

Interazioni Comuni

- **Antagonisti ormonali:** possibile aumento del rischio di miopatia con danazolo;
- **Antiarritmici:** aumento del rischio di miopatia con amiodarone;
- **Ciclosporina:** aumento del rischio di miopatia con statine e ciclosporina;
- **Farmaci ipolipemizzanti:** aumento del rischio di miopatia con gemfibrozil (se possibile evitare l'uso concomitante), fibrati e acido nicotinic;
- **Succo di pompelmo:** aumento della concentrazione plasmatica delle statine con succo di pompelmo (evitare l'uso concomitante).
- **Daptomicina** aumenta il rischio di miopatia con le statine (meglio evitare l'uso concomitante).

In generale:

simvastatina, lovastatina ed atorvastatina (quest'ultima in misura inferiore) vanno incontro al metabolismo da parte del citocromo P 450 3A4 (vedi tabella I);

fluvastatina viene metabolizzata principalmente dal citocromo P 450 2C9 (vedi tabella II);

pravastatina e rosuvastatina non sono metabolizzate dal sistema dei citocromi e le loro concentrazioni risultano influenzate in misura minima dalla somministrazione di altri farmaci.

Interazioni Specifiche

ATORVASTATINA

- Aumento della concentrazione di atorvastatina con *inibitori del citocromo P450 3A4* (ciclosporina, antibiotici macrolidi, incluse eritromicina e claritromicina, nefazodone, antimicotici di tipo azolico, incluso itraconazolo, e inibitori delle proteasi dell'HIV). Vedi tabella I
- *Glicosidi cardiaci:* possibile aumento della concentrazione plasmatica di digossina con atorvastatina
- *Contraccettivi orali:* La contemporanea somministrazione di atorvastatina e un contraccettivo orale contenente noretindrone ed etinilestradiolo ha determinato aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo.
- *Anticoagulanti:* atorvastatina può ridurre transitoriamente l'effetto anticoagulante di warfarin
- *Antiacidi:* La contemporanea somministrazione di Torvast e di una sospensione orale contenente idrossidi di magnesio e alluminio ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi di circa il 35%;
- *Efavirenz* possibile riduzione della plasmatica di atorvastatina
- *Calcioantagonisti:* aumento della concentrazione plasmatica di atorvastatina con diltiazem
- *Colestipolo:* Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando colestipolo è stato somministrato con Torvast. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando Torvast e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

ROSUVASTATINA

- *Antagonisti della vitamina K:* come per gli altri inibitori della HMG-CoA reductasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Rosuvastatina in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di Crestor può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.
- *Antiacidi:* la somministrazione contemporanea di Rosuvastatina e di una sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio ha provocato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto risultava attenuato quando gli antiacidi venivano somministrati due ore dopo Crestor
- *Eritromicina:* l'uso concomitante di Rosuvastatina e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'AUC (0-t) di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della C_{max} del 30%. Tale interazione può essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.
- *Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS):* l'uso contemporaneo di Rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil estradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere

tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente Rosuvastatina e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

FLUVASTATINA

- *Fluconazolo*: la somministrazione di fluvastatina a volontari sani precedentemente trattati con fluconazolo (inibitore del CYP 2C9) ha comportato un aumento nell'esposizione a fluvastatina e nella concentrazione al picco di fluvastatina di circa l'84% ed il 44%. Sebbene non siano disponibili evidenze cliniche relative alla modifica del profilo di sicurezza di fluvastatina in pazienti trattati precedentemente con fluconazolo per 4 giorni, si deve utilizzare cautela quando fluvastatina viene somministrata in associazione a fluconazolo. Vedi tabella II
- *Sequestranti degli acidi biliari*: Lescol deve essere assunto almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina (per es. colestiramina) al fine di evitare una interazione significativa dovuta al legame del farmaco alla resina stessa.
- *Rifampicina*: la somministrazione di fluvastatina a volontari sani, pretrattati con rifampicina, comporta una riduzione nella biodisponibilità della fluvastatina pari a circa il 50%. Sebbene attualmente non esistano evidenze cliniche che supportino un'alterazione dell'efficacia ipolipemizzante della fluvastatina nei pazienti sottoposti a terapia protratta con rifampicina (per es. nella terapia della tubercolosi), può essere giustificato un aggiustamento del dosaggio della fluvastatina, per assicurare una soddisfacente riduzione dei livelli lipidici.
- *Fenitoina*: Il minimo effetto della fenitoina sulla farmacocinetica della fluvastatina indica che non è giustificato un aggiustamento del dosaggio della fluvastatina, in caso di co-somministrazione con fenitoina. Tuttavia questa associazione dovrebbe essere usata con cautela a causa di un aumento del rischio di sviluppare miopia e rhabdomiolisi. L'entità complessiva delle variazioni della farmacocinetica della fenitoina in caso di somministrazione contemporanea con fluvastatina è relativamente modesta e clinicamente non significativa. Tuttavia, in caso di somministrazione contemporanea con fluvastatina, i pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati soprattutto all'inizio della terapia o quando si effettuano aumenti del dosaggio
- *Warfarin ed altri derivati cumarinici*: nel volontario sano, la somministrazione di warfarin e fluvastatina (dose singola) non ha influenzato negativamente i livelli plasmatici di warfarin ed i tempi di protrombina, in confronto alla somministrazione di warfarin da solo. Tuttavia, sono stati riportati molto raramente casi isolati di episodi di sanguinamento e/o allungamento del tempo di protrombina, in pazienti in trattamento contemporaneo con fluvastatina e warfarin o altri derivati cumarinici. Nei pazienti in trattamento con warfarin, si raccomanda di controllare il tempo di protrombina quando si inizi o si interrompa una terapia con fluvastatina o quando se ne vari il dosaggio
- Nei pazienti affetti da diabete mellito non-insulino-dipendente (tipo 2) trattati con *glibenclamide* (n=32) la somministrazione di fluvastatina (40 mg due volte al giorno per 14 giorni) ha aumentato la C_{max} media, l'AUC ed il $t_{1/2}$ della glibenclamide di circa il 50%, 69% e 121% rispettivamente. La glibenclamide (da 5 a 20 mg die) ha aumentato la C_{max} media e l'AUC di fluvastatina del 44% e 51% rispettivamente. In questo studio non si sono verificate modifiche nei livelli di glucosio, insulina e C-peptide. Per quanto possibile questa associazione dovrebbe essere evitata, ma se necessaria i pazienti in terapia concomitante con glibenclamide (gliburide) e fluvastatina devono continuare ad essere adeguatamente monitorati
- *Colchicina*: non sono disponibili informazioni sulle interazioni di farmacocinetica tra fluvastatina e colchicina. Tuttavia in seguito a somministrazione concomitante con colchicina sono stati riportati in via aneddotica miotossicità, compresi dolore e debolezza muscolare e rhabdomiolisi.

LOVASTATINA

- La Lovastatina è metabolizzata principalmente dalla isoforma CYP3A4 del citocromo P450. I seguenti *inibitori dell'isoenzima* possono aumentare il rischio di miopia riducendo la clearance plasmatica di Lovastatina: itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori delle HIV proteasi, nefazodone, ciclosporina, succo di pompelmo (0,20 litri ed oltre), camomilla. Vedi tabella I
- *Amiodarone o verapamil*: il rischio di miopia/rhabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di questi farmaci con lovastatina e altri inibitori della HMG-CoA reduttasi.
- *Anticoagulanti cumarinici*: la assunzione di inibitori della HMG-CoA reduttasi può modificare il tempo di protrombina, per cui la somministrazione di Lovastatina deve essere accompagnata da periodici controlli. Dopo stabilizzazione del tempo di protrombina, i controlli possono essere eseguiti con la

frequenza usuale dei pazienti in terapia anticoagulante. Nei casi di modifica della dose di Lovastatina, la procedura deve essere ripetuta

SIMVASTATINA

- La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti *inibitori del citocromo P450 3A4* aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento; si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem. Vedi tabella I
- *Amiodarone e verapamil*: Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone o verapamil con dosaggi più alti di simvastatina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). In uno studio clinico in corso è stata segnalata miopatia nel 6 % dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia di circa l'1 % nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg o 80 mg e verapamil. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione alla simvastatina acida presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amiodarone o verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rabdomiolisi.
- *Diltiazem*: Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia dell'1 % nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e diltiazem. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 40 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.
- *Anticoagulanti orali* In due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se il dosaggio di simvastatina viene modificato od interrotto si deve ripetere la medesima procedura.
- *Efavirenz*: possibile riduzione della concentrazione plasmatica di simvastatina,
- *Bosentan*: riduzione della concentrazione plasmatica di simvastatina
- *Citotossici*: imatinib aumenta la concentrazione plasmatica di simvastatina; dasatinib riduce la concentrazione plasmatica di simvastatina

PRAVASTATINA

- *Colestiramina/Colestipol*: quando somministrati contemporaneamente, si è osservata una diminuzione approssimativamente tra il 40 e il 50% della biodisponibilità del pravastatin.
- *Eritromicina o Claritromicina* si deve fare attenzione nell'associare pravastatin con tali antibiotici in quanto potrebbero portare ad un aumento dell'esposizione alla statina
- *Efavirenz* possibile riduzione della concentrazione plasmatica di pravastatina

Tabella I.
Farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4

Inibitori

Amiodarone
Amprenavir
Atazanavir
Camomilla
Cannabiodi
Claritromicina
Ciclosporina
Chinino
Danazolo
Delavirdina
Diltiazem
Eritromicina
Fluconazolo
Fluoxetina
Fluvoxamina
Succo di pompelmo
Indinavir
Iperico
Itraconazolo
Ketoconazolo
Lopinavir
Omeprazolo
Metronidazolo
Miconazolo
Nefazodone
Nelfinavir
Norfloxacin
Posaconazolo
Propoxifene
Ritonavir
Saquinavir
Sertralina
Telitromicina
Troleandomicina
Verapamil
Zafirlukast

Induttori

Carbamazepina
Desametasone
Etosuccimide
Fenobarbitale
Fenitoina
Primidone
Rifabutina
Rifampicina
Efavirenz

Tabella II.
Farmaci che inibiscono o inducono il CYP2C9

Inibitori

Amiodarone
Cloramfenicolo
Cimetidina
Fluconazolo
Fluoxetina
Fluvastatina
Fluvoxamina
Iperico
Metronidazolo
Omeprazolo
Ritonavir
Sulfafenazolo
Trimet/Sulfametossazolo
Zafirlukast

Induttori

Carbamazepina
Fenobarbitale
Fenitoina
Rifampicina