

**Tragende Gründe**  
**zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Bewertung**  
**des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**und**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)**  
**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung**  
**HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2**  
**nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V**

Vom 18. August 2011

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Unterlagen zur Eingruppierung und Vergleichsgrößenberechnung</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Dokumentation des Verfahrens</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>36</b>

## **1 Rechtsgrundlagen**

Nach § 35a Abs. 1 Satz 4 und 5 SGB V ist bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach Satz 3 Nr. 3 (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt. Wurde für ein Arzneimittel nach § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V keine therapeutische Verbesserung festgestellt, ist es in dem Beschluss nach Abs. 3 in die Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 SGB V mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln einzuordnen (§ 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V). Ein Stellungnahmeverfahren gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 sowie Abs. 2 SGB V ist nicht durchzuführen. (§ 35a Abs. 4 Satz 3 SGB V) Der Beschluss ist Teil der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V; § 94 Abs. 1 SGB V gilt nicht (§ 35a Abs. 3 Satz 6 SGB V).

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
  2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

Der Zulassungsinhaber Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. sowie der Lizenznehmer Merckle Recordati GmbH wurden am 15. April 2011 bzw. 28. März 2011 durch den G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d. h. spätestens zum Zeitpunkt der Aufnahme des Arzneimittels Livazo<sup>®</sup> 1-/ 2-/ 4 mg Filmtabletten mit dem Wirkstoff Pitavastatin in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe), ein Dossier beim G-BA einzureichen. Ausbietungsdatum war der 1. Juni 2011. Mit Antwortschreiben vom 2. Juni 2011 bzw. 10. Juni 2011 teilten sowohl Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. als auch Merckle Recordati GmbH mit, kei-

ne Nachweise für einen Zusatznutzen vorzulegen und erklärten ihr Einverständnis mit der Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2.

Die Rechtsfolge der unternehmerischen Entscheidung, zum maßgeblichen Zeitpunkt auf die Übermittlung eines Dossiers zu verzichten, ist die Feststellung eines nicht belegten Zusatznutzens. Eine therapeutische Verbesserung bzw. pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, hat der pharmazeutische Unternehmer nicht reklamiert. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von dem einzugruppierenden Wirkstoff Pitavastatin gegenüber den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen verlässlich signifikant und klinisch relevant mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten belegt.

Ob ein Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Arzneimitteln in einer bestehenden Festbetragsgruppe ist, ergibt sich unmittelbar aus der amtlichen ATC-Klassifikation nach § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V, wobei die Ebene 1 die anatomische, die Ebenen 2 bis 4 die therapeutische und die Ebene 5 die chemische Klassifikation widerspiegelt. Pitavastatin sowie alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben den identischen ATC-Code „C10AA“ auf der Ebene 4.

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA). Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Pitavastatin mit den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus und das gemeinsame Anwendungsgebiet „Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie“ gegeben.

Es besteht darüber hinaus auch eine chemische Verwandtschaft zwischen Pitavastatin und den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe. „Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.“ (4. Kapitel § 18 VerfO des G-BA) Pitavastatin sowie alle

Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben eine gemeinsame b-, d-Dihydroxy-n-Carbonsäure-Struktur sowie eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur, die die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Feststellung eines Zusatznutzens von Pitavastatin und zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen. Er ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen von Pitavastatin nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V als nicht belegt gilt, die Voraussetzungen nach § 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V erfüllt sind und demzufolge Pitavastatin in die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 nach § 35a Abs. 4 Satz 1 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V (Festbetragsgruppenbildung) einzuordnen ist.

Von der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 35a Abs. 3 Satz 2 i. V. m. § 92 Abs. 3a SGB V zu der Feststellung, dass ein Zusatznutzen von Pitavastatin als nicht belegt gilt, kann abgesehen werden. Dies ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des in § 92 Abs. 3a SGB V geregelten Stellungnahmeverfahrens. Das Verfahren dient vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen (vgl. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.02.2008, Az.: L 7 B 112/07 KA ER). Dem vorliegenden Beschluss liegt indes keine materiell-inhaltliche Bewertung des Nutzens von Pitavastatin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zugrunde, die das Erfordernis der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens begründen könnte. Vielmehr vollzieht der G-BA mit seiner Entscheidung lediglich die bei Nichtvorlage eines Dossiers in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge nach, wonach in diesem Fall ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

### 3 Unterlagen zur Eingruppierung und Vergleichsgrößenberechnung

Arzneimittel-Festbeträge  
Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes  
Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe: 1  <u>Wirkstoff</u> Pitavastatin	Filmtabletten	1 mg = 0,4 wwg 2 mg = 0,9 wwg 4 mg = 1,7 wwg  (wwg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30 30, 100 30	Livazo	Merckle Recordati

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**HMG-CoA-Reduktasehemmer**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffbase</b>	<b>Einzelwirk- stärke</b>	<b>Verordnungs- anteil in %</b>	<b>Gewichtungs- wert</b>	<b>gewichtete Einzel- wirkstärke</b>
Pitavastatin (neu)	1	0	1	1
Pitavastatin (neu)	2	0	1	2
Pitavastatin (neu)	4	0	1	4

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**HMG-CoA-Reduktasehemmer**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffbase</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte</b>
Pitavastatin (neu)	7	3	2,3

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**HMG-CoA-Reduktasehemmer**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffbase</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>APF</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Pitavastatin (neu)	2,3	1	2,3

## Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale, abgeteilte Darreichungsformen \*

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Atorvastatin	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Primäre Prävention	kein Mustertext vorhanden		1	
	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1	
Fluvastatin	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1 oder 1,2	1
	Sekundäre Prävention	kein Mustertext vorhanden		1 oder 2	
Lovastatin	Primäre Prävention	kein Mustertext vorhanden		1,2	1
	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1,2	
Pitavastatin (neu)	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1	1

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 15.06.2011 / Verordnungen: 2010

Seite 1 von 3

## Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale, abgeteilte Darreichungsformen \*

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Pravastatin	Post Transplantations Hyperlipidämie	1	1	1	1
	Primäre Prävention	1		1	
	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	1		1	
	Sekundäre Prävention	1		1	
Rosuvastatin	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	kein Mustertext vorhanden		1	

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

## Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale, abgeteilte Darreichungsformen \*

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Simvastatin	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	1,3	1	1 oder 1,3	1
	Primäre Prävention	1		1 oder 1,3	
	Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie	1		1	
	Sekundäre Prävention	kein Mustertext vorhanden		1	

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

**Festbetragsstufe**            **2**

**Festbetragsgruppe:**

**HMG-CoA-Reduktasehemmer**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Vergleichsgröße</b>
Atorvastatin Atorvastatin calcium-3-Wasser	30,7
Fluvastatin Fluvastatin natrium	57,8
Lovastatin	26,2
<b>Pitavastatin (neu)</b> <b>Pitavastatin hemicalcium (neu)</b>	<b>2,3</b>
Pravastatin Pravastatin natrium	26,4
Rosuvastatin Rosuvastatin calcium	11,7
Simvastatin	28,9

**Gruppenbeschreibung:** orale, abgeteilte Darreichungsformen \*  
verschreibungspflichtig  
Hartkapseln, Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

**Tabelle: Anwendungsgebiete**

**Festbetragsstufe 2**

**Festbetragsgruppe:**

**HMG-CoA-Reduktasehemmer**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:**

.orale, abgeteilte Darreichungsformen \*

**gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie

**singuläres Anwendungsgebiet:**

kein

**Präparat im singulären Anwendungsgebiet:**

kein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Primäre und kombinierte Hypercholesterinämie</b>	<b>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</b>	<b>Primäre Prävention</b>	<b>Sekundäre Prävention</b>	<b>Post Transplantations Hyperlipidämie</b>
Atorvastatin	x	x	x		
Fluvastatin	x			x	
Lovastatin	x		x		
Pitavastatin (neu)	x				
Pravastatin	x		x	x	x
Rosuvastatin	x	x			
Simvastatin	x	x	x	x	

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

PZN	Artikelname	Menge	Ein.	DR.	Anbieter	NG	Taxe-E.	Taxe-V.	FB	Mehr.
V	Gh									
8401460	LIVAZO 1 mg Filmtabletten	30 St		FTA	Merckle Record.	N1	24,59	39,78	-,--	0,00
8401477	LIVAZO 2 mg Filmtabletten	30 St		FTA	Merckle Record.	N1	38,62	56,98	-,--	0,00
8401483	LIVAZO 2 mg Filmtabletten	100 St		FTA	Merckle Record.	N3	122,34	159,59	-,--	0,00
8401508	LIVAZO 4 mg Filmtabletten	30 St		FTA	Merckle Record.	N1	46,17	66,24	-,--	0,00

LIVAZO 1 mg Filmtabletten

30 St MERCR

P8401460 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

**Anbieter:**

Anbiernummer	19430
Name	Merckle Recordati GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	MERCR
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Merckle Record.

Bereich	Hauptadresse
Straße	Eberhard-Finckh-Str. 55
Ort	89075 Ulm
Land	Deutschland (D)
Telefon	07 31/ 70 47-0
Internet	www.merckle-recordati.de

Bereich	Med.-wiss. Information
Telefon	07 31/ 70 47-1 72
Telefax	07 31/ 70 47-2 98

Bereich	Retouren
	Transpharm Logistik - Retourenstelle
Straße	Nicolaus-Otto-Str. 16
Ort	89079 Ulm
Postfach	PF 2547
	89015 Ulm
Land	Deutschland (D)
Telefon	08 00/ 8 00 50 15

Bereich	Kunden-Service
	Auftragsannahme
Land	Deutschland (D)
Telefon	08 00/ 8 00 50 15
Telefax	08 00/ 8 00 50 16

Bereich	Notfall-Telefon
	24 Stunden
Telefon	07 31/ 4 40 11

Bereich	Vertrieb
Telefon	07 31/ 70 47-1 37
Telefax	07 31/ 70 47-2 97

LIVAZO 1 mg Filmtabletten

30 St MERCUR

P8401460 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

**Inhaltsstoffe:****1 Tabl. enthält:**

- Pitavastatin hemicalcium 1,05 mg (Wirkstoff)
- entspricht: Pitavastatin 1 mg
- Lactose-1-Wasser 63,085 mg (Hilfsstoff)
- Hydroxypropyl cellulose, niedersubstituiert (Hilfsstoff)
- Hypromellose (Hilfsstoff)
- Titandioxid (Hilfsstoff)
- Triethylcitrat (Hilfsstoff)
- Aluminium-Magnesium-silicat (Hilfsstoff)
- Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)
- Siliciumdioxid, hochdisperses (Hilfsstoff)

## Fachinformation

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Livazo 1 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält Pitavastatin-Hemicalcium entsprechend 1 mg Pitavastatin.

Sonstige Bestandteile: 63,085 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

Weißer, runde Filmtabletten mit der Prägung „KC“ auf der einen Seite und der Prägung „1“ auf der anderen Seite.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Ausschließlich zum Einnehmen; die Filmtabletten sind unzerkaut einzunehmen. Livazo kann unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Tablette sollte jeden Tag möglichst immer zur gleichen Zeit eingenommen werden. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus des Fettstoffwechsels ist eine Statin-Therapie abends im Allgemeinen wirksamer. Bereits vor der Therapie sollten die Patienten mit einer cholesterinsenkenden Diät begonnen haben. Es ist wichtig, dass die Diät auch unter der Therapie weiter eingehalten wird.

Erwachsene: Die übliche Anfangsdosis beträgt 1 mg einmal täglich. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden. Die Dosierung sollte nach den LDL-C-Spiegeln, dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie individuell eingestellt werden. Die meisten Patienten benötigen eine Dosis von 2 mg (siehe Abschnitt 5.1). Die Tageshöchst-dosis beträgt 4 mg.

Ältere Patienten: Eine Dosierungsanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Pitavastatin soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist. Es liegen bislang keine Studien vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosierungsanpassung erforderlich, aber Pitavastatin sollte mit Vorsicht angewendet werden. Zur 4 mg-Dosis liegen für alle Grade der Nierenfunktionseinschränkung lediglich begrenzte Daten vor. Daher soll die 4 mg-Dosis NUR unter engmaschiger Überwachung nach schrittweiser Dosistitration angewendet werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird die 4 mg-Dosis nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion: Die 4 mg-Dosis wird bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Unter engmaschiger Überwachung kann eine Tageshöchstdosis von 2 mg gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Livazo ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pitavastatin oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen sonstige Statine
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, aktiver Lebererkrankung oder unerklärlichen anhaltenden Anstiegen der Serumtransaminasen (auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts [ULN])
- bei Patienten mit Myopathie
- bei gleichzeitig mit Ciclosporin behandelten Patienten
- während der Schwangerschaft, in der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütung

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf die Muskulatur

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) kann es möglicherweise zu Myalgie, Myopathie sowie in seltenen Fällen zu Rhabdomyolyse kommen. Die Patienten sind anzuweisen, alle eventuell auftretenden Muskelsymptome mitzuteilen. Bei jedem Patienten mit Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder -schwäche sind die Kreatinkinase (CK)-Spiegel zu bestimmen, vor allem wenn diese Beschwerden mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen.

Die Messung der Kreatinkinase sollte nicht nach starker körperlicher Anstrengung oder beim Vorliegen anderer plausibler Ursachen eines CK-Anstiegs erfolgen, welche die Interpretation der Ergebnisse unter Umständen erschweren. Werden erhöhte CK-Konzentrationen (> 5x ULN) gemessen, ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Kontrollbestimmung durchzuführen.

Vor der Behandlung

Wie bei anderen Statinen ist auch bei der Verordnung von Livazo bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse Vorsicht geboten. In folgenden Fällen ist der Kreatinkinase-Spiegel vor Therapiebeginn (Baseline) als Referenzwert zu bestimmen:

- Niereninsuffizienz,
- Hypothyreose,
- angeborene Muskelerkrankungen in der persönlichen oder Familienanamnese,
- anamnestisch bekannte Muskeltoxizität unter der Behandlung mit einem Fibrat oder einem anderen Statin,
- Lebererkrankung oder Alkoholabusus in der Vorgeschichte,
- ältere Patienten (über 70 Jahren) mit sonstigen prädisponierenden Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse.

In diesen Fällen empfiehlt sich eine klinische Überwachung; außerdem ist das Risiko einer Behandlung gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Bei CK-Werten  $> 5x$  ULN sollte mit der Behandlung mit Livazo nicht begonnen werden.

#### Während der Behandlung

Die Patienten sind unbedingt anzuhalten, Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe umgehend mitzuteilen. Die Kreatinkinase-Spiegel sollten bestimmt werden, und bei erhöhten CK-Werten ( $> 5x$  ULN) sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei starken Muskelbeschwerden sollte ein Absetzen der Therapie auch dann erwogen werden, wenn die CK-Spiegel  $\leq 5x$  ULN betragen. Wenn sich die Symptome zurückbilden und die CK-Spiegel auf Normalwerte zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Livazo mit einer Dosis von 1 mg unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.

#### Wirkungen auf die Leber

Wie bei anderen Statinen ist auch bei der Anwendung von Livazo bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder regelmäßig übermäßig hohem Alkoholkonsum Vorsicht geboten. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung mit Livazo und dann in regelmäßigen Abständen unter der Therapie bestimmt werden. Bei anhaltend auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts erhöhten Serumtransaminasen (ALT und AST) sollte die Behandlung mit Livazo abgesetzt werden.

#### Wirkungen auf die Niere

Bei der Anwendung von Livazo bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Dosissteigerungen sollten nur unter engmaschiger Überwachung vorgenommen werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird die 4 mg-Dosis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Interstitielle Lungenerkrankung

In Ausnahmefällen wurde bei einigen Statinen insbesondere unter einer Langzeitbehandlung über eine interstitielle Lungenerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen können unter anderem Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) gehören. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung sollte die Statin-Therapie abgesetzt werden.

#### Sonstige Wirkungen

Für die Dauer der Behandlung mit Erythromycin, anderen Makrolid-Antibiotika oder Fusidinsäure wird eine vorübergehende Unterbrechung der Livazo-Therapie empfohlen (siehe

Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie eine Myopathie auslösen können (z. B. Fibrate oder Niacin; siehe Abschnitt 4.5), sollte Livazo mit Vorsicht angewendet werden.

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Livazo nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pitavastatin wird von verschiedenen hepatischen Aufnahmetransportern (unter anderem von OATP [Transportpolypeptid für organische Anionen]) aktiv in die menschlichen Hepatozyten transportiert. Dieser Umstand spielt bei einigen der nachfolgend genannten Wechselwirkungen möglicherweise eine Rolle.

Ciclosporin: Bei gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Ciclosporin mit Livazo im Steady-State kam es zu einem 4,6-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin. Der Einfluss von Ciclosporin im Steady-State auf Livazo im Steady-State ist nicht bekannt. Livazo ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Livazo kam es zu einem 2,8-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin. Für die Dauer der Behandlung mit Erythromycin oder anderen Makrolid-Antibiotika wird eine vorübergehende Unterbrechung der Livazo-Therapie empfohlen.

Gemfibrozil und andere Fibrate: Die alleinige Anwendung von Fibraten geht gelegentlich mit Myopathie einher. Die gleichzeitige Anwendung von Fibraten mit Statinen ging vermehrt mit Myopathie und Rhabdomyolyse einher. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fibraten ist bei der Gabe von Livazo Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). In pharmakokinetischen Studien führte die gleichzeitige Verabreichung von Livazo und Gemfibrozil zu einem 1,4-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin und die gleichzeitige Verabreichung von Livazo mit Fenofibrat zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin.

Niacin: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Livazo und Niacin durchgeführt. Bereits die alleinige Anwendung von Niacin ging mit Myopathie einher, und bei monotherapeutischer Anwendung von Niacin kam es zu Rhabdomyolyse. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Niacin ist bei der Gabe von Livazo daher Vorsicht geboten.

Fusidinsäure: Es liegen Meldungen über gravierende Muskelprobleme wie Rhabdomyolyse vor, die auf Wechselwirkungen zwischen Fusidinsäure und Statinen zurückgeführt werden. Für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure wird eine vorübergehende Unterbrechung der Livazo-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Livazo kam es infolge einer verminderten hepatischen Aufnahme zu einem 1,3-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin.

Proteasehemmer: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Livazo kann es zu geringfügigen Veränderungen der AUC von Pitavastatin kommen.

Ezetimib und sein Glucuronidmetabolit hemmen die Resorption des mit der Nahrung zugeführten und in die Galle ausgeschiedenen Cholesterins. Die gleichzeitige Anwendung von Livazo hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Ezetimib oder dessen Glucuronidmetaboliten, und Ezetimib ließ die Pitavastatin-Plasmakonzentrationen unbeeinflusst.

Hemmstoffe von CYP3A4: In Wechselwirkungsstudien mit Itraconazol und Grapefruitsaft, zwei bekannten CYP3A4-Inhibitoren, zeigten sich keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Pitavastatin.

Digoxin, ein bekanntes P-gp-Substrat, wies mit Livazo keine Wechselwirkungen auf. Bei gleichzeitiger Anwendung wiesen weder die Pitavastatin- noch die Digoxinkonzentrationen nennenswerte Änderungen auf.

Warfarin: Die Steady-State-Pharmakokinetik und -Pharmakodynamik (INR und Prothrombinzeit) von Warfarin wurden bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Verabreichung von täglich 4 mg Livazo nicht beeinflusst. Dennoch sollte analog zu anderen Statinen bei mit Warfarin behandelten Patienten bei zusätzlicher Anwendung von Pitavastatin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert überwacht werden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Livazo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Livazo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die fetale Entwicklung unabdingbar sind, überwiegt das mögliche Risiko einer Hemmung der HMG CoA-Reduktase den Vorteil der Behandlung während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität, aber kein teratogenes Potential gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant, soll die Behandlung spätestens einen Monat vor der Konzeption abgesetzt werden. Wenn eine Patientin während der Anwendung von Livazo schwanger wird, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden.

##### Stillzeit

Livazo ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Pitavastatin geht bei der Ratte in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob es auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

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

Zwar liegt keine Konstellation bestimmter unerwünschter Ereignisse vor, die dafür spräche, dass es unter der Anwendung von Livazo zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen gefährlicher Maschinen kommt, doch sollte berücksichtigt werden, dass unter der Behandlung mit Livazo Meldungen über Schwindel und Schläfrigkeit vorliegen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Prüfungen wurden bei Anwendung der empfohlenen Dosen weniger als 4 % der mit Livazo behandelten Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der jeweiligen Studie genommen. Die im Rahmen kontrollierter klinischer Prüfungen am häufigsten gemeldete, auf Pitavastatin zurückzuführende Nebenwirkung, war Myalgie.

### Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in weltweit durchgeführten kontrollierten klinischen Prüfungen und Verlängerungsstudien bei den empfohlenen Dosen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind nachstehend nach Systemorganklassen gegliedert aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind dabei folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt.

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens, Schläfrigkeit

### Augenerkrankungen

Selten: Verminderte Sehschärfe

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

Selten: Glossodynie, akute Pankreatitis

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstiege der Transaminasen (Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase)

Selten: Cholestatischer Ikterus

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Rash

Selten: Urtikaria, Erythem

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie  
Gelegentlich: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege  
Gelegentlich: Pollakisurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, periphere Ödeme

Zu Anstiegen der Kreatinkinasespiegel im Blut auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts (ULN) kam es bei 49 der 2.800 (1,8 %) im Rahmen der kontrollierten klinischen Studien mit Livazo behandelten Patienten. Konzentrationsanstiege auf das  $\geq 10$ -fache des ULN bei gleichzeitig vorliegenden Muskelsymptomen waren selten und wurden lediglich bei einem der 2.406 im Rahmen des klinischen Studienprogramms mit 4 mg Livazo behandelten Patienten (0,04 %) beobachtet.

#### Postmarketing-Erfahrungen

Bei fast 20.000 Patienten wurde in Japan eine zweijährige prospektive Anwendungsbeobachtung (Postmarketing-Surveillance-Studie) durchgeführt. Die überwiegende Mehrzahl der 20.000 Patienten in der Studie wurde mit 1 oder 2 mg Pitavastatin und nicht mit 4 mg behandelt. 10,4 % der Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Pitavastatin nicht ausgeschlossen werden konnte, und bei 7,4 % der Patienten wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgesetzt. Die Myalgierate betrug 1,08 %. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht ausgeprägt. Die Raten unerwünschter Ereignisse waren im Zweijahresverlauf bei Patienten mit anamnestisch bekannten Arzneimittelallergien (20,4 %) oder Leber- oder Nierenerkrankungen (13,5 %) höher.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den empfohlenen Dosen im Rahmen der prospektiven Postmarketing-Surveillance-Studie mit den angegebenen Häufigkeiten beobachtet, traten aber nicht im Rahmen der weltweit durchgeführten kontrollierten klinischen Prüfungen auf.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse

Im Rahmen der Postmarketing-Surveillance-Studie wurde in zwei Fällen über Rhabdomyolyse berichtet, die stationär behandelt werden mussten (0,01 % der Patienten).

Darüber hinaus liegen bei mit Livazo behandelten Patienten unter allen empfohlenen Dosen Postmarketing-Spontanmeldungen über Wirkungen auf die Skelettmuskulatur einschließlich Myalgie und Myopathie vor. Meldungen über Rhabdomyolyse mit und ohne akutes Nierenversagen, darunter auch tödlich verlaufene Rhabdomyolyse, liegen ebenfalls vor.

#### Klasseneffekte der Statine

Unter einigen Statinen wurde über folgende unerwünschte Ereignisse berichtet:

- Schlafstörungen einschließlich Albträume

- Gedächtnisverlust
- Störungen der Sexualfunktion
- Depression
- Einzelfälle von interstitieller Lungenerkrankung, insbesondere unter einer Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)

#### 4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung steht keine spezielle Behandlung zur Verfügung. Gegebenenfalls ist symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Die Leberwerte und CK-Spiegel sind zu kontrollieren. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht sinnvoll.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer  
 ATC-Code: C10A A08

##### Wirkmechanismus

Pitavastatin hemmt kompetitiv die HMG-CoA-Reduktase – das geschwindigkeitslimitierende Enzym in der Cholesterinbiosynthese – und hemmt die Cholesterinsynthese in der Leber. In der Folge wird die Expression der LDL-Rezeptoren in der Leber erhöht. Dies begünstigt die Aufnahme von zirkulierendem LDL aus dem Blut und bewirkt so eine Senkung der Konzentrationen des Gesamtcholesterins (TC) und LDL-Cholesterins (LDL-C) im Blut. Durch die nachhaltige Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber wird die VLDL-Sekretion ins Blut vermindert; in der Folge sinken die Plasmaspiegel der Triglyzeride (TG).

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Livazo senkt erhöhte LDL-C-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridspiegel und hebt die HDL-Cholesterin (HDL-C)-Konzentration an. Es senkt die Apo-B-Spiegel und bewirkt unterschiedliche Anstiege der Apo-A1-Konzentration (siehe Tabelle 1). Ferner senkt es das Nicht-HDL-C und einen erhöhten TC/HDL C- und Apo-B/Apo-A1-Quotienten.

Tabelle 1: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (korrigierte mittlere prozentuale Änderung nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert)

Dosis	N	LDL-CTC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Plazebo	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

\*unkorrigiert

##### Klinische Wirksamkeit

In kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1.687 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – davon 1.239 mit therapeutischen Dosen behandelte Patienten (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 4,8 mmol/l) – wurden die LDL-C-,

TC-, Nicht-HDL-C-, TG- und Apo-B-Konzentrationen unter Livazo durchweg gesenkt, während die HDL-C- und Apo-A1-Konzentrationen angehoben wurden. Auch für die TC/HDL-C- und Apo-B/Apo-A1-Quotienten konnten Abnahmen verzeichnet werden. LDL-C wurde unter Livazo 2 mg um 38 bis 39 % und unter Livazo 4 mg um 44 bis 45 % gesenkt. Bei der Mehrzahl der mit 2 mg behandelten Patienten wurde das LDL-C-Behandlungsziel der Europäischen Atherosklerosegesellschaft (European Atherosclerosis Society, EAS) von < 3 mmol/l erreicht.

In einer kontrollierten klinischen Prüfung mit 942 Patienten ab 65 Jahren (wovon 434 mit Livazo 1 mg, 2 mg oder 4 mg behandelt wurden) mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 4,2 mmol/l) wurden die LDL-C-Spiegel um 31 %, 39,0 % bzw. 44,3 % gesenkt; rund 90 % der Patienten erreichten das EAS-Behandlungsziel. Mehr als 80 % der Patienten nahmen Begleitmedikationen ein; allerdings war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in allen Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei weniger als 5 % der Patienten wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausschieden. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit waren in den nach dem Alter gebildeten Untergruppen (65 – 69, 70 – 74 und  $\geq$  75 Jahre) vergleichbar.

In kontrollierten klinischen Prüfungen mit insgesamt 761 Patienten (wovon 507 mit Livazo 4 mg behandelt wurden) mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und mindestens 2 kardiovaskulären Risikofaktoren (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 4,1 mmol/l) oder gemischter Dyslipidämie und Diabetes Typ 2 (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 3,6 mmol/l) erreichten rund 80 % den jeweiligen EAS-Zielwert (je nach Risikokonstellation entweder 3 oder 2,5 mmol/l). LDL-C wurde in den jeweiligen Patientengruppen um 44 % bzw. 41 % gesenkt.

In Langzeitstudien mit bis zu 60-wöchiger Dauer bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurde das Erreichen der EAS-Zielwerte durch nachhaltige und stabile Senkungen der LDL C-Konzentrationen aufrechterhalten, während die HDL C-Konzentrationen kontinuierlich angehoben werden konnten. In einer Studie mit 1.346 Patienten, die eine 12-wöchige Statin-Therapie abgeschlossen hatten (LDL-C-Senkung 42,3 %, Erreichen des EAS-Behandlungsziels in 69 % der Fälle, HDL-C-Anhebung 5,6 %), wurden nach einer weiteren 52-wöchigen Behandlung mit Pitavastatin 4 mg folgende Werte erhoben: LDL-C-Senkung 42,9 %, Erreichen des EAS-Behandlungsziels in 74 % der Fälle, HDL-C-Anhebung 14,3 %.

Eine günstige Wirkung von Pitavastatin auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist nicht belegt, da im Rahmen des klinischen Studienprogramms keine Outcome-Studien durchgeführt wurden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Pitavastatin wird im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach oraler Gabe erreicht werden. Die Resorption wird von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die unveränderte Substanz unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf und wird im Jejunum und Ileum gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Pitavastatin beträgt 51 %.

**Verteilung:** Pitavastatin liegt im menschlichen Plasma zu mehr als 99 % an Proteine gebunden vor, und zwar vor allem an Albumin und  $\alpha$ 1-saurem Glycoprotein. Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 133 l. Pitavastatin wird von verschiedenen hepatischen Aufnahmetransportern, darunter OATP1B1 und OATP1B3, aktiv in die Hepatozyten, den Wirk- und Metabolisierungsort, transportiert. Die Plasma-AUC ist variabel, wobei der höchste Wert etwa das 4-fache des niedrigsten beträgt. Nach Untersuchungen mit SLCO1B1 (dem für OATP1B1 kodierenden Gen) könnte sich die AUC-Variabilität möglicherweise zu einem großen Teil mit einem Polymorphismus dieses Gens erklären lassen. Pitavastatin ist kein Substrat für p Glycoprotein.

**Metabolisierung:** Im Plasma liegt Pitavastatin überwiegend als unveränderte Muttersubstanz vor. Der Hauptmetabolit ist das inaktive Laktone, das von UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT1A3 und 2B7) über ein Pitavastatin-Glucuronid-Esterkonjugat gebildet wird. Nach den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen mit 13 menschlichen Cytochrom P450 (CYP)-Isoformen wird Pitavastatin in nur minimalem Umfang über das CYP-System verstoffwechselt; CYP2C9 (und in geringerem Umfang CYP2C8) ist für die Metabolisierung von Pitavastatin zu Nebenmetaboliten zuständig.

**Ausscheidung:** Unverändertes Pitavastatin wird zwar von der Leber rasch in die Galle ausgeschieden, unterliegt aber einem enterohepatischen Kreislauf, so dass sich die Wirkdauer entsprechend verlängert. Weniger als 5 % einer Pitavastatin-Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 5,7 Stunden (Einmalgabe) und 8,9 Stunden (Steady-State), und das geometrische Mittel der scheinbaren oralen Clearance beträgt nach Einmalgabe 43,4 l/h.

**Einfluss der Nahrungsaufnahme:** Die maximale Plasmakonzentration von Pitavastatin war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 43 % erniedrigt; allerdings blieb die AUC unverändert.

#### Spezielle Patientengruppen

**Ältere Patienten:** In einer Pharmakokinetikstudie, in der junge und ältere (ab 65 Jahren) gesunde Probanden miteinander verglichen wurden, war die AUC von Pitavastatin bei den älteren Probanden um den Faktor 1,3 größer. In klinischen Studien hatte dies keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Livazo bei älteren Patienten.

**Geschlecht:** In einer Pharmakokinetikstudie, in der gesunde männliche und weibliche Probanden miteinander verglichen wurden, war die AUC von Pitavastatin bei Frauen um den Faktor 1,6 größer. In klinischen Studien hatte dies keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Livazo bei Frauen.

**Ethnie:** Zwischen gesunden japanischen Probanden und solchen mit weißer Hautfarbe bestand beim pharmakokinetischen Profil von Pitavastatin bei Berücksichtigung von Alter und Körpergewicht kein Unterschied.

**Kinder und Jugendliche:** Bei Kindern und Jugendlichen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

**Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz und Hämodialysepatienten waren die AUC-Werte um den Faktor 1,8 bzw. 1,7 erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh A) war die AUC gegenüber gesunden Probanden um den Faktor 1,6 größer, während bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) ein 3,9-fach höherer AUC-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion werden Dosisbeschränkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Livazo kontraindiziert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Hinweise auf eine Nephrotoxizität fanden sich bei Affen bei Expositionen, die höher waren als die erreichten beim erwachsenen Menschen unter der Behandlung mit der Tageshöchstdosis von 4 mg. Bei Affen spielt die renale Ausscheidung eine viel bedeutendere Rolle als bei anderen Tierarten. In vitro an Lebermikrosomen durchgeführte Untersuchungen weisen darauf hin, dass dieser Befund möglicherweise auf einen affenspezifischen Metaboliten zurückzuführen ist. Es ist unwahrscheinlich, dass die bei Affen beobachteten renalen Wirkungen für den Menschen klinisch relevant sind; dennoch kann die Möglichkeit renaler Nebenwirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Pitavastatin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität oder die Reproduktionsleistung, und es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potential. Allerdings wurde in hohen Dosen maternale Toxizität beobachtet. So starben in einer Studie an Ratten bei Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa dem 4-fachen der höchsten humantherapeutischen Dosis auf AUC-Basis) Muttertiere kurz vor oder am Ende der Trächtigkeit, wobei auch Feten bzw. neugeborene Jungtiere verendeten. Bei juvenilen Tieren wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Hyprolose (5,0 – 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)

Hypromellose (E 464)

Aluminium-Magnesium-Silicat

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Triethylcitrat (E 1505)

Hochdisperses Siliciumdioxid

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus weißer PVC/PVdC- und Aluminiumfolie in Umkartons mit 30 Tabletten [N1].

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zum Schutz der Umwelt darf das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

## 7. Inhaber der Zulassung

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

## 8. Zulassungsnummer(n)

79602.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung

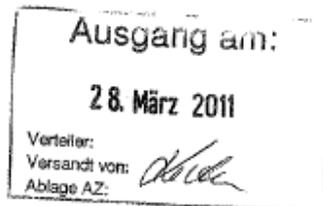
11.02.2011

## 10. Stand der Information

02.2011

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



## Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegeleystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner:  
Dr. Antje Behring  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
antje.behring@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
AB

Datum:  
28. März 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Merckle Recordati GmbH  
Eberhard-Finckh-Str.55  
89075 Ulm

### Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

am 11. Februar 2011 wurde das Arzneimittel Livazo® mit dem Wirkstoff Pitavastatin-Hemicalcium im dezentralen Verfahren zugelassen. Da Ihr Unternehmen als Vertreter für dieses Arzneimittel gemeldet ist, möchten wir Sie darauf hinweisen, dass dieses Arzneimittel in den Anwendungsbereich des § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fällt.

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist gemäß § 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird, durchzuführen.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers. Gemäß § 11 Absatz 3 VerFO des G-BA fordern wir Sie deshalb auf, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens von Livazo® in Deutschland, ein vollständiges Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss einzureichen.

Werden die erforderlichen Nachweise dem G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorgelegt, hat dies zur Folge, dass nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss zu verwenden. Zudem sind im 5. Kapitel der Verfahrensordnung Regelungen zum Verfahren der Nutzenbewertung und der Beratung festgelegt. Weitergehende Informationen zum Verfahren, zu den Nachweisen und zur Einreichung des Dossiers finden Sie unter

[http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung\\_35a/](http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung_35a/).



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Sie haben die Möglichkeit gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu beantragen (Anforderungsformular für eine Beratung: Anlage I des Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA ist auf unserer Internetseite zu finden

[www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen/#2](http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen/#2)).

Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die für die Nutzenbewertung vorzulegenden Unterlagen und Studien sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

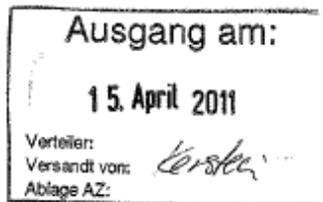
Der Zulassungsinhaber, Kowa Pharmaceuticals Europe, wurde mit einem gleichlautenden Schreiben informiert.

Mit freundlichen Grüßen

—

i. A. Dr. Antje Behring  
Referentin

—



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegeleystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner:  
Dr. Antje Behring  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
antje.behring@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:  
15. April 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

KOWA Pharmaceutical Europe CO. LTD.  
105 WHARFEDALE ROAD  
WINNERSH, WOKINGHAM, BERKSHIRE  
RG41 5RB  
UK

**Request to submit a dossier for the assessment of additional benefit according to Section 35a Book V of the Social Code (SGB V)**

**Dear Sir or Madam,**

on February 11<sup>th</sup> a marketing authorization was granted by the Decentralised Procedure in Germany for the new pharmaceutical Livazo<sup>®</sup> containing the active ingredient Pitavastatin Hemicalcium. Thereby we inform you that Livazo<sup>®</sup> falls under the scope of the Early Benefit Assessment of New Drugs conducted by the Federal Joint committee (G-BA) according to Section 35a Book V of the Social Code (SGB V).

The benefit assessment is conducted for pharmaceuticals containing new active ingredients or combinations, which are eligible for reimbursement and are first launched after January 1<sup>st</sup> 2011, insofar as this is the first time that a pharmaceutical with this active ingredient is launched in Germany.

The benefit assessment is based on evidence in form of a dossier submitted by the pharmaceutical company. The dossier has to be submitted at the latest at the time of inclusion of Livazo<sup>®</sup> in the Large German Specialities-Tariff (known as the "Lauer-Taxe").

Should the dossier be not submitted in time or be incompletely submitted, the proof of the additional benefit is deemed not proven.

The dossier template in Annex II chapter 5 of the rules of procedure of the G-BA must be used for the composition of the dossier. Additionally, in chapter 5 of the rules of procedure of the G-BA further requirements for the procedure of the benefit assessments and a consultation are stated. For more information please refer to our website: [http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arsneimittel/nutzenbewertung\\_35a/](http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arsneimittel/nutzenbewertung_35a/).



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Your company has the option to request a consultation meeting with the G-BA according to section 35a para.7 SGB V in relation to section 8 of the drug-benefit-act (AM-NutzenV). The form according to Annex I (Application form) of chapter 5 of the rules of procedure must be used for the request

[www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/anzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen/#2](http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/anzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen/#2).

The subject of the consultation meeting is to provide advice about the tangible content of the documents, the studies to be submitted and the appropriate comparable therapy.

The distributor in Germany, Merckle Recordati GmbH, Ulm, received an identical information letter.

With kind regards

*A. Behring*

i. A. Dr. Antje Behring  
Referentin

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original: <i>Dr. Behring</i>				
Kopie:				
Eingang: 14. Juni 2011				UP
GF	M-VL	QS-V	AM	→ AG
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.	

14. JUNI 2011  
1291



Merckle Recordati GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
89075 Ulm/Germany  
Telephone: +49 (0) 731 7047-0  
Telefax: +49 (0) 731 7047-297  
www.merckle-recordati.de

Merckle Recordati GmbH, Eberhard-Finckh-Straße 55, 89075 Ulm/Germany

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Dr. Antje Behring  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

10.06.2011/PeM  
Telephone: +49 (0) 731 7047 - 178  
Telefax: +49 (0) 731 7047 - 44 178  
merkle.p@merckle-recordati.de

► Schreiben vom 28.03.2011

**Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Livazo**

Sehr geehrte Frau Dr. Behring,

Vielen Dank für Ihr Schreiben vom 28. März 2011.

Die Firma Recordati S.p.A., Italien hat die Lizenzrechte für Pitavastatin (Livazo) von der europäischen Tochter des japanischen Unternehmens Kowa Pharmaceuticals erworben. Als Tochter der Recordati S.p.A obliegt der Merckle Recordati GmbH der Vertrieb des Produktes in Deutschland.

Sie haben uns in o.g. Schreiben aufgefordert, den Zusatznutzen dieser in Deutschland neuen Substanz „Pitavastatin“ gegenüber den auf dem Deutschen Markt erhältlichen Statinen darzustellen.

Eine direkte Vergleichsstudie von Pitavastatin mit Atorvastatin, die CHIBA Studie („Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis“, siehe Anlage), belegt eine vergleichbare Senkung der Lipid Parameter (Non-HDL-C; TC; LDL-C und TG) von Pitavastatin 2mg/d mit Atorvastatin 10mg/d nach 12 Wochen sowie eine vergleichbare Erhöhung des HDL-C; in keinem Fall wurde das Signifikanzniveau erreicht. Das Verträglichkeitsprofil der beiden Medikationen war ebenfalls vergleichbar.

Geschäftsführer/Managing Directors:  
Andrea Recordati  
Dr. Jürgen Harders

Registergericht/Registry court:  
Ulm HRB 169  
Ust.-Id.-Nr.: DE 811 213 325  
Steuer-Nr.: 88 003/37003

Deutsche Bank AG Ulm  
Konto: 225 086 IBAN: DE20 6307 0088 0022 5086 00  
BLZ: 630 700 88 SWIFT: DEUT DE 55 630

Auch Studienreviews zeigen die Gleichwertigkeit von Pitavastatin gegenüber den in Deutschland zugelassenen Statinen. Daher wird die Merckle Recordati GmbH keine Nachweise für einen Zusatznutzen einreichen und die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer akzeptieren. Das Inverkehrbringen wird nach § 29 Absatz 1b und 1c AMG zum 01.07.2011 angezeigt (Sunset Clause).

Für Fragen stehen wir gerne zu Ihrer Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
**Merckle Recordati GmbH**



Dr. Jürgen Harders  
Geschäftsführer



i.A. Dr. Anette Mayer  
Leiterin Abteilung Zulassung

Anlagen:  
Statement Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. vom 02.06.2011  
CHIBA Studie



***Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.***

---

FAO:  
Dr Antje Behring  
Abteilung Arzneimittel

---

Gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
Germany

2<sup>nd</sup> June 2011

Dear Ms Dr. Behring,

**Re: Request for dossier demonstrating additional benefits of Pitavastatin over other HMG-CoA reductase inhibitors, and**  
**Re: Submission of dossier for early benefit assessment Livazo (Pitavastatin)**

I refer to your letter of 28.3.2011 addressed to our German distributor Merckle Recordati GmbH.

I confirm Kowa Pharmaceuticals Europe Co. Ltd., the marketing authorization holder, agree with Merckle Recordati GmbH that there will be no submission of a dossier for a benefit assessment and that we will accept the classification of Pitavastatin into the HMG-CoA reductase inhibitors group.

Kind regards,

Yours sincerely

Drummond Paris  
President  
Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.

## 5      **Verfahrensablauf**

### Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
9. Sitzung der Arbeitsgruppe „§ 35a“ des Unterausschusses „Arzneimittel“	15.06.2011	Schreiben der Fa. Merckle Recordati GmbH vom 10.06.2011 (Posteingang 14.06.2011) und Beratung über weiteres Vorgehen
36. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	13.07.2011	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
37. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	18.08.2011	Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V – Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen und Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 18. August 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess