### *Inibitori del trasporto*

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



L'uso di atorvastatina non è raccomandato in pazienti che assumono letermovir in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico*

L'uso di soli fibrati è occasionalmente associato a eventi di natura muscolare, inclusa la rabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può aumentare con l'uso concomitante di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina.

#### *Ezetimibe*

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

#### *Colestipolo*

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate inferiori quando colestipolo era somministrato con atorvastatina (concentrazione relativa di atorvastatina: 0,74). Tuttavia, gli effetti di riduzione dei lipidi erano maggiori quando atorvastatina e colestipolo venivano co-somministrati rispetto a quando i due medicinali venivano somministrati da soli.

#### *Acido fusidico*

Il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa farmacodinamica o farmacocinetica o entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico per via sistemica, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).

#### *Colchicina*

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

#### *Boceprevir*

L'esposizione ad atorvastatina è risultata aumentata quando somministrata insieme a boceprevir. Quando si rende necessaria la somministrazione concomitante con HIMAVAT, si deve considerare l'inizio del trattamento con la dose di HIMAVAT più bassa possibile, con incremento graduale della dose fino all'effetto clinico desiderato, associato a monitoraggio della sicurezza, senza superare la dose giornaliera di 10/20 mg. Per i pazienti già in trattamento con HIMAVAT, la dose giornaliera di HIMAVAT non deve superare 10/20 mg durante l'uso concomitante di boceprevir.

#### Effetti di HIMAVAT sulla farmacocinetica di altri medicinali

#### **Ezetimibe**

Negli studi preclinici è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei medicinali. Non sono state osservate

interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra ezetimibe e i medicinali notoriamente metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 o da N-acetiltransferasi.

In studi clinici d'interazione, ezetimibe non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di dapsons, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), glipizide, tolbutamide o midazolam in co-somministrazione. La cimetidina, in co-somministrazione con ezetimibe, non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe.

#### *Anticoagulanti*

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

#### **Atorvastatina**

##### *Digossina*

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

##### *Contraccettivi orali*

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

##### *Warfarin*

In uno studio clinico condotto su pazienti sottoposti a trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno e warfarin ha prodotto una leggera riduzione del tempo di protrombina di circa 1,7 secondi nei primi 4 giorni di trattamento, con un ritorno a valori di normalità entro 15 giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina.

Benché siano stati riportati solo casi molto rari di interazioni clinicamente significative con gli anticoagulanti, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con atorvastatina e abbastanza frequentemente nelle prime fasi della terapia, in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, si può passare al monitoraggio dei tempi di protrombina agli intervalli normalmente raccomandati per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o interrotta, occorre ripetere la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

#### Tabella 1: Effetto dei medicinali co-somministrati sulla farmacocinetica di atorvastatina

Medicinale co-	Atorvastatina
----------------	---------------

<b>somministrato e regime posologico</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Variazione dell'AUC &amp;</b>	<b>Raccomandazione clinica#</b>
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (dal giorno 14 al giorno 21)	40 mg il giorno 1, 10 mg il giorno 20	9,4	Nei casi in cui si renda necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare i 10 mg di atorvastatina al giorno. Per questi pazienti si raccomanda il monitoraggio clinico.
Telaprevir 750 mg ogni 8h, 10 giorni	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/die, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	Nei casi in cui si renda necessaria la cosomministrazione con atorvastatina, si raccomanda l'impiego di dosi di mantenimento inferiori di atorvastatina. In caso di dosi di atorvastatina superiori a 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID da giorni 5-7, aumentati a 400 mg BID il giorno 8), giorni 4-18, 30 min dopo la somministrazione di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	3,9	Nei casi in cui si renda necessaria la cosomministrazione con atorvastatina, si raccomanda l'impiego di dosi di mantenimento inferiori di atorvastatina. In caso di dosi di atorvastatina superiori a 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	3,4	
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	1,74	Nessuna raccomandazione specifica.
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	1,95	La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir
Letermovir 480 mg OD, 10 giorni	20 mg SD	3,29	La dose di atorvastatina non deve superare una dose

			giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con prodotti contenenti letermovir.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	8,3	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o Pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Succo di pompelmo, 240 mL OD*	40 mg SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo durante il trattamento con atorvastatina è sconsigliata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg SD	1,51	Dopo l'inizio del trattamento con diltiazem o in seguito all'aggiustamento della dose di diltiazem, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg SD	1,33	Si raccomanda l'impiego di una dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg SD	1,18	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 2 settimane	1,00	Nessuna raccomandazione specifica.
Colestipolo 10 g BID, 24 settimane	40 mg OD per 8 settimane	0,74**	Nessuna raccomandazione Specifica.
Antiacidi in sospensione a base di idrossidi di magnesio e alluminio, 30 mL QID, 17 giorni	10 mg OD per 15 giorni	0,66	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	0,59	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (in co-somministrazione)	40 mg SD	1,12	Se la co-somministrazione di atorvastatina e rifampicina non può essere evitata, si raccomanda il monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	1,35	Si raccomanda una dose iniziale più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti.

Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	1,03	Si raccomanda una dose iniziale più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	In questi pazienti si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico. La dose di atorvastatina non deve superare la dose giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con boceprevir.

& Rappresenta il rapporto tra i trattamenti (farmaco co-somministrato più atorvastatina verso atorvastatina da sola).

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

\* Contiene uno o più componenti con effetti inibitori su CYP3A4 e può accrescere le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 mL di succo di pompelmo ha inoltre prodotto una riduzione dell'AUC del 20,4 % per il metabolita attivo orto-idrossilato. L'assunzione di grandi quantità di succo di pompelmo (più di 1,2 l al giorno per 5 giorni) ha determinato un aumento dell'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e dell'AUC degli attivi (atorvastatina e metaboliti) inibitori della HMG-CoA riduttasi di 1,3 volte.

\*\* Rapporto basato su un singolo campione prelevato 8-16 h dopo la somministrazione.

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

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

Atorvastatina e regime posologico	Medicinale co-somministrato		
	Medicinale/dose (mg)	Variazioni dell'AUC &	Raccomandazione clinica <sup>#</sup>
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	1,15	I pazienti in trattamento con digossina devono essere monitorati in modo appropriato.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - noretisterone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	1,28 1,19	Nessuna raccomandazione specifica.
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	1,03	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	1,08	Nessuna raccomandazione specifica.

10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 giorni	0,73	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	0,99	Nessuna raccomandazione specifica.

& Rappresenta il rapporto tra i trattamenti (farmaco co-somministrato più atorvastatina verso atorvastatina da sola).

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### *Donne in età fertile*

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

### Gravidanza

HIMAVAT è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HIMAVAT durante la gravidanza.

### *Atorvastatina*

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento materno con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, normalmente, l'interruzione della terapia ipolipemizzante durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto trascurabile sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

### *Ezetimibe*

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza.

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

### Allattamento

HIMAVAT è controindicato durante l'allattamento.

### *Atorvastatina*

Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte (vedere paragrafo 5.3). In considerazione della possibilità di reazioni avverse gravi, le donne in trattamento con HIMAVAT non devono allattare (vedere paragrafo 4.3). Atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe non dovrebbe essere usato durante l'allattamento. Studi sui ratti hanno dimostrato che ezetimibe viene escreto nel latte. Non è noto se ezetimibe sia escreto nel latte materno.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con HIMAVAT.

#### *Atorvastatina*

Negli studi sugli animali, atorvastatina non ha prodotto alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

#### *Ezetimibe*

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

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

HMAVAT ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, prima di mettersi alla guida o di utilizzare macchinari, occorre considerare che sono stati segnalati casi di capogiro.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono classificate come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza		
		Atorvastatina	Ezetimibe	Ezetimibe + Statina
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Comune		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Raro	Non nota*	
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche	Comune		
	Reazioni anafilattiche	Molto raro		
	Ipersensibilità inclusi eruzione, orticaria, anafilassi e angioedema		Non nota*	
Disturbi del	Iperglicemia	Comune		

metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia, aumento di peso, anoressia	Non comune		
	Diminuzione dell'appetito		Non comune	
Disturbi psichiatrici	Incubi, insonnia	Non comune		
	Depressione		Non nota*	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Comune		Comune
	Capogiro		Non nota*	
	Sonnolenza	Non comune		
	Ipoestesia, disgeusia, amnesia	Non comune		
	Parestesia	Non comune	Non nota*	Non comune
	Neuropatia periferica	Raro		
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune		
	Disturbi visivi	Raro		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune		
	Perdita dell'udito	Molto raro		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo, epistassi	Comune		
	Tosse		Non comune	
	Dispnea		Non nota*	
Patologie gastrointestinali	Flatulenza, diarrea	Comune	Comune	
	Stipsi	Comune	Non nota*	
	Nausea, dispepsia	Comune	Non comune	
	Vomito, eruttazione	Non comune		
	Pancreatite	Non comune	Non nota*	
	Dolore addominale	Non comune	Comune	
	Malattia da reflusso gastroesofageo		Non comune	
	Bocca secca, gastrite			Non comune
Patologie epatobiliari	Epatite	Non comune	Non nota*	
	Colestasi	Raro		
	Insufficienza epatica	Molto raro		
	Colelitiasi; colecistite		Non nota*	
Patologie della cute e del tessuto	Orticaria, eruzione cutanea, prurito	Non comune		Non comune



sottocutaneo	Alopecia	Non comune		
	Edema angioneurotico, dermatite bollosa inclusi sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica	Raro		
	Eritema multiforme	Raro	Non nota*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, spasmi muscolari	Comune	Non comune	
	Gonfiore delle articolazioni	Comune		
	Dolore alle estremità, dolore dorsale	Comune		Non comune
	Affaticamento muscolare	Non comune		
	Debolezza muscolare	Non comune		Non comune
	Dolore al collo	Non comune	Non comune	
	Mialgia	Comune	Non nota*	Comune
	Miosite, tendinopatia (talvolta complicata da rottura)	Raro		
	Miopia necrotizzante immunomediata	Non nota*		
	Miopia/rabdomiolisi/rottura muscolare	Raro	Non nota*	
Sindrome simil-lupoide	Molto raro			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia	Molto raro		
Patologie vascolari	Vampate di calore, ipertensione		Non comune	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Non comune		Non comune
	Astenia	Non comune	Non nota*	Non comune
	Dolore toracico	Non comune	Non comune	
	Stanchezza	Non comune	Comune	
	Malessere, piressia	Non comune		
	Dolore		Non comune	
Esami diagnostici	Anomalie dei test di funzionalità epatica, aumento della	Comune		

	creatinchinasi ematica			
	Presenza di globuli bianchi nelle urine	Non comune		
	Aumento di ALT e/o AST		Non comune	Comune
	Aumento della CPK ematica, aumento della gamma-glutamilttransferasi, anomalie dei test di funzionalità epatica		Non comune	

\* esperienza post-marketing (con o senza statina)

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto in associazione a terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, anamnesi di ipertensione).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

##### *Ezetimibe*

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe 50 mg/die a 15 soggetti sani per un periodo fino a 14 giorni, o di ezetimibe 40 mg/die a 18 pazienti con iperlipidemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio, la maggior parte dei quali non associata a esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state gravi. Negli animali non è stata osservata tossicità dopo dosi singole per via orale di 5000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e 3000 mg/kg nei cani.

##### *Atorvastatina*

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

### Meccanismo d'azione

Livelli elevati di colesterolo ematico derivano dall'assorbimento intestinale e dalla biosintesi del colesterolo endogeno. HIMAVAT contiene ezetimibe e atorvastatina, due composti ipolipemizzanti con meccanismo d'azione complementare.

### *Ezetimibe*

Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli. Ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e riduce il trasferimento di colesterolo intestinale al fegato.

Ezetimibe ha dimostrato di inibire di oltre il 50-55% l'assorbimento intestinale di colesterolo in pazienti con ipercolesterolemia da media a moderata.

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

### *Atorvastatina*

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della biosintesi del colesterolo nel fegato. Agisce inibendo l'HMG-CoA reduttasi, enzima responsabile di limitare la velocità della conversione del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. A livello epatico, i trigliceridi e il colesterolo vengono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), cosiddette proteine di trasporto, che vengono rilasciate nel plasma per trasportare il colesterolo ai tessuti periferici.

Le lipoproteine a bassa densità (LDL) originano dalle VLDL e vengono catabolizzate principalmente attraverso il recettore dotato di elevata affinità per le LDL.

Atorvastatina riduce i livelli plasmatici di colesterolo e le concentrazioni sieriche di lipoproteine inibendo la biosintesi del colesterolo nel fegato e accresce il numero di recettori epatici per le LDL sulla superficie cellulare per aumentare l'assorbimento e il catabolismo delle LDL.

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

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

Pertanto l'associazione dei due principi attivi riduce i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), C-LDL, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridi (TG) e colesterolo legato a lipoproteine non ad alta densità (C-nonHDL), e aumenta il colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (C-HDL) mediante la doppia inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo.

In uno studio controllato verso placebo, 628 pazienti con iperlipidemia sono stati randomizzati al trattamento con placebo, ezetimibe (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg) oppure alla cosomministrazione di ezetimibe e atorvastatina equivalente a Ezetimibe/Atorvastatina (10/10, 10/20, 10/40 e 10/80) per un periodo fino a 12 settimane.

I pazienti trattati con tutte le dosi di Ezetimibe/Atorvastatina sono stati confrontati con i pazienti trattati con tutte le dosi di atorvastatina. Ezetimibe/Atorvastatina ha dimostrato di ridurre CT, C-LDL, Apo B, TG e C-nonHDL e di aumentare i livelli di C-HDL in misura significativamente superiore rispetto ad atorvastatina da sola.

In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, 621 pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), malattia coronarica o fattori di rischio cardiovascolare  $\geq 2$ , e livello di C-LDL  $\geq 130$  mg/dL, dopo un periodo di run-in di 6-10 settimane di stabilizzazione alimentare e trattamento con atorvastatina (10 mg/die), sono stati trattati con atorvastatina 10 mg + ezetimibe 10 mg oppure atorvastatina 20 mg. In entrambi i gruppi, la dose di atorvastatina è stata raddoppiata dopo 4 settimane, 9 settimane, o quando il livello di C-LDL non aveva raggiunto l'obiettivo ( $\leq 100$  mg/dL) fino ad un massimo di 40 mg nel gruppo trattato con l'associazione e di 80 mg nel gruppo in monoterapia. La proporzione dei soggetti che hanno raggiunto il livello di C-LDL posto come obiettivo di  $\leq 100$  mg/dL è stata significativamente più elevata nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al gruppo in monoterapia con atorvastatina (22% vs 7%;  $P < 0,01$ ). Dopo 4 settimane, i livelli di C-LDL, trigliceridi e colesterolo legato a lipoproteine non ad alta densità sono stati ridotti in maniera significativamente superiore con la terapia di combinazione rispetto al trattamento con dose doppia di atorvastatina (C-LDL -22,8% vs -8,6%;  $P < 0,01$ ).

In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, 450 pazienti ipercolesterolemici con malattia coronarica che non avevano raggiunto il loro obiettivo di C-LDL  $\leq 2,60$  mmol/L, dopo stabilizzazione con atorvastatina 10 o 20 mg/die per un periodo  $\geq 6$  settimane, sono stati trattati con atorvastatina + ezetimibe o con atorvastatina + placebo. Un numero significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto l'obiettivo di  $\leq 2,60$  mmol/L con ezetimibe rispetto al placebo (81,3 vs 21,8%;  $p \leq 0,001$ ). Rispetto al placebo, la co-somministrazione di ezetimibe con atorvastatina ha prodotto riduzioni significativamente maggiori ( $P \leq 0,001$ ) dei livelli di C-LDL, CT, TG, C-nonHDL e apolipoproteina B; i livelli di C-HDL sono aumentati in maniera significativa ( $P \leq 0,05$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'associazione fissa ha dimostrato di essere bioequivalente alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di ezetimibe e atorvastatina in compresse.

### Assorbimento

#### *Ezetimibe*

A seguito di somministrazione orale, ezetimibe viene assorbito rapidamente e coniugato ampiamente al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità

assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto per iniezione.

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

#### *Atorvastatina*

Atorvastatina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) si osservano entro 1-2 ore. L'entità dell'assorbimento aumenta in modo proporzionale alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, le compresse di atorvastatina hanno una biodisponibilità dal 95% al 99% rispetto alla soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è di circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi è di circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

#### Distribuzione

##### *Ezetimibe*

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

#### *Atorvastatina*

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

#### Biotrasformazione

##### *Ezetimibe*

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

Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono entrambi eliminati lentamente dal plasma con evidenza di un significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

#### *Atorvastatina*

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

#### Eliminazione

##### *Ezetimibe*

A seguito di somministrazione orale di  $^{14}C$ -ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale era di circa il 93% della radioattività plasmatica totale. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stato ritrovato nelle feci e nelle urine, rispettivamente,

nel corso di un periodo di raccolta dei campioni di 10 giorni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

#### *Atorvastatina*

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

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

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare risultati di studi con HIMAVAT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica.

#### *Ezetimibe*

L'assorbimento e il metabolismo di ezetimibe sono simili nei bambini e negli adolescenti (da 10 a 18 anni) e negli adulti. Considerando ezetimibe totale, non ci sono differenze farmacocinetiche tra adolescenti e adulti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica di età <10 anni. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e adolescenti (età 9-17 anni) è stata limitata a pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) o sitosterolemia.

#### *Atorvastatina*

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

#### Anziani

#### *Ezetimibe*

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

#### *Atorvastatina*

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

## Compromissione epatica

### *Ezetimibe*

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

### *Atorvastatina*

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

## Compromissione renale

### *Ezetimibe*

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; CrCl media  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9).

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

### *Atorvastatina*

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

## Sesso

### *Ezetimibe*

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

### *Atorvastatina*

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

## Polimorfismo SLC01B1

### *Atorvastatina*

La captazione epatica di tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, atorvastatina inclusa, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLC01B1 c'è un rischio di aumentata esposizione all'atorvastatina, che può indurre un aumento del

rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo del gene codificante per OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato a un'esposizione ad atorvastatina (AUC) 2,4 volte più elevata rispetto agli individui che non presentano questa variante genotipica (c.521TT). In questi pazienti è possibile anche una compromissione genetica della captazione epatica di atorvastatina. Le possibili conseguenze sull'efficacia non sono note.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### *Ezetimibe*

Studi sulla tossicità cronica di ezetimibe condotti sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe ( $\geq 0,03$  mg/kg/die), la concentrazione di colesterolo nella bile cistica è aumentata da un fattore di 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/kg/die non è stato osservato un aumento dell'incidenza di colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe. I test di carcinogenesi a lungo termine su ezetimibe sono stati negativi. Ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, nè ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. Ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e di coniglio gravide trattate con dosi multiple di 1000 mg/kg/die.

#### *Atorvastatina*

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

#### *Ezetimibe e statina in co-somministrazione*

In studi di somministrazione concomitante di ezetimibe e statine (inclusa atorvastatina), gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le sole statine. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella co-somministrazione. Nessuna di tali interazioni si è verificata negli studi clinici. Si sono verificate miopatie nei ratti solo dopo esposizione a dosi diverse volte superiori alla dose terapeutica nell'uomo (di circa 20 volte il livello di AUC per le statine e di 500-2000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi). In una serie di saggi *in vivo* e *in vitro*, ezetimibe somministrato in associazione con statine, non ha mostrato potenziale genotossico. La co-somministrazione di ezetimibe e statine non è risultata teratogena.



In femmine di coniglio gravide è stata osservata una bassa incidenza di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, riduzione del numero delle vertebre caudali).

La co-somministrazione di ezetimibe con lovastatina ha evidenziato effetti embriofetali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Carbonato di calcio  
Cellulosa microcristallina  
Sodio laurilsolfato [E487]  
Croscarmellosa sodica  
Povidone K30  
Idrossipropilcellulosa  
Magnesio stearato  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

HIMAVAT 10 mg/ 10, 20, 40 e 80 mg compresse è disponibile in confezioni da 30 compresse in blister OPA/Alluminio/PVC inserito in astuccio di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna precauzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Neopharmed Gentili S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo n. 15  
20143 Milano

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

049542018 - "10 mg/10 mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc

049542020 - "10 mg/20 mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc

049542032 - "10 mg/40 mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc

049542044 - "10 mg/80 mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco